

# Miotonías no distróficas y parálisis periódicas. Aspectos clínicos y terapéuticos



S.I. Pascual Pascual  
Servicio de Neurología Pediátrica  
Hospital U. "La Paz". MADRID

La **miotonía** es un síntoma que es común a un grupo heterogéneo de enfermedades.

Se define como una dificultad para la relajación del músculo después de

una contracción voluntaria (**miotonía de acción**) o de una estimulación mecánica (**miotonía de percusión**)

y está causada por una actividad eléctrica persistente en el sarcolema.

# La miotonía

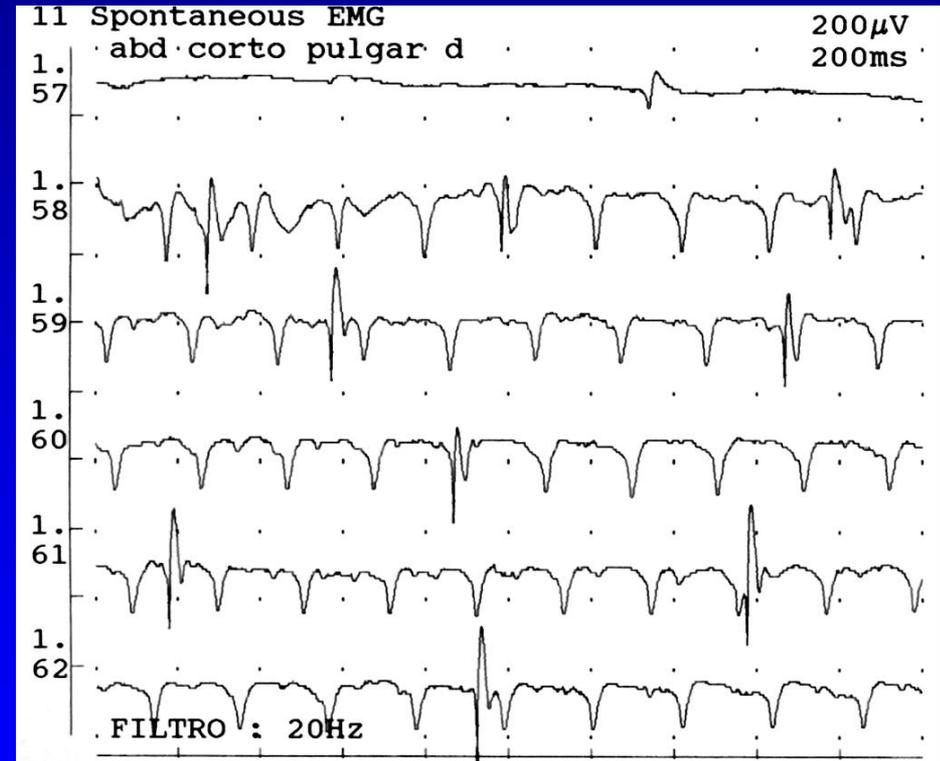
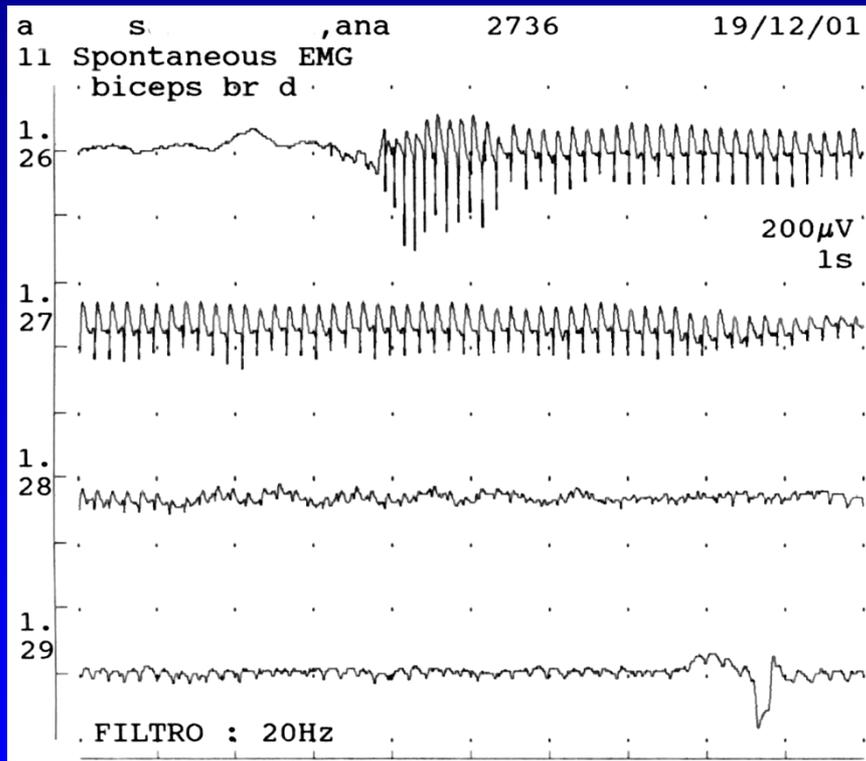


Miotonía congenita

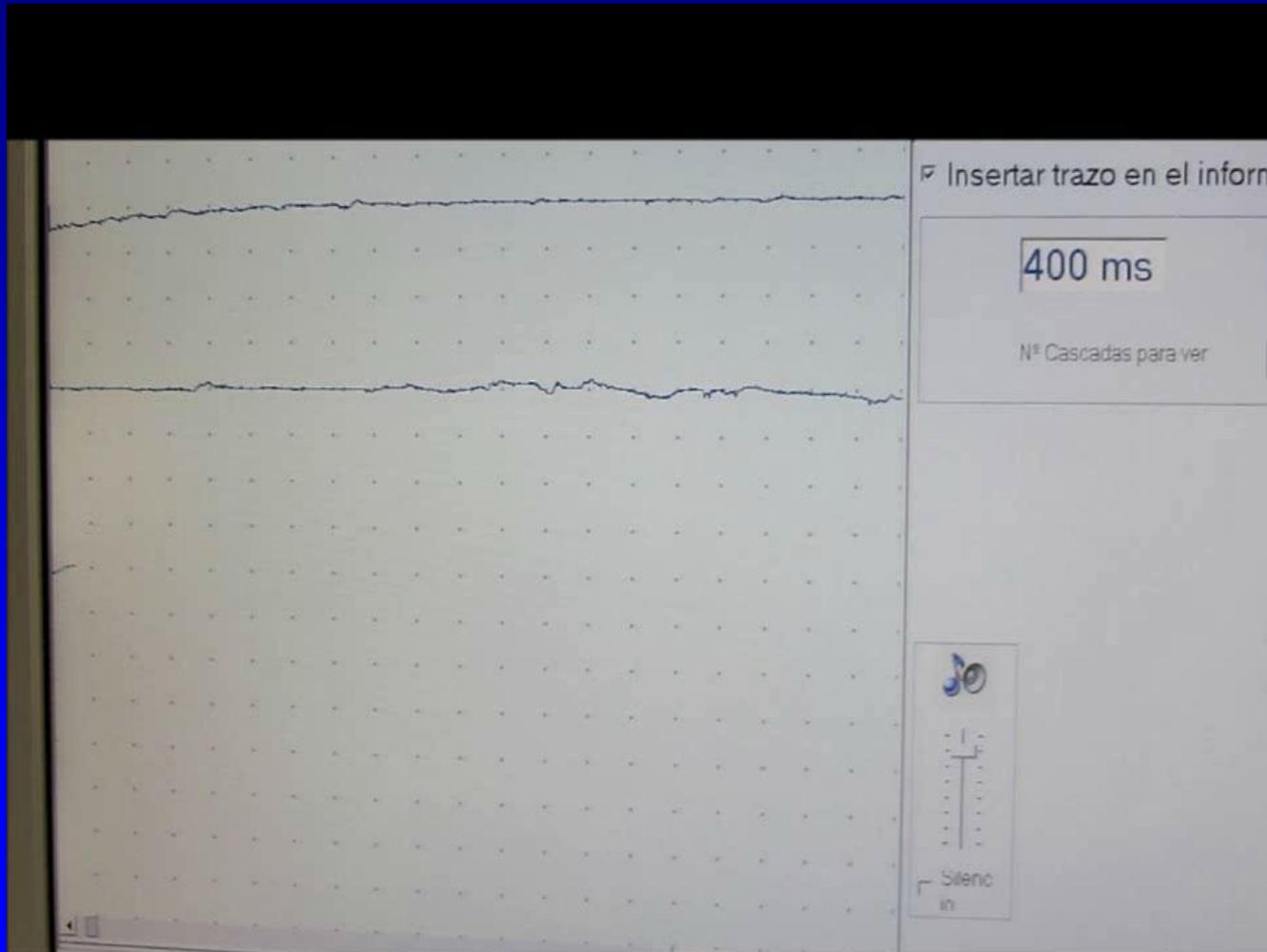


D.M. Steinert

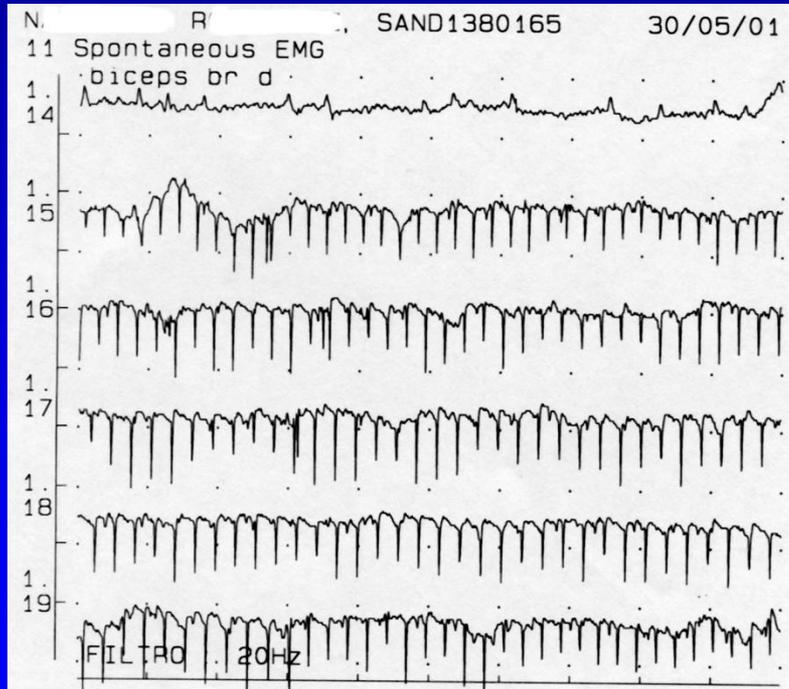
# Descarga miotónica EMG, DM Steinert



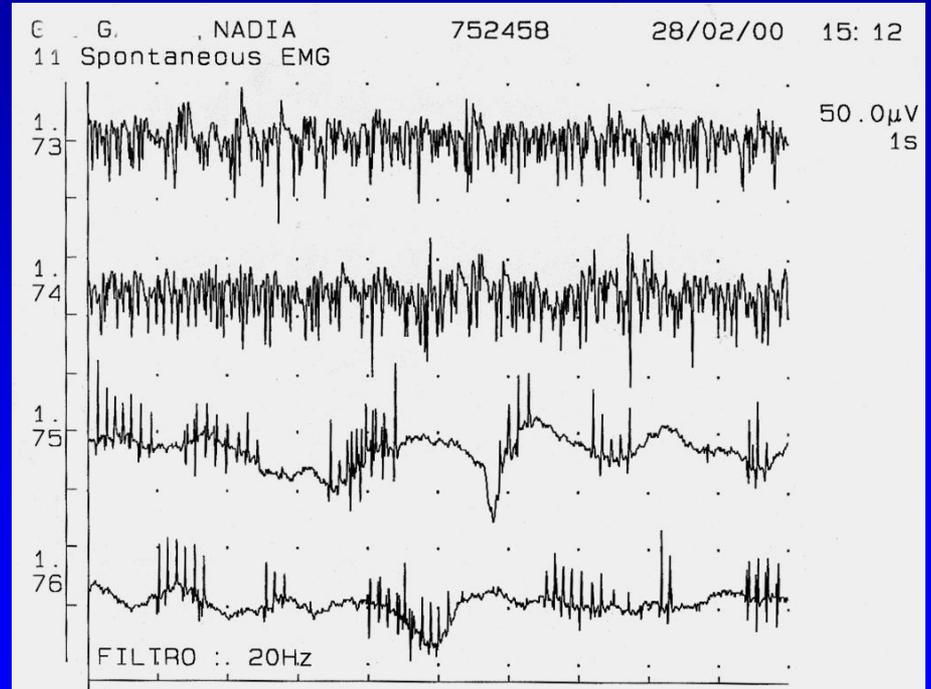
# Descarga miotónica EMG



## Glucogenosis tipo II



## Dermatomiositis: descargas repetitivas.



## DIFFERENTIAL DIAGNOSIS OF MYOTONIC DISORDERS

TIMOTHY M. MILLER, MD, PhD

**Table 1.** Differential diagnosis of myotonic disorders.

### Clinical Myotonia and Electrical Myotonia

- Myotonic dystrophy type 1
- Myotonic dystrophy type 2 (proximal myotonic myopathy)
- Myotonia congenita
- Schwartz–Jampel syndrome

### Clinical Paramyotonia and Electrical Myotonia

- Hyperkalemic periodic paralysis
- Paramyotonia congenita

### Electrical Myotonia without Clinical Myotonia

- Acid maltase deficiency

### Uncommon Causes of Myotonia

- Myopathy
- Denervation
- Drug-induced hypothyroidism

# miotonías

- **distróficas**
  - DM1 (Steinert)
  - DM2 (proximal, PROMM)
- **No distróficas**
  - Miotonías congénitas
- **Parálisis periódicas**

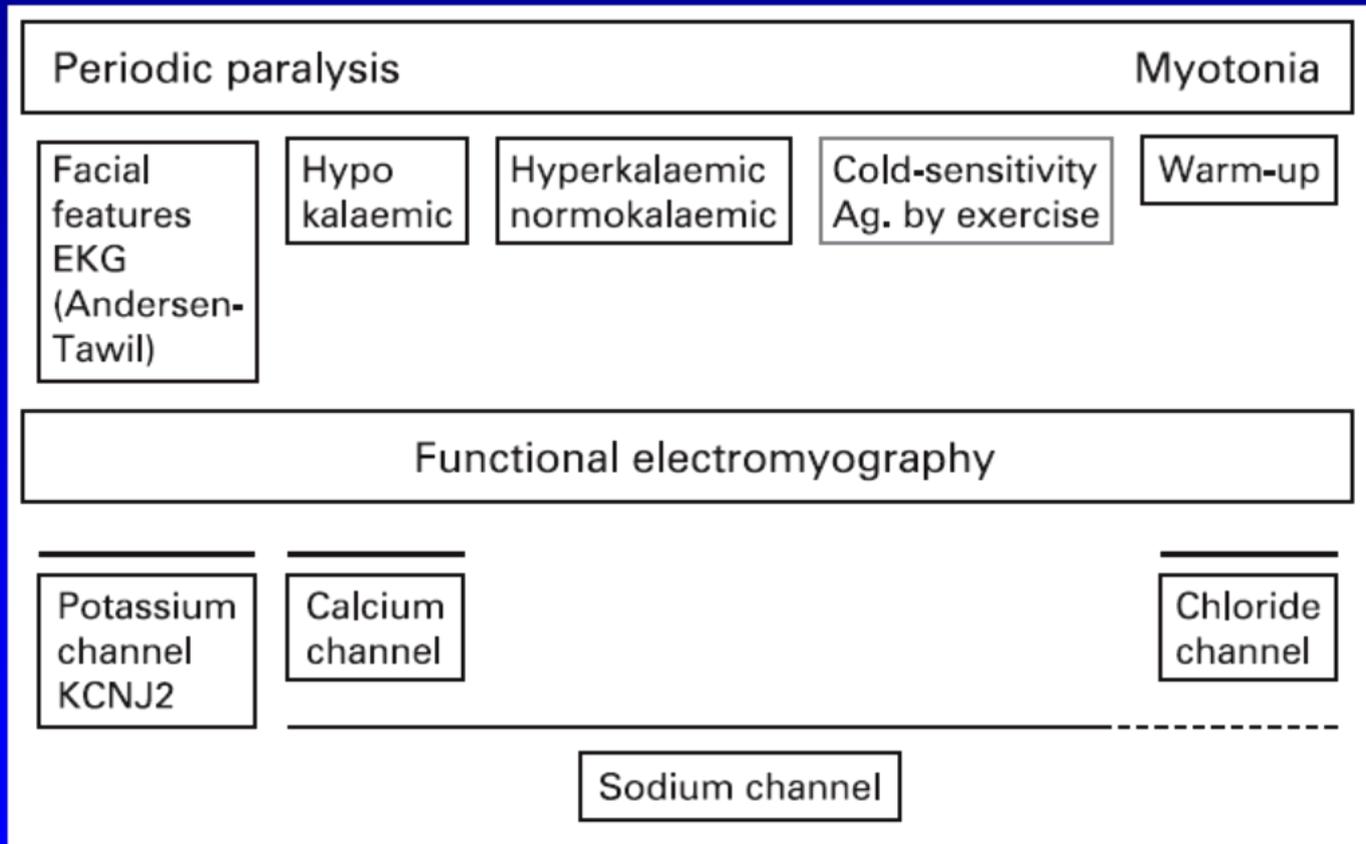
modificaciones en los canales iónicos de Ca, Cl, Na, K y protein-kinasas

# Diagnosis and new treatment in muscle channelopathies

G Meola, M G Hanna and B Fontaine

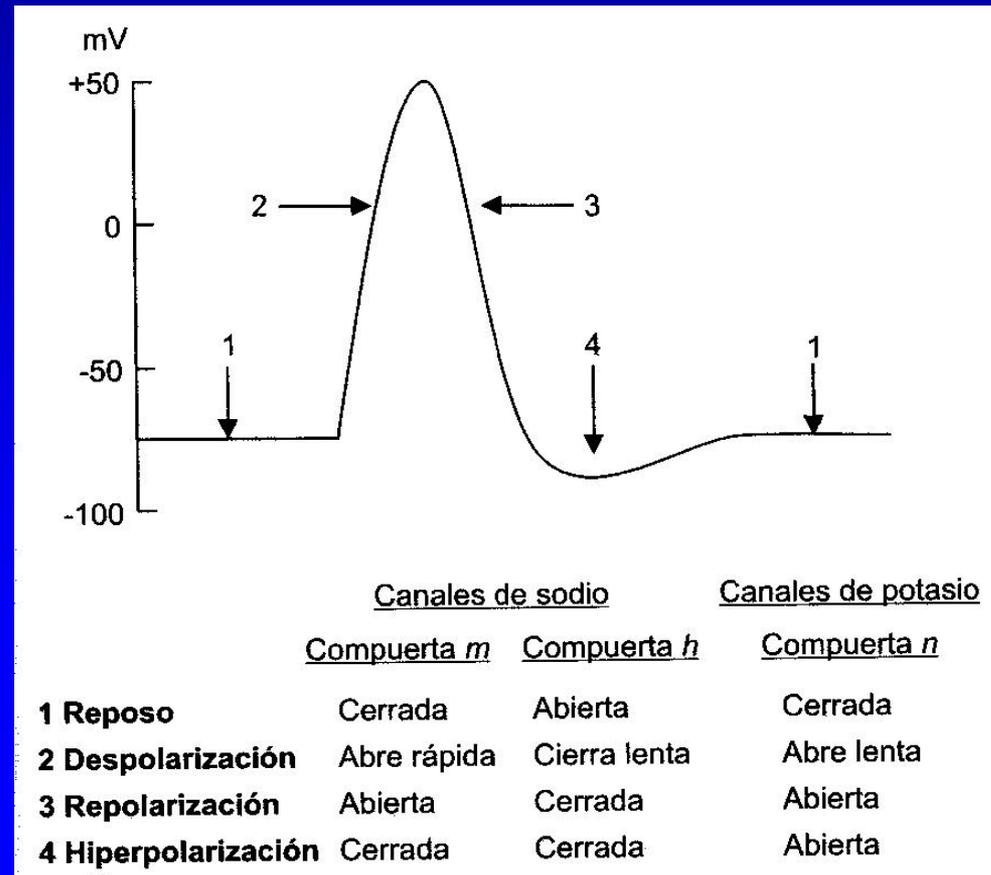
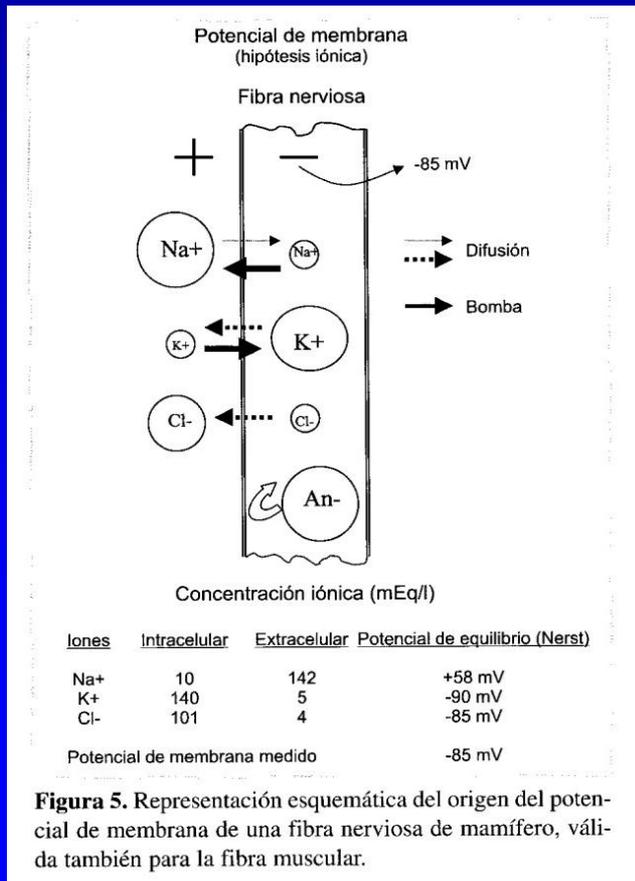
*J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2009;80;360-365

## Espectro continuo entre miotonía y parálisis periódica, en las canalopatías



La EMG funcional ayuda a diagnosticarlas.

- **canales del sodio:** despolarización de la fibra muscular
- **canales del potasio:** repolarización.
- **canales del cloro:** repolarización y mantenimiento de la polarización (potencial de reposo).
- **canales del calcio:** probable efecto por modificación de otros canales.



# Alteración del Canal del sodio

## Parálisis periódicas

1. **Despolarización:** entrada de  $\text{Na}^+$
2. **Inactivación rápida**, aunque continúe la despolarización  
Las mutaciones SCN1S la impiden (**ganancia de función**)  
Se mantiene un menor potencial de membrana. Debilidad con ejercicio.  
Las mutaciones PP hipoK la aumentan (**pérdida de función**)
3. **Inactivación lenta**  
Si funciona,  $\Rightarrow$  miotonía.  
Si no funciona  $\Rightarrow$  parálisis periódica Hiper K

### **El ataque se resuelve con**

Entrada rápida de  $\text{K}^+$  en la célula  
Aclaramiento renal de  $\text{K}^+$

## Alteración del Canal del calcio

**Se desconoce el mecanismo de funcionamiento.  
Probablemente modifica otros iones**

## Alteración del Canal del potasio

**Pérdida de función, reducción de la corriente de  $K^+$ ,  
No repolariza**

# Alteración del Canal del cloro

## Miotonías congénitas

### Pérdida de función, reducción de la corriente de Cl<sup>-</sup>

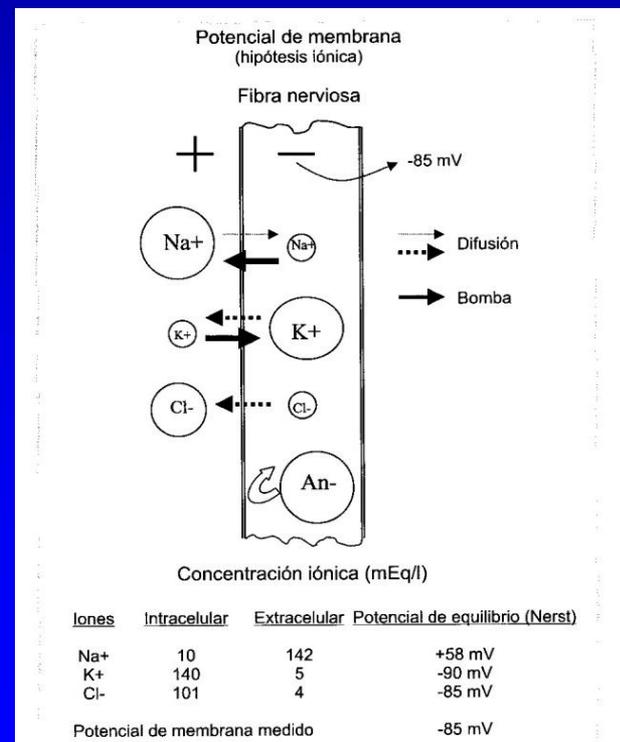
No repolariza.

No mantiene el potencial de reposo, al no equilibrar la salida de K<sup>+</sup> al tubulo T.

La disminución de función del canal Cl<sup>-</sup> al 20% → **miotonía severa**.

La disminución al 40% **miotonía leve**

La disminución al 50% → **no miotonía**, solo ligero retardo de la relajación como se ve en heterocigotos de la forma recesiva.



**Figura 5.** Representación esquemática del origen del potencial de membrana de una fibra nerviosa de mamífero, válida también para la fibra muscular.

# Miotonía congénitas

Las **miotonías congénitas** (no distróficas) son enfermedades causadas por mutaciones dominantes o recesivas del gen CLCN1 del músculo esquelético (crom. 7q35).

# Miotonías congénitas. Clínica

- Miotonía generalizada
- Comienzo en los primeros años
- Cansancio
- Dificultad para iniciar los movimientos
- Mejora con el ejercicio (“calentamiento”)
- Hipertrofia muscular
- Descargas miotónicas
- Talla baja

# Miotonías congénitas. Historia

- 1876, Familia Dr. **Thomsen**, dominante
  - Madre, hermanos. Más de 100 afectados en 9 generaciones.
- 1977, **Becker**,
  - **forma recesiva**
  - **formas dominantes**
    - Thomsen
    - otras (generalmente trastornos de Canales sodio).

# Miotonias congénitas.

## Variabilidad fenotípica:

1. Asintomático, pero con miotonía al explorar o en EMG.
2. Leve o transitoria, fluctuante
3. Marcada, pero sin debilidad transitoria
4. **Marcada, con debilidad pero sin atrofia o distrofia muscular**
5. **Marcada, con debilidad y atrofia o distrofia muscular**

Formas Thomsen: grados 1-3

Formas Becker: generalmente grados 3-5 .

# Miotonías congénitas

- Prevalencia (Alemania)
  - dominantes: 1/23.000
  - recesivas 1/50.000
- Las recesivas son:
  - más graves, aunque variable
    - 1/3 fenotipo distrófico, severo  
(con debilidad, atrofia y rasgos EMG e histológicos distróficos)
    - 1/3 con debilidad transitoria pero sin atrofia muscular
    - 1/3 leves, indistinguibles de las formas dominantes.
  - aparecen más tardíamente. ¿Por qué?

Gran variación del fenotipo, incluso dentro de la misma familia, con la misma mutación.

# Miotonias congénitas. Genética

- Debida a mutaciones en el gen CLCN1 del canal de iones cloruros Clc-1 del músculo.
- Descritas >120 diferentes mutaciones
  - Aprox 40% dominantes
  - 60% recesivas
- Hay mutaciones:
  - Dominantes con penetrancia completa
  - Dominantes con penetrancia incompleta
  - Recesivas
  - Que pueden ser tanto dominantes como recesivas.

Wu et al, Brain 2002;125:2392

Zhang et al, Neurology 2000; 54:937

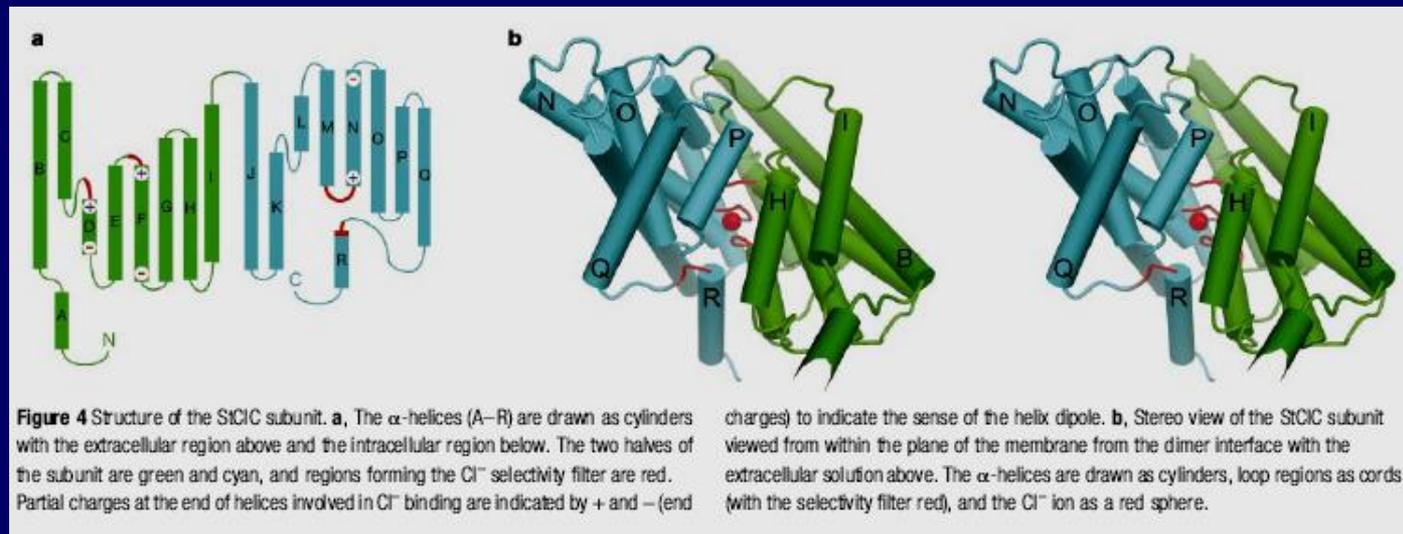
Coldin-Jorgensen et al, Muscle & Nerve, 2003;27:449

Coldin-Jorgensen, Muscle & Nerve 2005, 32:19-34.

# Miotonias congénitas.

## Canal CICN1, conductancia teórica:

- Dímero.
- **En casos dominantes**, asumiendo expresividad 1:1 de ambos alelos:
  - 25% de los dímeros: **Mutado-Mutado**: No conductancia Cl<sup>-</sup>
  - 50% de los dímeros: **Mutado-sano**, conductancia parcial (al 50%)
  - 25% de los dímeros **sano-sano**: conductancia normal.
  - Es decir, tiene alrededor del 50% de función de canales Cl<sup>-</sup>
- **En los casos recesivos**:
  - Todos los dímeros son mutados-mutados.
  - Gran alteración de la conductancia Cl<sup>-</sup>.



# Miotonias congénitas.

## ¿Por qué la variación fenotípica con el mismo genotipo?

- Otros genes?
- Sexo: ligeramente más grave en varones.
- Frecuente agravamiento con embarazo
- Con la edad no suele cambiar mucho. Algunos mejoran otros empeoran levemente.
- **Expresión alélica diferente:**
  - 25% de los genes humanos muestran 4 veces más expresión de un alelo que de otro. [Lo et al, Genome Res 2003;13;1855.](#)
  - Se ha demostrado en las miotonías congénitas.
  - Pero no explica toda la variación de síntomas (también existe variación en casos homocigotos)

# Miotonias congénitas.

## Fenómeno del “calentamiento con el ejercicio”

- Algunos afectados de la familia Thomsen eran trapeceistas.
- Dura poco, cesa tras 5 minutos de reposo.
- No se sabe por qué se produce:
  - ¿Por hiperfunción de bomba Na-K inducida por el ejercicio?.  
Tiende a hiperpolarizar la célula.
    - Pero los activadores de la bomba Na-K no mejoran la miotonía (Beta adrenergicos).
  - ¿Por disminución del pH celular en el ejercicio?

# Paciente 1

Mujer de 35 años, con comienzo de la sintomatología en la lactancia,

-retraso en la marcha (18 meses)

-hipertrofia muscular

-Miotonía

-Hiper CPK

Curso estable sin tratamiento.

Buena respuesta a la acetazolamida

Vida normal,

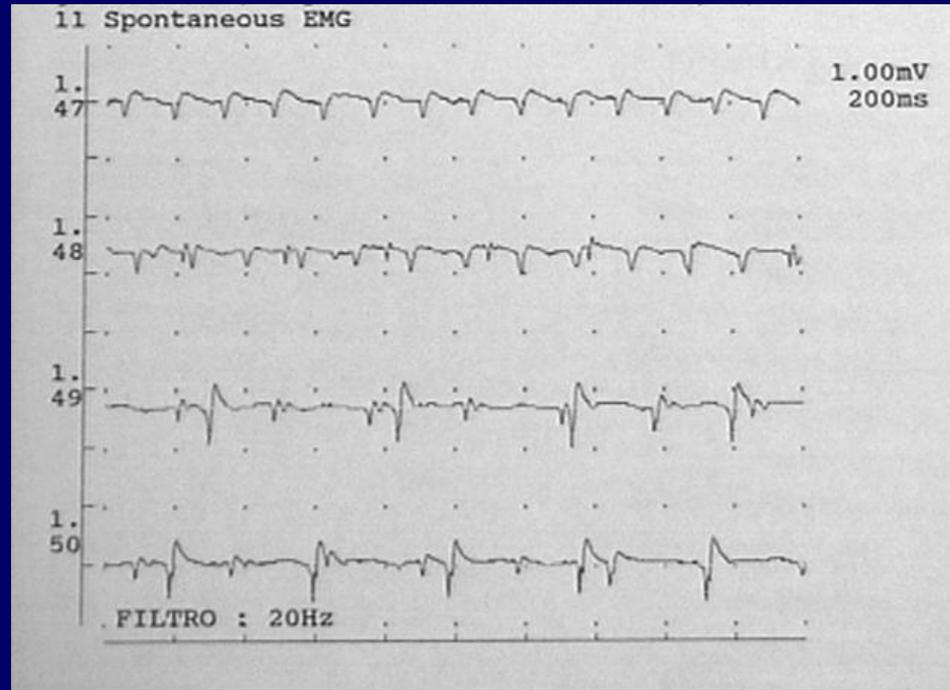
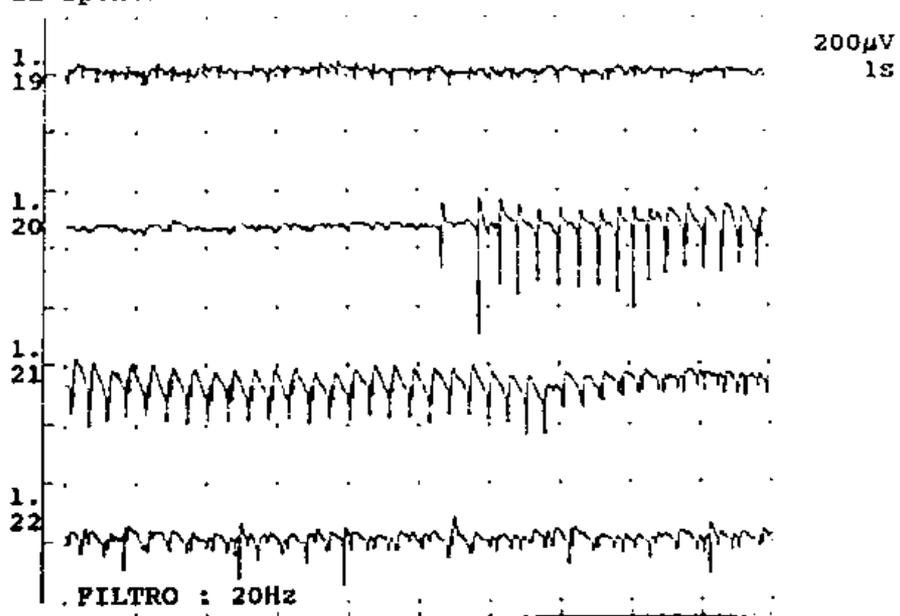
Universitaria, profesión liberal.

Dos hijos sanos.

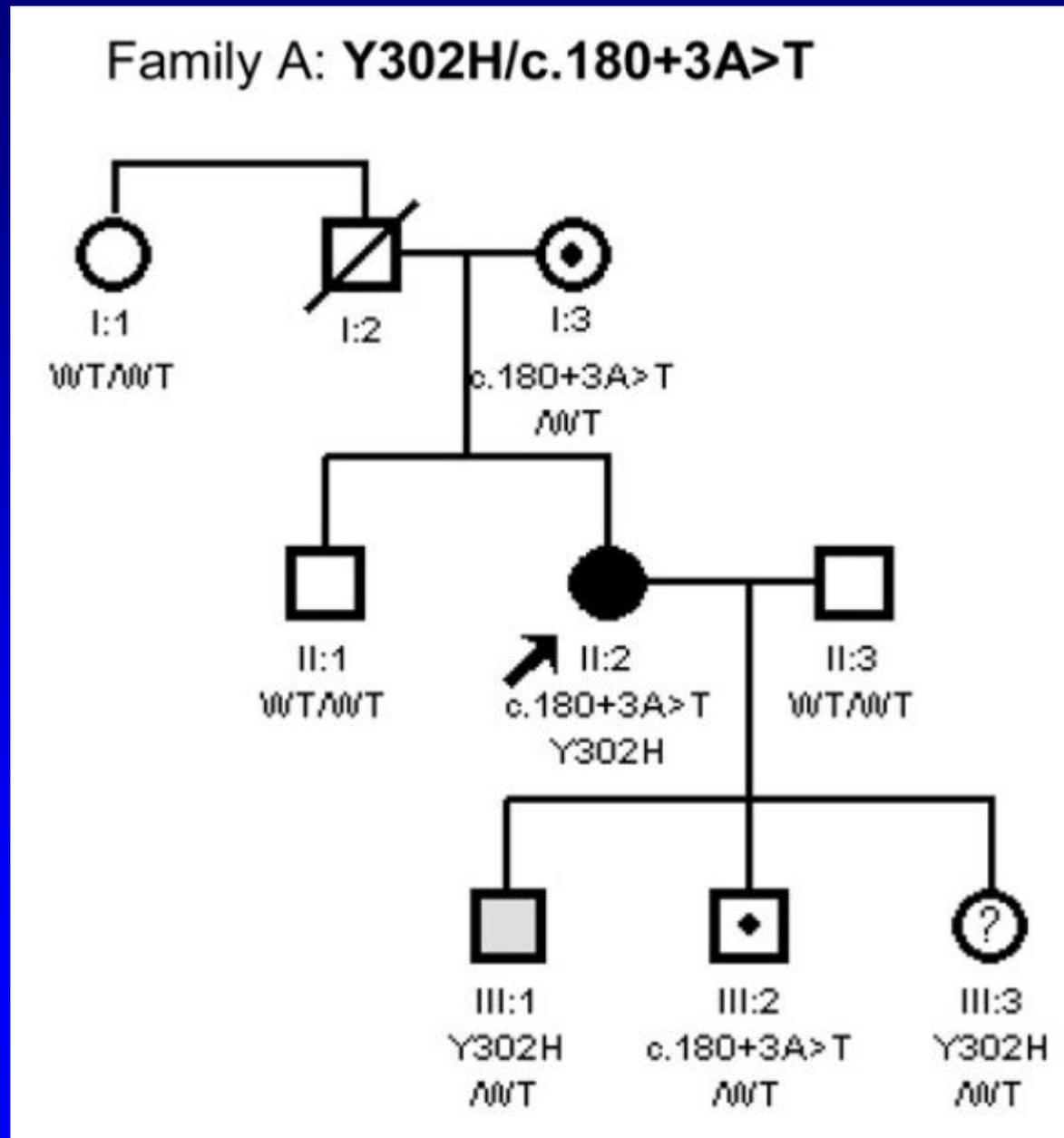
Padres sanos sin miotonía

Talla baja, hipertonía e hipertrofia por contracción muscular generalizada, miotonía.

# Paciente 1

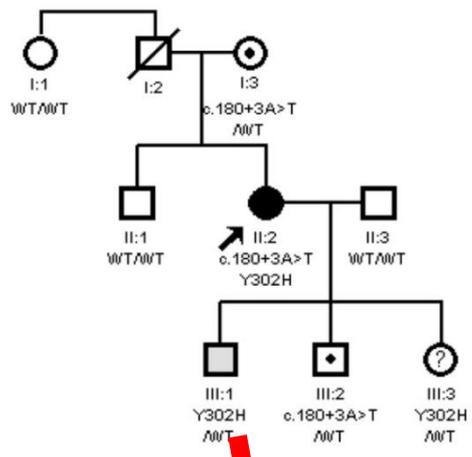


# Paciente 1.- Heterocigoto compuesto.



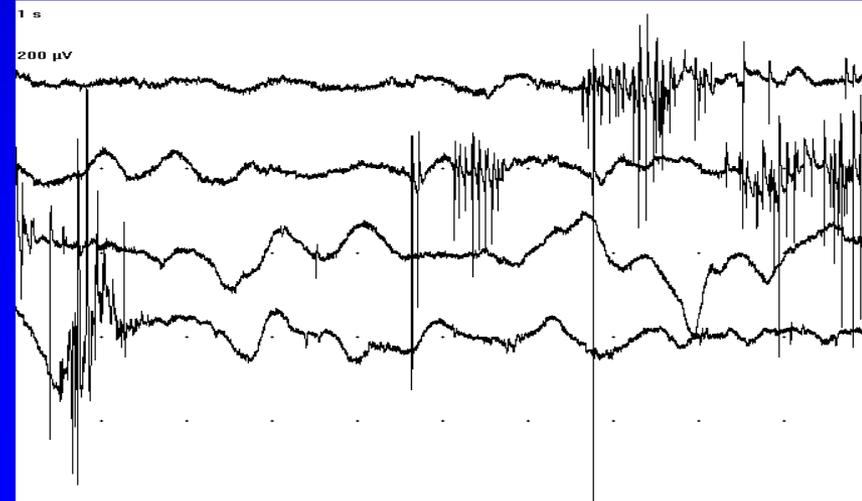
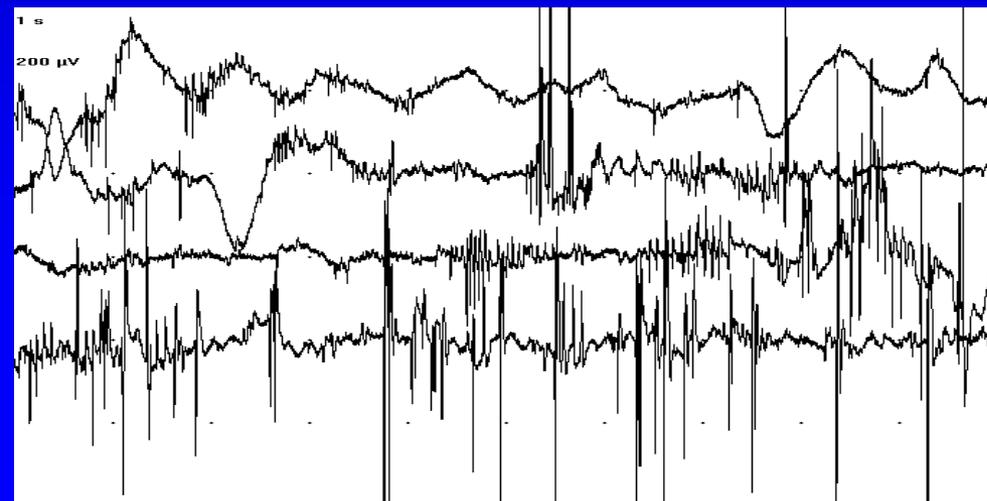
Family A: Y302H/c.180+3A>T

Fam



# Hijo de la paciente 1

- Sin miotonía clínica (9 años de edad).
- La madre le nota un poco más lento que el hermano, cree que ha heredado la enfermedad
- EMG: breves descargas miotónicas
- Dtico: Miotonia Thomsen. Expresividad variable



## Paciente 2, Jorge R

Miotonía congénita, Becker



# Jorge R. Miotonía cong. Becker

Varón de 6 años, con comienzo de la sintomatología a los 3 años:

Cansancio

Dificultad para iniciar los movimientos

Dolor por calambres musculares

Miotonía generalizada, incluido diafragma,

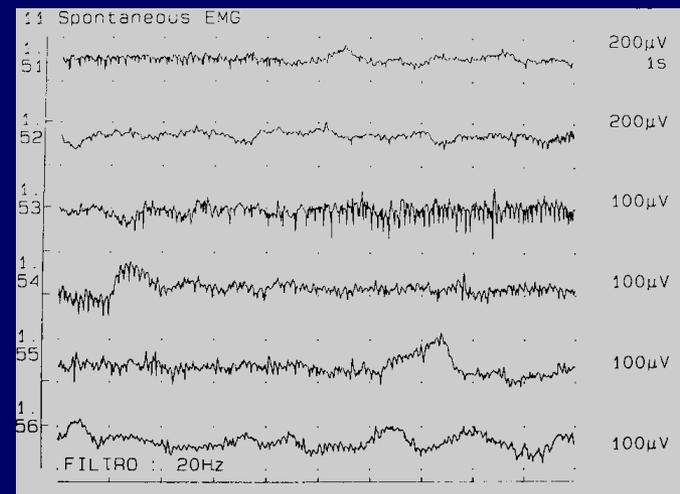
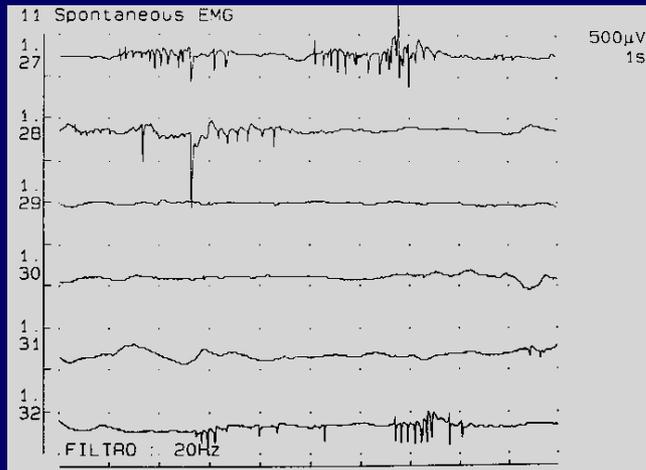
Curso progresivo.

Respuesta inicial a acetazolamida.

Respuesta buena a la mexiletina.

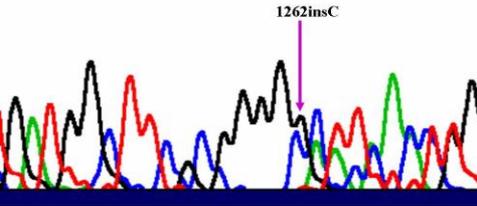
Padres no consanguíneos, sanos

el padre tiene breves descargas miotónicas EMG



Secuencia del exón 12 del gen CLCN1  
Familia R

G A T G G C T T C G C G G G G C T T H A N N H G

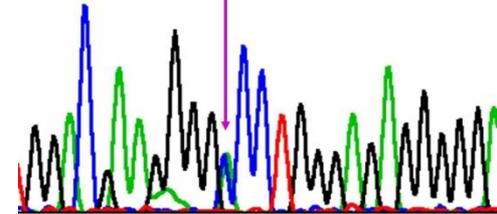


1262insC

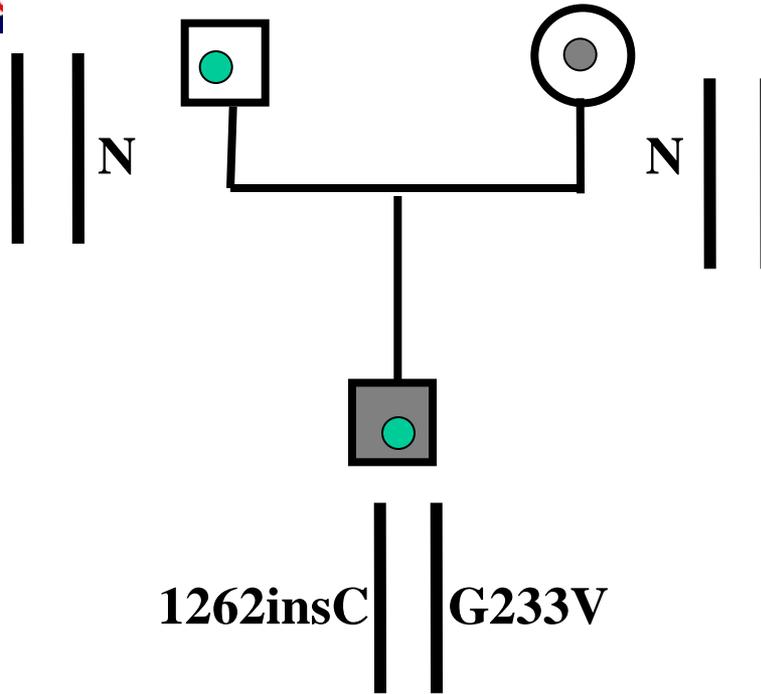
# Miotonía congénita. Familia RL

Secuenciación del exón 6 del gen CLCN1  
Familia RL

140 150 160  
G G A C G A R G G G G H C C T G G G R G A G G G G G A  
C→A (G1233Val)



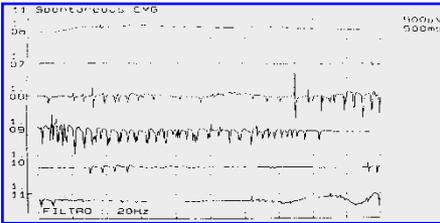
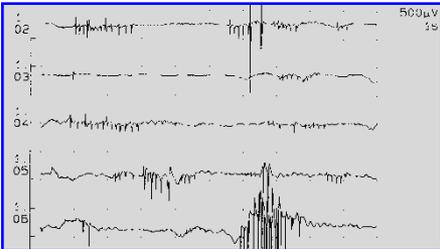
G233V



1262insC G233V

Evolución mutación CLCN1\_Gli233Val

VALTAGLGSGIPVGKE@PFVHIASICA@AV	Homo sapiens
VALTAGLGSGIPVGKE@PFVHIASICA@AV	Mus musculus
VALTAGLGSGIPVGKE@PFVHIASICA@AV	Rattus norvegicus
VALTAGLGSGIPVGKE@PFVHIASICA@AV	Canis familiaris
LTAGLGSGIPVGKE@PFVHIASICA	Cavia porcellus
VALTAGLGSGIPVGKE@PFVHIASICA	Torpedo marmorata
VGLTVALSAGFPLGKE@PFVHIASICA	Torpedo californica
LTAGLGSGIPVGKE@PFVHIASI	Drosophila melanogaster
STLTAGLGSGIPVGKE@PFVHIASI	Anopheles gambiae
LTAGLGSGIPVGKE@PFVHIASI	Caenorhabditis elegans
GSGIPVGKE@PFVHI	Leishmania
VGKE@PFVHIA	Schizosaccharomyces pombe



EMG del padre, asintomático.  
Descargas miotónicas

# Miotonias congénitas

“Miotonía latente”, ya descrita por Becker, 1977:

Portadores heterocigotos asintomáticos tienen en EMG:

- Descargas miotónicas breves, 100-500 mseg o
- Aumento de actividad de inserción
- Cuándo se valoran como anormales?
- Otros, sin embargo no tienen anomalías en EMG.



ELSEVIER

Available online at [www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)

SciVerse ScienceDirect

Neuromuscular Disorders 22 (2012) 231–243



[www.elsevier.com/locate/nmd](http://www.elsevier.com/locate/nmd)

## Screening for mutations in Spanish families with myotonia. Functional analysis of novel mutations in *CLCN1* gene

María J. Mazón<sup>a</sup>, Francisco Barros<sup>b</sup>, Pilar De la Peña<sup>b</sup>, Juan F. Quesada<sup>c</sup>,  
Adela Escudero<sup>c</sup>, Ana M. Cobo<sup>d,1</sup>, Samuel I. Pascual-Pascual<sup>e</sup>, Eduardo Gutiérrez-Rivas<sup>f</sup>,  
Encarna Guillén<sup>g</sup>, Javier Arpa<sup>h</sup>, Pilar Eraso<sup>a</sup>, Francisco Portillo<sup>a</sup>, Jesús Molano<sup>c,\*</sup>

### Abstract

Myotonia congenita is an inherited muscle disorder caused by mutations in the *CLCN1* gene, a voltage-gated chloride channel of skeletal muscle. We have studied 48 families with myotonia, 32 out of them carrying mutations in *CLCN1* gene and eight carry mutations in *SCN4A* gene. We have found 26 different mutations in *CLCN1* gene, including 13 not reported previously. Among those 26 mutations, c.180+3A>T in intron 1 is present in nearly one half of the Spanish families in this series, the largest one analyzed in Spain so far. Although scarce data have been published on the frequency of mutation c.180+3A>T in other populations, our data suggest that this mutation is more frequent in Spain than in other European populations. In addition, expression in HEK293 cells of the new missense mutants Tyr137Asp, Gly230Val, Gly233Val, Tyr302His, Gly416Glu, Arg421Cys, Asn567Lys and Gln788Pro, demonstrated that these DNA variants are disease-causing mutations that abrogate chloride currents.

# *Miotonías congénitas*

## *Conclusiones*

- Mutaciones del mismo gen CLCN1 dan lugar a formas dominantes (Thomsen) o recesivas (Becker).
- hay casos con sintomatología intermedia y mínima o nula, por diferentes mecanismos:
  - penetrancia incompleta, expresividad variable, variable expresividad alélica...
- En algunos casos la miotonía es muy severa (generalmente los recesivos)

# *Miotonía congénita Thomsen*

Mutación heterocigosis c.180+3 A>T



# *Miotonía congénita AD, Thomsen*



# Tratamiento de Miotonías congénitas

## Aumento de conductancia canales Cl<sup>-</sup>

- Acetazolamida

## Bloqueo de canales Na<sup>+</sup>

- Mexiletina
- Fenitoina.

**ABSTRACT:** Acetazolamide, a carbonic anhydrase inhibitor, is used empirically in neuromuscular diseases with episodic ataxia, weakness, and myotonia, although not all of the mechanisms responsible for its therapeutic effects are understood. To elucidate whether acetazolamide acts directly on the human skeletal muscle voltage-gated chloride channel (ClC-1), which is associated with myotonia, we evaluated the effects of acetazolamide on ClC-1 expressed in cultured mammalian cells, using whole-cell recording. Acetazolamide significantly shifted the voltage dependency of the open probability ( $P_o$ ) toward negative potentials in a dose-dependent manner, resulting in an increase of chloride conductance at voltages near the resting membrane potential. This effect was attenuated when using a pipette solution containing 30 mmol/L Hepes. These results suggest that acetazolamide can influence the voltage-dependent opening gate of ClC-1 through a mechanism related to intracellular acidification by inhibiting carbonic anhydrase and that the therapeutic effects of acetazolamide in neuromuscular diseases may be mediated by activation of ClC-1.

*Muscle Nerve* 34: 292–297, 2006

## ACETAZOLAMIDE ACTS DIRECTLY ON THE HUMAN SKELETAL MUSCLE CHLORIDE CHANNEL

HIROTO EGUCHI, MD,<sup>1</sup> AKIRA TSUJINO, MD,<sup>1</sup> MUNESHIGE KAIBARA, MD, PhD,<sup>2</sup>  
HIDEKI HAYASHI, MD, PhD,<sup>2</sup> SUSUMU SHIRABE, MD,<sup>1</sup>  
KOHTARO TANIYAMA, MD, PhD,<sup>2</sup> and KATSUMI EGUCHI, MD<sup>1</sup>

<sup>1</sup> First Department of Internal Medicine, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, 1-12-4 Sakamoto, Nagasaki 852-8523, Japan

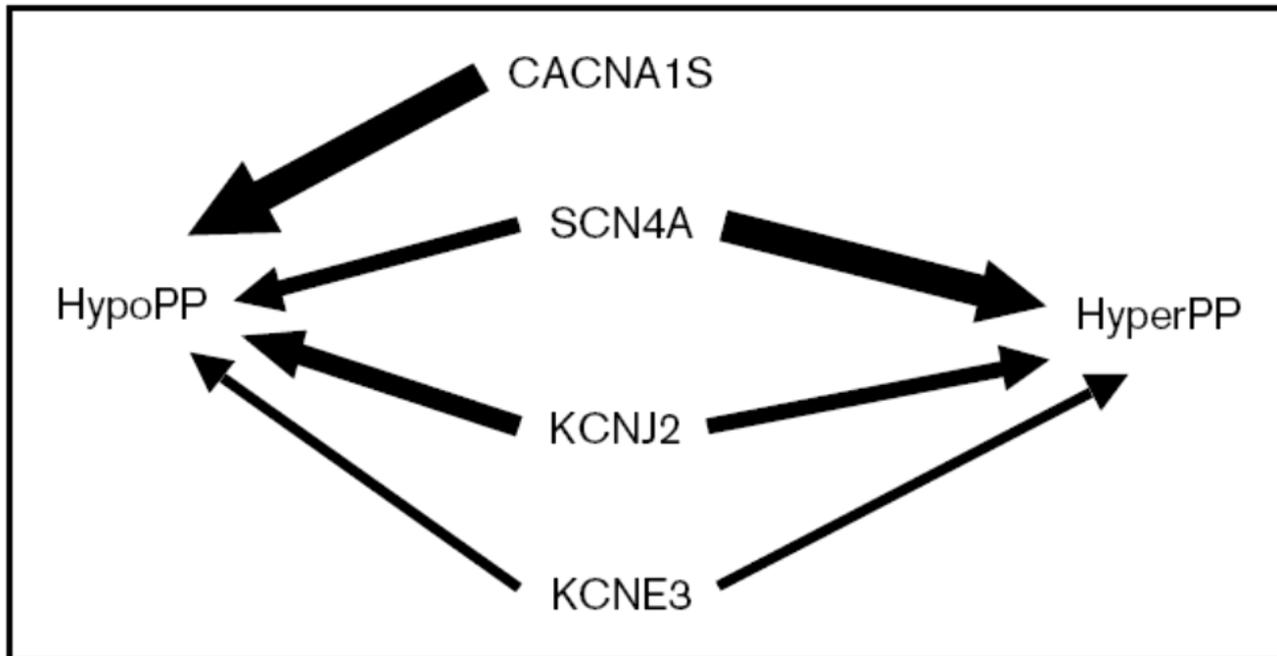
<sup>2</sup> Department of Pharmacology, Nagasaki University Graduate School of Biomedical Sciences, Nagasaki, Japan

# Parálisis periódicas

# Parálisis periódicas

## Genes implicados

Figure 1. Demonstrates the four genes known to cause the periodic paralyses



The arrow width represents the frequency with which mutations in the particular gene cause the particular disorder. HyperPP, hyperkalaemic periodic paralysis; hypoPP, hypokalaemic periodic paralysis.

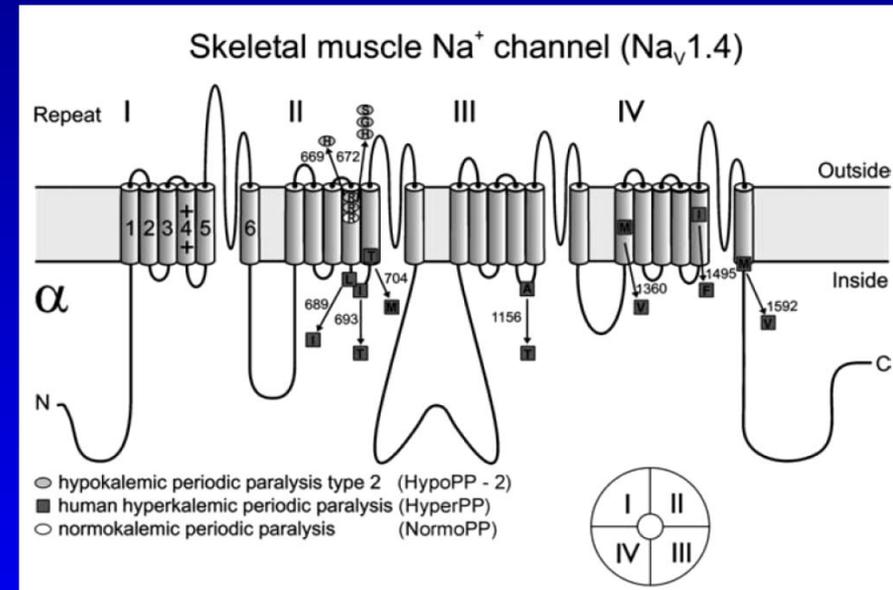
# ENF CANALES DEL SODIO

## Fenotipo

- Parálisis periódica hiperkaliémica
- Parálisis periódica hipokaliémica
- Paramiotonía congénita (Eulenburg)
- Miotonía fluctuante
- Miotonía permanente
- Miotonía sensible a la acetazolamida.
- Miotonía agravada por potasio

Mutaciones gen **SCN4A**, crom 17q

Algunas mutaciones pueden dar unas u otras formas clínicas



# ENF CANALES DEL SODIO

## Fenotipo

- Parálisis periódica hiperkaliémica
- Parálisis periódica hipokaliémica
- Paramiotonía congénita (Eulenburg)
- Miotonía fluctuante
- **Miotonía permanente**
- Miotonía sensible a la acetazolamida.
- Miotonía agravada por potasio

Mutaciones gen **SCN4A**, crom 17q

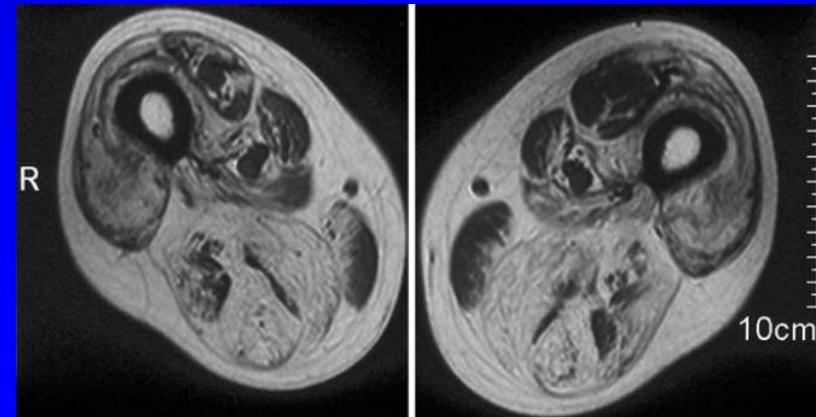
Algunas mutaciones pueden dar unas u otras formas clínicas



# PARÁLISIS PERIÓDICA HIPERKALIÉMICA

- AD
- **Ataques cortos de debilidad** localizada o generalizada (minutos a horas) (DD PPHipoK)
- K+ aumentado o normal en el ataque
- **miotonía**, a veces (DD PPHipoK)
- **Arritmia cardiaca**, a veces.
- **Situaciones que las provocan:**
  - inmovilidad (sueño), ingesta de K+, ejercicio previo, esteroides, alcohol, frío, embarazo, ayuno, estres

- **Evolución:**
  - Disminuyen su frecuencia en edad adulta
  - Mejoran con carbohidratos, ejercicio suave
  - Probable debilidad miopática en la edad adulta



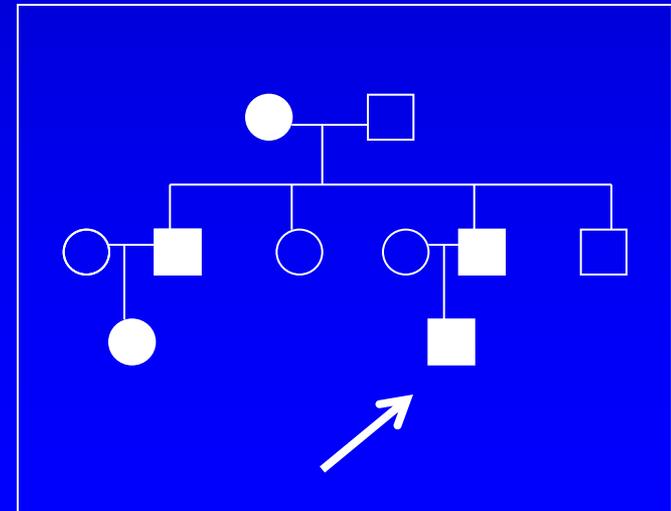
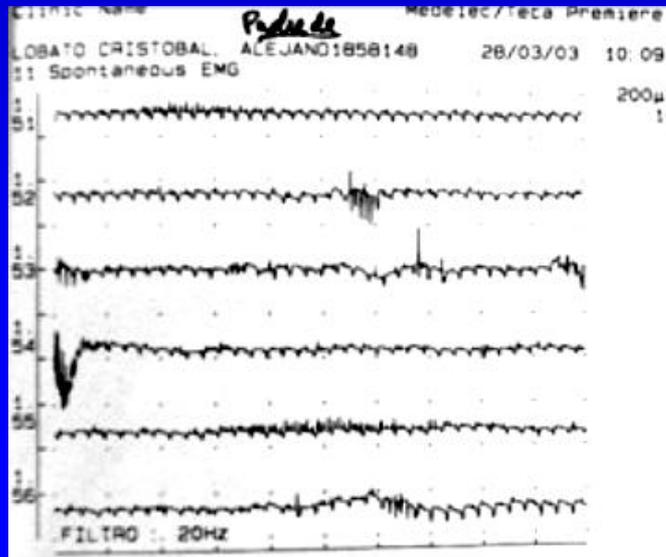
# PARÁLISIS PERIÓDICA HIPERKALIÉMICA

## Familia LC

- AD
- Paciente: 2 años.
  - Parestesias de MMII y debilidad de 5-10 min, que se recupera espontáneamente.
  - Más frecuentes en el ayuno prolongado o con actividad excesiva.
  - Exploración normal.
  - EMG normal. NO HAY MIOTONIA.
  - Gran mejoría con acetazolamida 67 mg/día
  - Mutación T704M del SCN4A (alt de inactivación rápida y de la inactivación lenta)

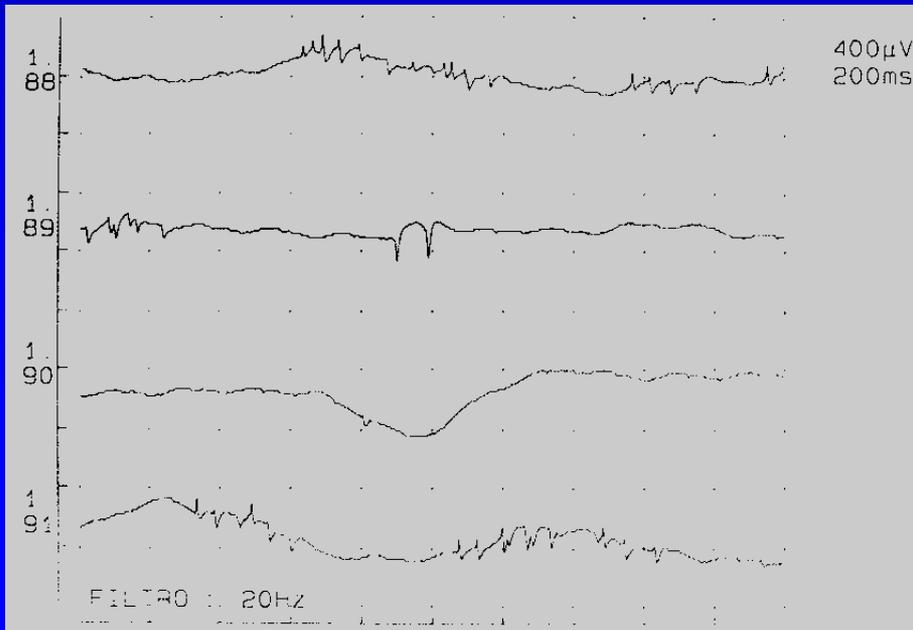
El padre:

La misma sintomatología  
EMG con descargas  
miotónicas  
No mejora con  
acetazolamida.

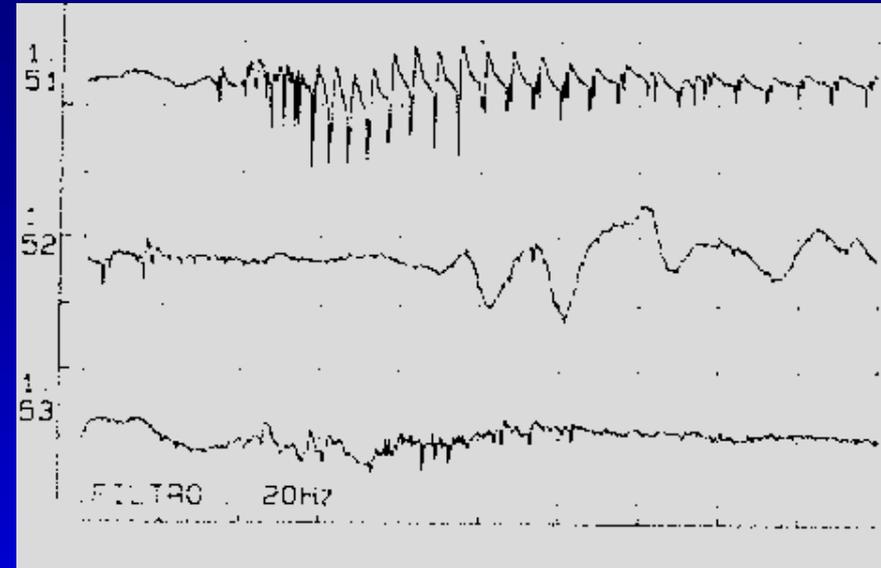


# Parálisis periódica HiperKaliémica

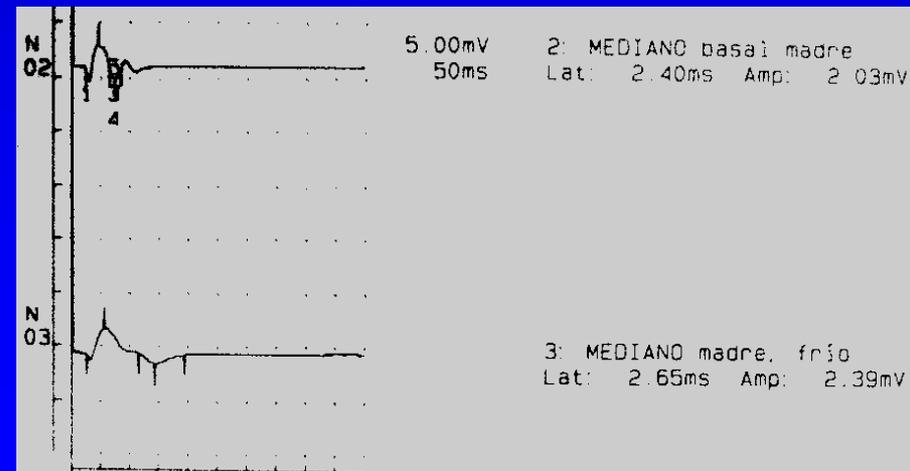
Hija



Madre Miotonía breve

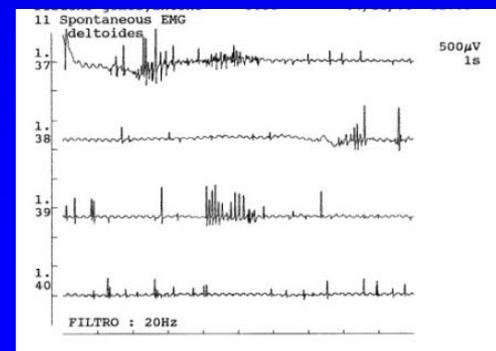
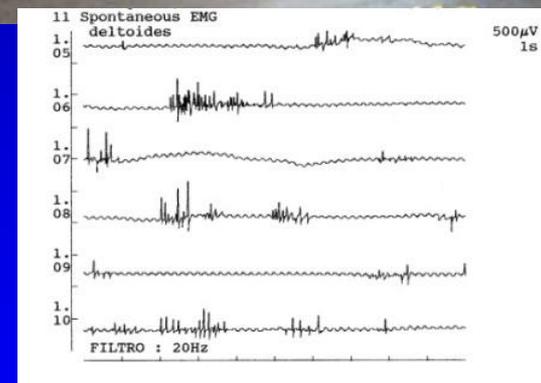


No agravada por el frío



# PARAMIOTONÍA CONGÉNITA (EULENBURG)

- AD, penetrancia completa
- Presente desde el nacimiento
- **Miotonía paradójica:**
  - no mejora con el ejercicio (o empeora).
  - se agrava con el frío (EMG: ↓ PAC al enfriar).
- Mayor afectación en cara, lengua, cuello y manos
- A veces gran debilidad fláccida tras el ejercicio (**Test de Mac Manis**) o frío.
- A veces trastornos conducción cardiaca (no se ven en las Miotonías congénitas)
- Evolución:  
Disminuyen su frecuencia en la edad adulta  
Mejoran con carbohidratos, ejercicio suave



## Miotonía Agravada por el Potasio (PAM)

- **Mutación de canales del sodio, SCN4A.**
- Solo hay miotonía, sin episodios de debilidad.
- Puede no ser fácil de distinguir de las Miotonías congénitas, porque también tienen:
  - Fenómeno del calentamiento
  - Hipertrofia muscular variable
  - Empeoramiento con el frío (más que las MC)
- En un caso:
  - Paramiotonía congénita y PAM causadas por mutación de los canales del cloro ([Wu F et al: Brain 2002;125:2392-2407](#))

**Table 1 Clinical features and investigations in the nondystrophic myotonias**

	Dominant MC	Recessive MC	PMC	SCM
<b>Clinical features</b>				
Onset	0–12 years	4–12 years	<10 years	<10 years
Myotonia distribution	Upper limbs > lower limbs	Lower limbs > upper limbs	Face and upper limbs	Face and upper limbs
Episodic muscle weakness	No episodic weakness	Transient weakness on initiation of movement	Commonly has episodic muscle weakness, may be prolonged	No episodic weakness
<b>Other findings</b>				
Precipitants	None – ‘warm-up’ phenomenon		Paramyotonia Cold and exertion	Painful myotonia Potassium ingestion, cold, exertion
<b>Electrophysiology</b>				
Short exercise test	No change but fall in CMAP with cooling	Early fall in CMAP with early recovery	Initial fall in CMAP and gradual decrease with further trials	No change even after cooling
EMG	Myotonic potentials	Myotonic potentials	Myotonic potentials	Myotonic potentials
Fournier pattern	Type III	Type II	Type I	Type III
Muscle biopsy	Normal/absence of type 2b fibres		Normal/may have myopathic changes, large vacuoles and tubular aggregates	

CMAP, compound muscle action potential; EMG, electromyography; MC, myotonia congenita; PMC, paramyotonia congenita; SCM, sodium-channel myotonia.

# MIOTONÍAS NO DISTRÓFICAS

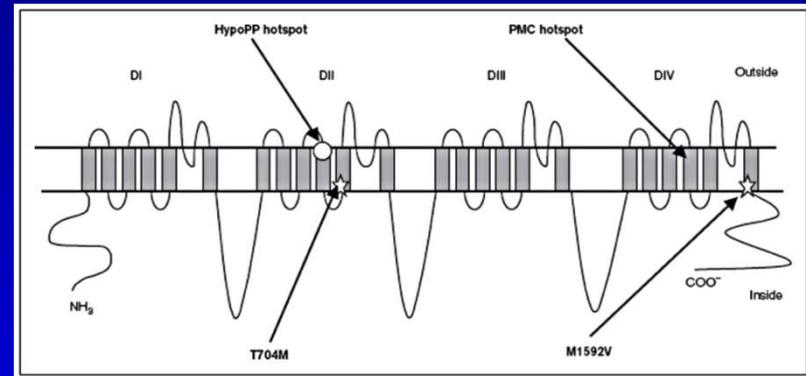
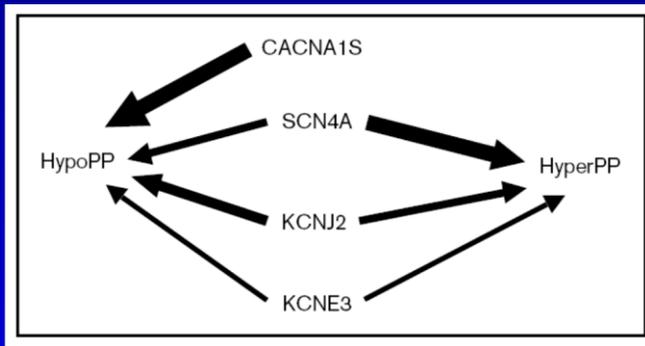
## REVISION DE CASOS DIAGNOSTICADOS EN HOLANDA

N=62, con diagnóstico genético

	Canal Cl- N=32	Canal Na+ N=30
Debilidad muscular	75%	36,7%
Fenómeno de calentamiento	100%	46,7%
Dificultad para levantarse rápido	90,6%	50%
Dificultad para correr	90,6%	66,7%
Dificultad para subir escaleras	90,6%	63,3%
Miotonía paradójica	0%	50%
Miotonía dolorosa	28,1%	56,7%
Edad media de comienzo	9,6 años	4,4 años
<b>Exploración:</b> miotonía en piernas (silla)	100%	60%
Tiempo medio de Relajación	12,5 seg	6,3 seg
<b>Exploración:</b> Miotonía en ojos	46,9%	96,7%
Tiempo medio de Relajación	4,3 seg	19,2 seg

# PARÁLISIS PERIÓDICA HIPOKALIÉMICA

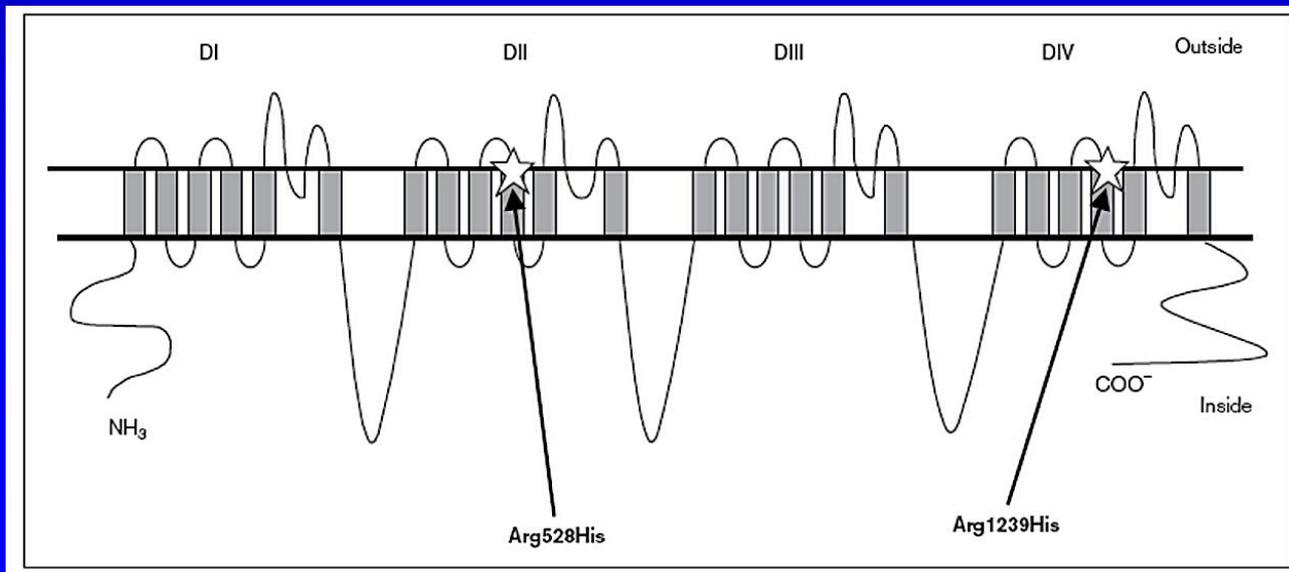
- Ataques largos de debilidad horas o días (DD PPHiperK)
- K<sup>+</sup> disminuido en el ataque
- no hay miotonía (DD PPHiperK).



- Algunos casos se deben a mutaciones canales sodio **SCN4A**
- La mayoría tienen mutaciones canales del calcio **CACNA1S**
- No hay diferencias entre ellas.
- **Canales del sodio:**
  - Las mutaciones que dan PPHipoK están en el dominio II, segmento S4  
Producen pérdida de función del canal (aumento de la inactivación rápida, alt. de la inactivación lenta)
  - La mayoría de las mutaciones producen aumento de función (PP hiperK)

# ENF CANALES DEL CALCIO

## Parálisis periódicas hipokaliémicas



Canal del calcio, CACNA1S, crom 1q

## Parálisis periódica hipokaliémica

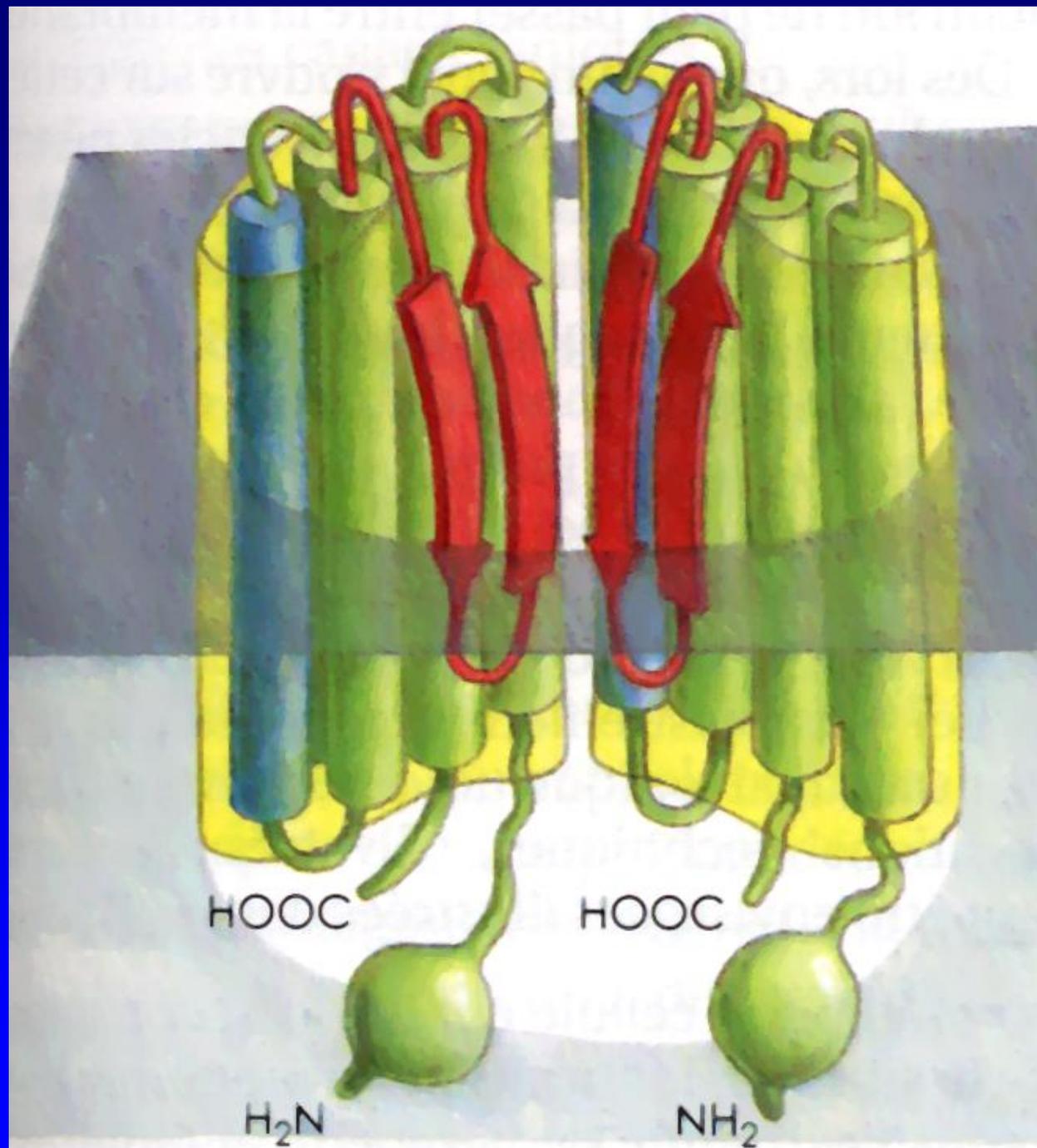
- Algunos casos se deben a mutaciones canales sodio **SCN4A**
- **La mayoría se deben a mutaciones canales del calcio CACNA1S**
- **No hay diferencias entre ellas.**
  
- Ataques largos de debilidad de horas o días (**DD PPHiperK**)
- K+ disminuido al comienzo del ataque
- no hay miotonía (**DD PPHiperK**)
  
- **Neurofisiología:**
  - Test de MacManis + (ejercicio prolongado → debilidad)
  - Si hay miotonía ó test de inmersión en agua fría + se trata de PPHiperK, no de PP hipoK.

**Table 2 Clinical features and investigations in the periodic paralyses**

	HyperPP	HypoPP1	HypoPP2	ATS
Clinical features				
Onset	First decade	First/second decade	Later onset	First/second decade
Attacks	Lasts 1–4 h Generalized or focal attacks spare respective muscles	Last hours–days May be focal or generalized, sparing facial and respective muscles	Last hours	Attacks may follow any of the PP patterns
Weakness	May develop fixed proximal weakness	Fixed proximal weakness	Less likely to develop fixed weakness	
Precipitants	Potassium loading, rest after exercise	Carbohydrate load, rest after exercise	Rest after exercise	Rest after exercise
Electrophysiology				
Short exercise test	Rise in CMAP	No change	Rise/no change	Show pattern appropriate for type of paralysis attacks
Long exercise test	Initial rise and then fall in CMAP	Initial rise in CMAP	Initial rise and may be a fall in CMAP	
EMG	May have myotonia	No myotonia	Usually no myotonia	
Fournier pattern	Type IV	Type V	Type IV or V	Type IV or V
Muscle biopsy	Normal/vacuolar myopathy	Normal/vacuoles or myopathic changes	Normal/tubular aggregates or vacuoles	Normal/tubular aggregates

ATS, Andersen–Tawil syndrome; CMAP, compound muscle action potential; EMG, electromyography; HyperPP, hyperkalaemic periodic paralysis; HypoPP, hypokalaemic periodic paralysis; PP, periodic paralysis.

canal de K<sup>+</sup> activado  
por voltaje



# TRASTORNOS DE LOS CANALES DEL POTASIO

- Son responsables de la repolarización celular.
- Su afectación: aumenta el potencial de reposo y reduce la repolarización
  
- **Síndrome de Andersen** Gen KCNJ2, crom 17q
  
- **Parálisis periódicas** hiper o hipokaliémicas  
muy rara vez, solo 1 publicación, 2001.  
Gen KCNE3, crom 11q

# Síndrome de Andersen-Tawil



- TRIADA (a veces incompleta):
  - **Parálisis periódica**, hiper-K o hipo-K (78%), empeora con potasio.
  - **arritmia ventricular** (taquicardia ventricular, QT largo..)
  - **dismorfismos**:
    - Faciales (mandíbula hipoplásica, orejas bajas, hipertelorismo)
    - voz “de pito”
    - riñón hipoplásico,
    - defectos valvulares cardiacos
- AD, marcada variabilidad intrafamiliar, penetrancia incompleta, sin clara correlación genotipo-fenotipo.
- 2/3 se deben a mutaciones Gen KCNJ2, crom 17q (canal del potasio independiente de voltaje), > 20 mutaciones.
- 1/3 se deben a otros genes no conocidos

# Diagnóstico de las Parálisis periódicas

- Medir potasio lo antes posible en un ataque
- Descartar una Diskaliemia secundaria (PP hipokaliémica tirotóxica, renal,..)
- Evitar test de provocación.
- **Test de ejercicio prolongado** (Mac Manis)
  - positivo en PP hipo o hiper K y en S. Andersen
- **Test neurofisiológico de Fournier**
  - Temp ambiente o con **test de inmersión del brazo en agua fría**
- **Buscar miotonía:**
  - espontánea o con **test de inmersión del brazo en agua fría** (↓PAC)
    - Si hay miotonía, es PP hiperK/PMC/ Miotonía agravada por potasio

# Tratamiento de las Parálisis periódicas

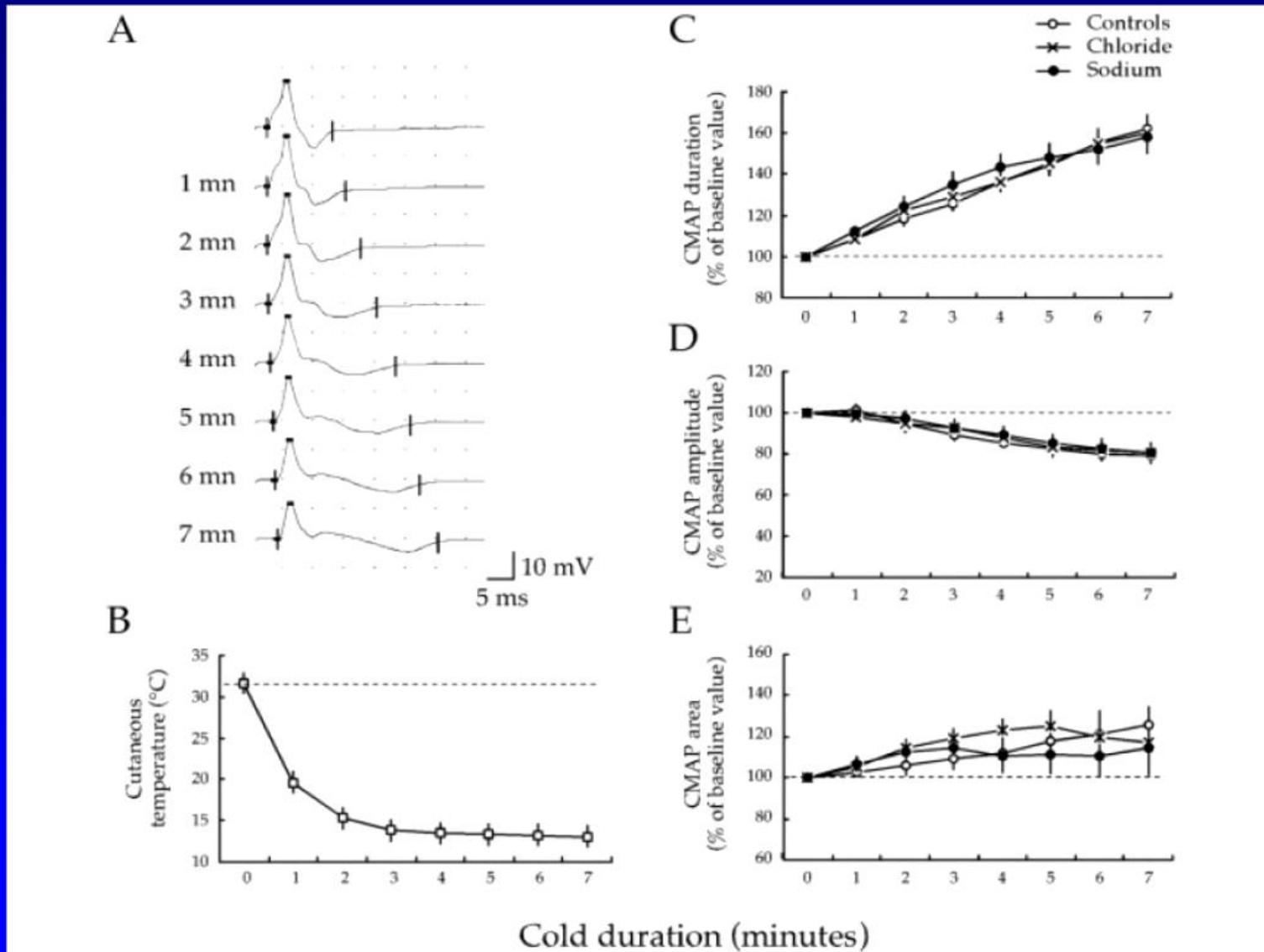
- Evitar precipitantes obvios
- Tratamiento agudo
- Tratamiento preventivo

	Hiper K	Hipo K	S. Andersen
<b>en ataque</b>	<p>Disminuir K sérico:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1.-estimulando la bomba Na/K con: ejercicio suave, continuo ingesta carbohidratos Salbutamol inhalado</li> <li>2.-Acetazolamida</li> <li>3.-Tiazidas</li> </ol>	CIK oral o IV	CIK oral
<b>preventivo</b>	<p>Acetazolamida Tiazidas Diclofenamida Comidas frecuentes, con H de C</p> <p><b>EVITAR:</b></p> <p>medicaciones que retienen K+ comidas ricas en k+ Ayuno trabajo extenuante exposición al frío</p>	<p>Acetazolamida (elección) Diclofenamida Diuréticos ahorradores K+ : triamterene, amilorida, espironolactona</p> <p><b>EVITAR:</b></p> <p>Comidas ricas en H de C Comidas con Na, CO<sub>3</sub>HNa Vida sedentaria Ejercicio extenuante</p>	<p>Diclofenamida (algunos empeoran con acetazolamida, tiazidas) Imipramina/amiodarona Marpapasos</p>

# Estudio Neurofisiológico de los trastornos miotónicos y parálisis periódicas

- **EMG:**
  - Miotonía
  - Exposición al frío
  - Ejercicio
  - Ejercicio tras enfriar.

Exposición al frío y PEM en sujetos normales, y con mutación CICN1 y SCN4A  
En todos ellos disminuye la amp y aumenta la duración.

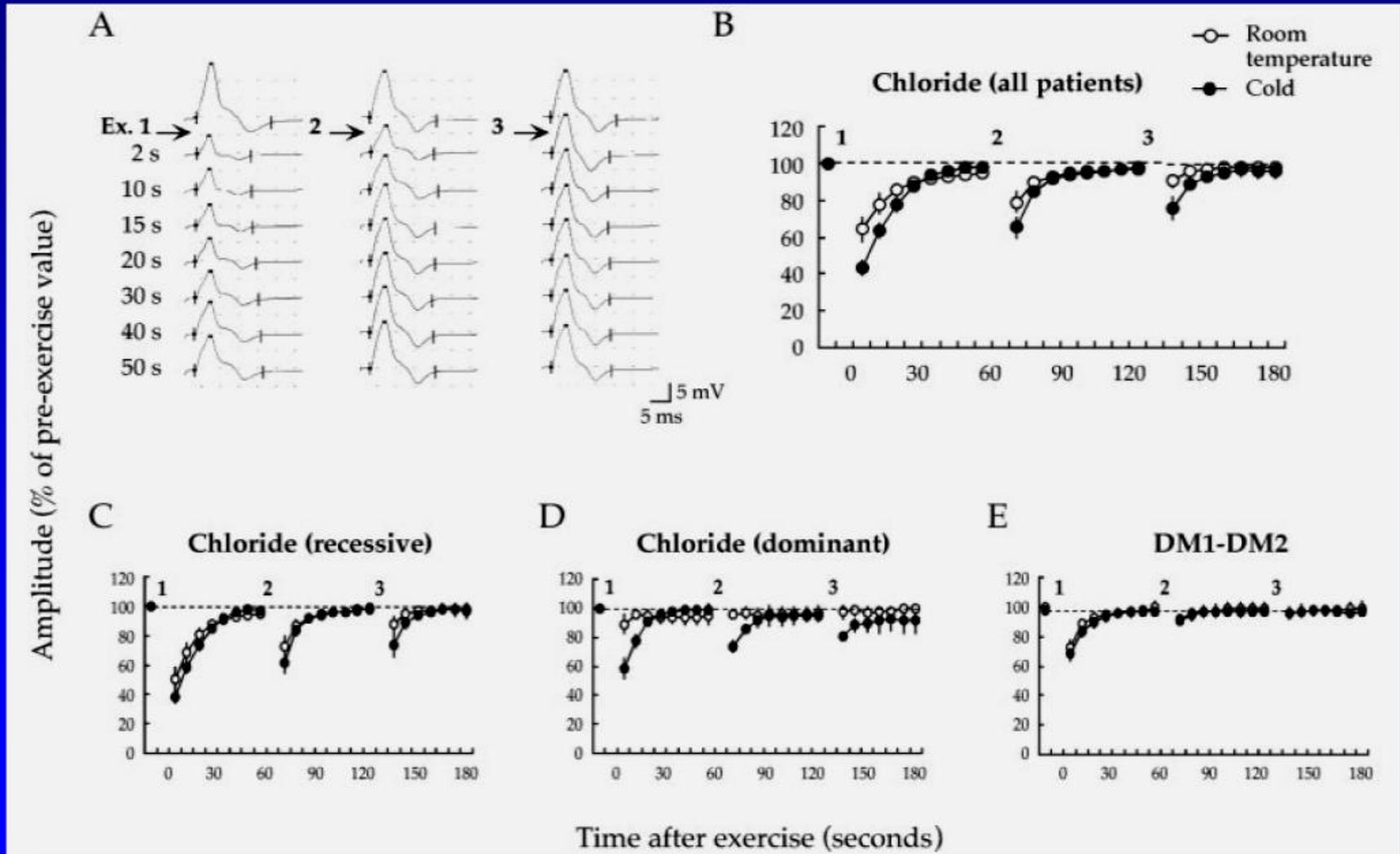


# PEM tras ejercicio repetido (3 contracciones de 10 seg del abd meñique)

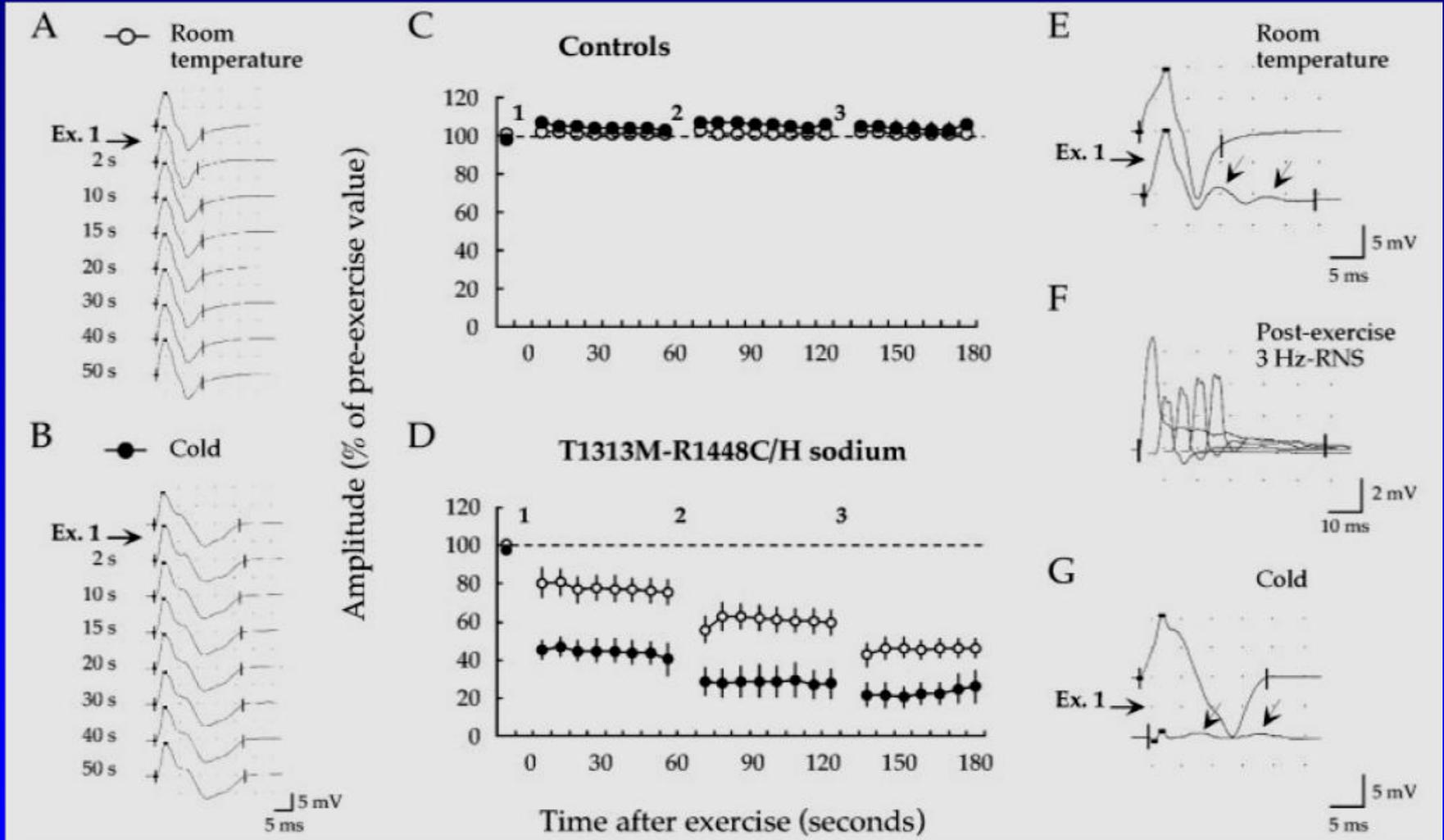
1.- a temp ambiente y 2.- tras enfriar 7 minutos.

El ejercicio aumenta la ampl del potencial.

El frío no disminuye la ampl del potencial en miotonía congénita (CLCN1) ni en DM1 o DM2



PEM tras ejercicio repetido (3 contracciones de 10 seg del abd meñique)  
 1.- a temp ambiente y 2.- tras enfriar 7 minutos.  
 Diferencia entre Controles sanos y paramiotonía congénita (SCN4A)



# PEM

Clinical examination  
and needle EMG

Myotonia

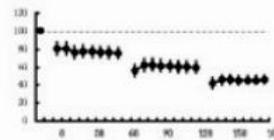


Surface  
EMG

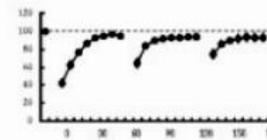
Repeated short exercise on one hand

Cold on the contralateral hand  
+ Repeated short exercise at cold

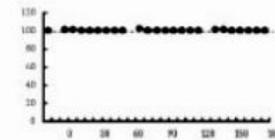
Pattern I



Pattern II



Pattern III



Genetics

Frequent SCN4A  
mutations such as

- T1313M
- R1448C/H

*if negative*

Unfrequent or new SCN4A  
mutations such as

- Q270K ...

CLCN1  
screening

*if negative*

SCN4A  
screening

*if negative*

- DM1 (Steinert)
- DM2 (PROMM)

Frequent SCN4A  
mutations such as

- G1306A/V/E
- V445M, V1293I

*if negative*

Unfrequent or new SCN4A  
mutations such as

- S804F/N ...

*if negative*

CLCN1  
screening

# Protocolo miotonías

## PROTOCOLO DE ESTUDIO DE MIOTONIAS Y PARALISIS PERIODICAS

**1.- EMG:** ver si hay miotonía.

**2.- ENG:**

### **A) EN LA MANO DERECHA A TEMPERATURA AMBIENTE**

Estímulo del n. cubital en el carpo, registro en eminencia hipotenar

1.- basal

2.- contracción de 10 segundos

Registro a los 2, 10, 15, 20, 30, 40 y 50 seg

3.- contracción de 10 segundos

Registro a los 2, 10, 15, 20, 30, 40 y 50 seg

4.- contracción de 10 segundos

Registro a los 2, 10, 15, 20, 30, 40 y 50 seg.

### **B) EN LA MANO IZQUIERDA, TRAS ENFRIAR 7 MINUTOS CON HIELO**

Estímulo del n. cubital en el carpo, registro en eminencia hipotenar

1.- basal

2.- contracción de 10 segundos

Registro a los 2, 10, 15, 20, 30, 40 y 50 seg

3.- contracción de 10 segundos

Registro a los 2, 10, 15, 20, 30, 40 y 50 seg

4.- contracción de 10 segundos

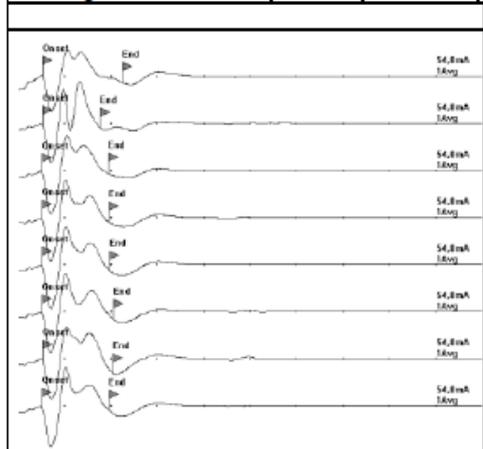
Registro a los 2, 10, 15, 20, 30, 40 y 50 seg.

Alvaro P.G., miotonía congénita Thomsen

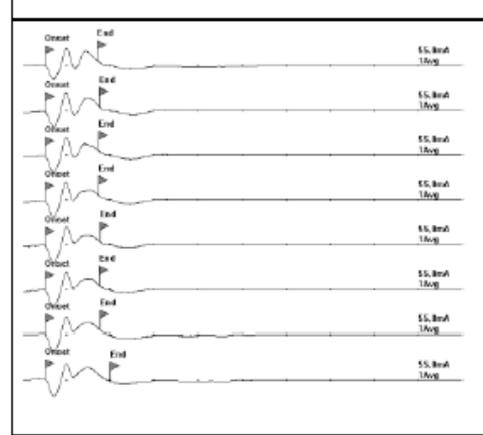
Mutación heterocigosis c.180+3 A>T

Temp. Ambiente. Ejercicio-Estimulación, 3 trenes. Mano derecha

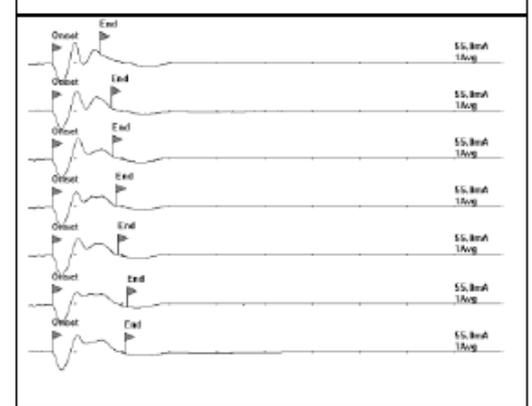
Right: Cubital Muñeca-hipotenar	Onset	Duration	Ampl
1.basal	2,7ms	8,6ms	2,7mV
2.2 seg tras contracción	2,7ms	6,1ms	3,5mV
3.10 seg tras contracción	2,6ms	7,0ms	3,4mV
4.15 seg tras contracción	2,6ms	7,1ms	3,5mV
5.20 seg tras contracción	2,6ms	7,2ms	3,5mV
6.30 seg tras contracción	2,6ms	7,7ms	3,4mV
7.40 seg tras contracción	2,7ms	7,6ms	3,1mV
8.50 seg tras contracción	2,6ms	7,2ms	3,4mV



Right: Cubital Muñeca-hipotenar	Onset	Duration	Ampl
1.basal	2,6ms	5,9ms	3,5mV
2.2 seg tras contracción	2,6ms	6,2ms	3,9mV
3.10 seg tras contracción	2,6ms	6,1ms	4,0mV
4.15 seg tras contracción	2,6ms	6,1ms	4,0mV
5.20 seg tras contracción	2,6ms	6,2ms	4,1mV
6.30 seg tras contracción	2,6ms	6,2ms	4,0mV
7.40 seg tras contracción	2,6ms	6,2ms	3,8mV
8.50 seg tras contracción	2,6ms	7,4ms	3,6mV



Right: Cubital Muñeca-hipotenar	Onset	Duration	Ampl
1.2 seg tras contracción	2,6ms	5,0ms	4,4mV
2.10 seg tras contracción	2,6ms	6,2ms	4,1mV
3.15 seg tras contracción	2,6ms	6,4ms	4,2mV
4.20 seg tras contracción	2,6ms	6,7ms	3,7mV
5.30 seg tras contracción	2,6ms	7,0ms	3,8mV
6.40 seg tras contracción	2,6ms	7,9ms	3,4mV
7.50 seg tras contracción	2,6ms	7,6ms	3,7mV



Aumenta la amplitud con la repetición del estímulo.

Alvaro P G, miotonía congénita

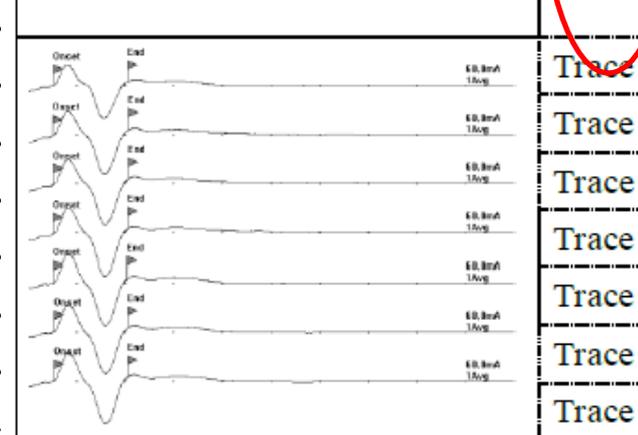
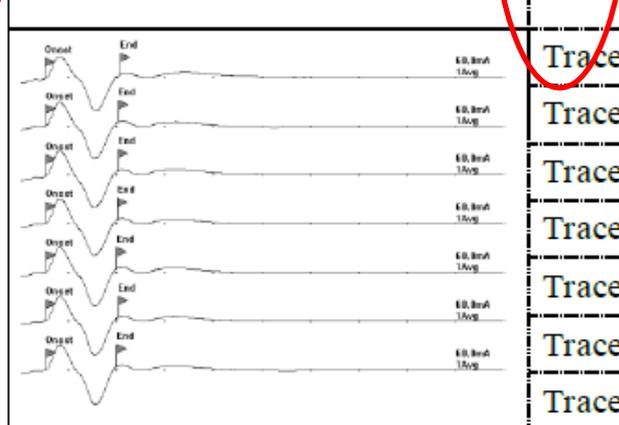
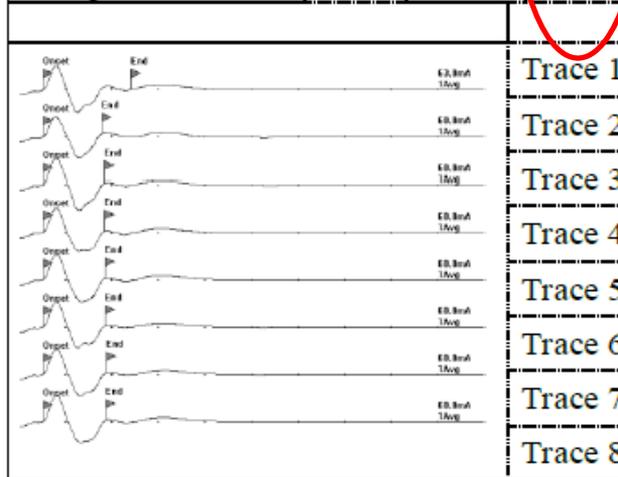
Enfriamiento

Ejercicio-Estimulación, 3 trenes. Mano izquierda

Left: Cubital Muñeca-hipotenar	Onset	Duration	Ampl
1.basal	2,6ms	9,5ms	4,9mV
2.2 seg tras contracción	2,6ms	6,3ms	4,4mV
3.10 seg tras contracción	2,6ms	6,6ms	5,4mV
4.15 seg tras contracción	2,6ms	6,5ms	4,5mV
5.20 seg tras contracción	2,6ms	6,7ms	5,0mV
6.30 seg tras contracción	2,6ms	6,7ms	4,9mV
7.40 seg tras contracción	2,6ms	6,8ms	5,1mV
8.50 seg tras contracción	2,6ms	6,7ms	5,0mV

Left: Cubital Muñeca-hipotenar	Onset	Duration	Ampl
1.2 seg tras contracción	2,6ms	7,8ms	5,7mV
2.10 seg tras contracción	2,7ms	7,5ms	5,9mV
3.15 seg tras contracción	2,7ms	7,5ms	5,8mV
4.20 seg tras contracción	2,7ms	7,4ms	5,9mV
5.30 seg tras contracción	2,7ms	7,3ms	6,1mV
6.40 seg tras contracción	2,7ms	7,4ms	6,1mV
7.50 seg tras contracción	2,7ms	7,3ms	6,2mV

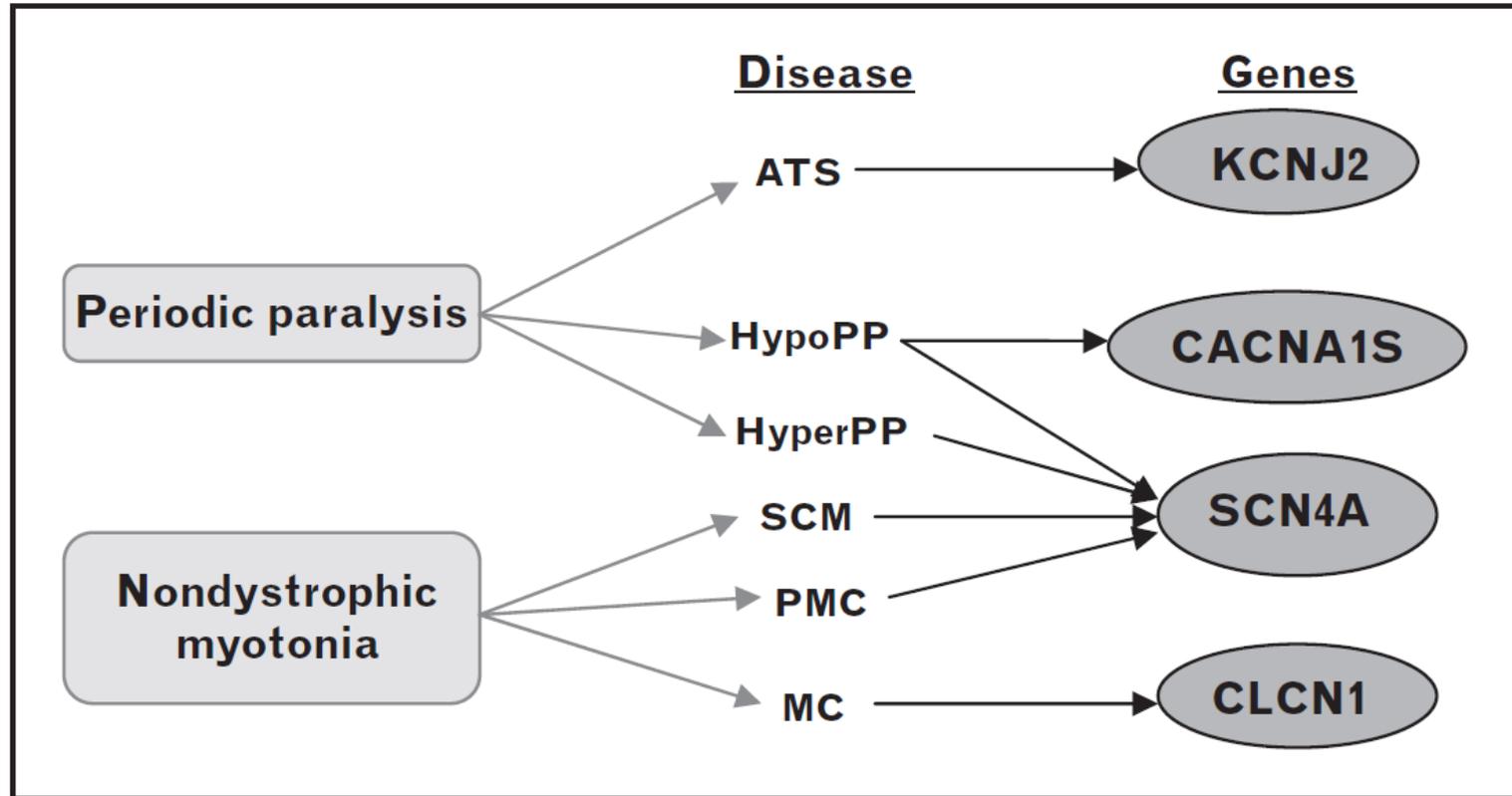
Left: Cubital Muñeca-hipotenar	Onset	Duration	Ampl
1.2 seg tras contracción	2,6ms	7,6ms	5,5mV
2.10 seg tras contracción	2,5ms	7,8ms	6,5mV
3.15 seg tras contracción	2,6ms	7,7ms	6,6mV
4.20 seg tras contracción	2,6ms	7,6ms	6,9mV
5.30 seg tras contracción	2,6ms	7,6ms	7,2mV
6.40 seg tras contracción	2,7ms	7,5ms	7,1mV
7.50 seg tras contracción	2,7ms	7,5ms	7,3mV



No empeora con el frío.

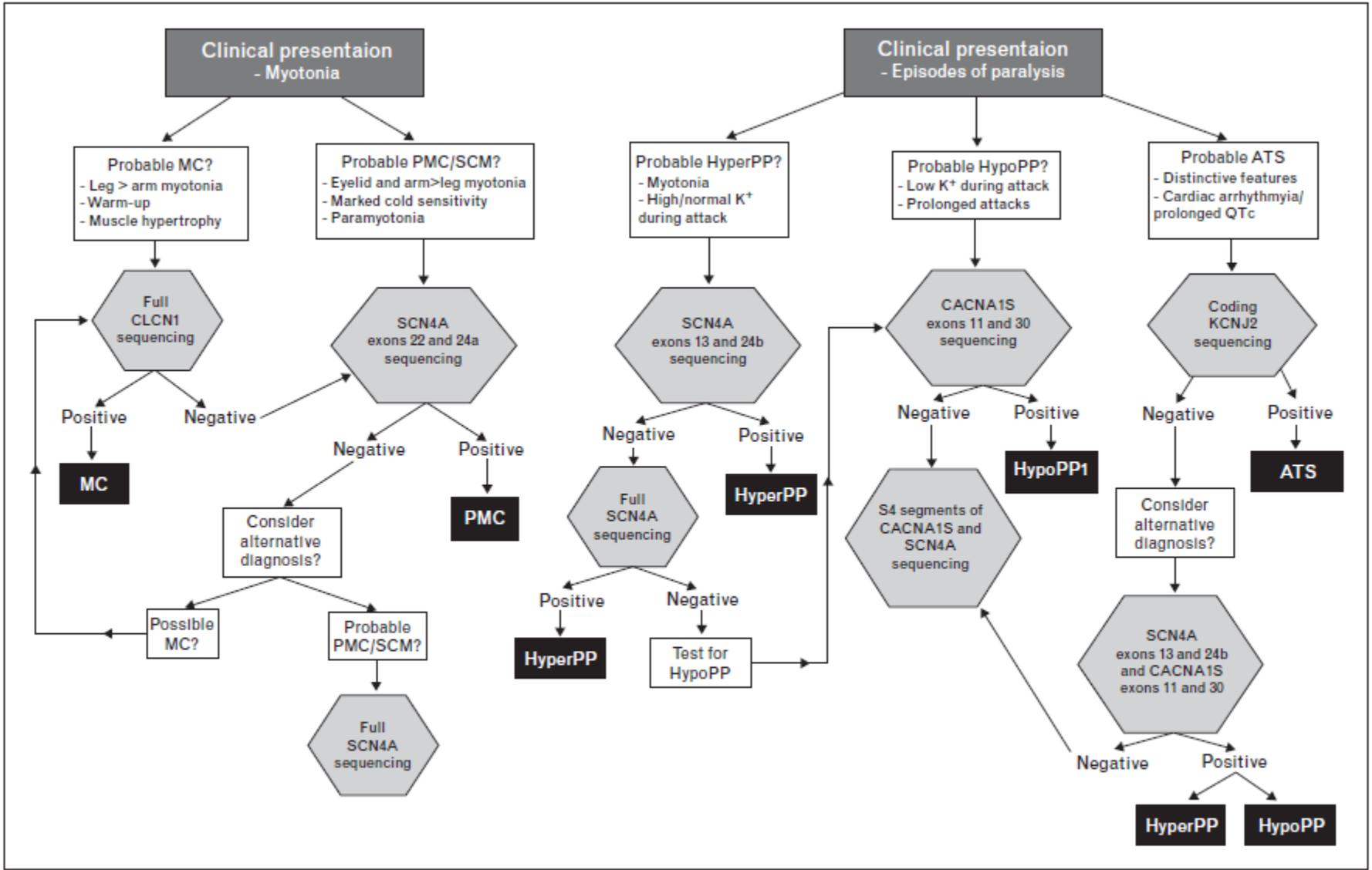
Aumenta ligeramente la amplitud con la repetición del estímulo.

**Figure 1 Genes associated with the different periodic paralyses and nondystrophic myotonias**

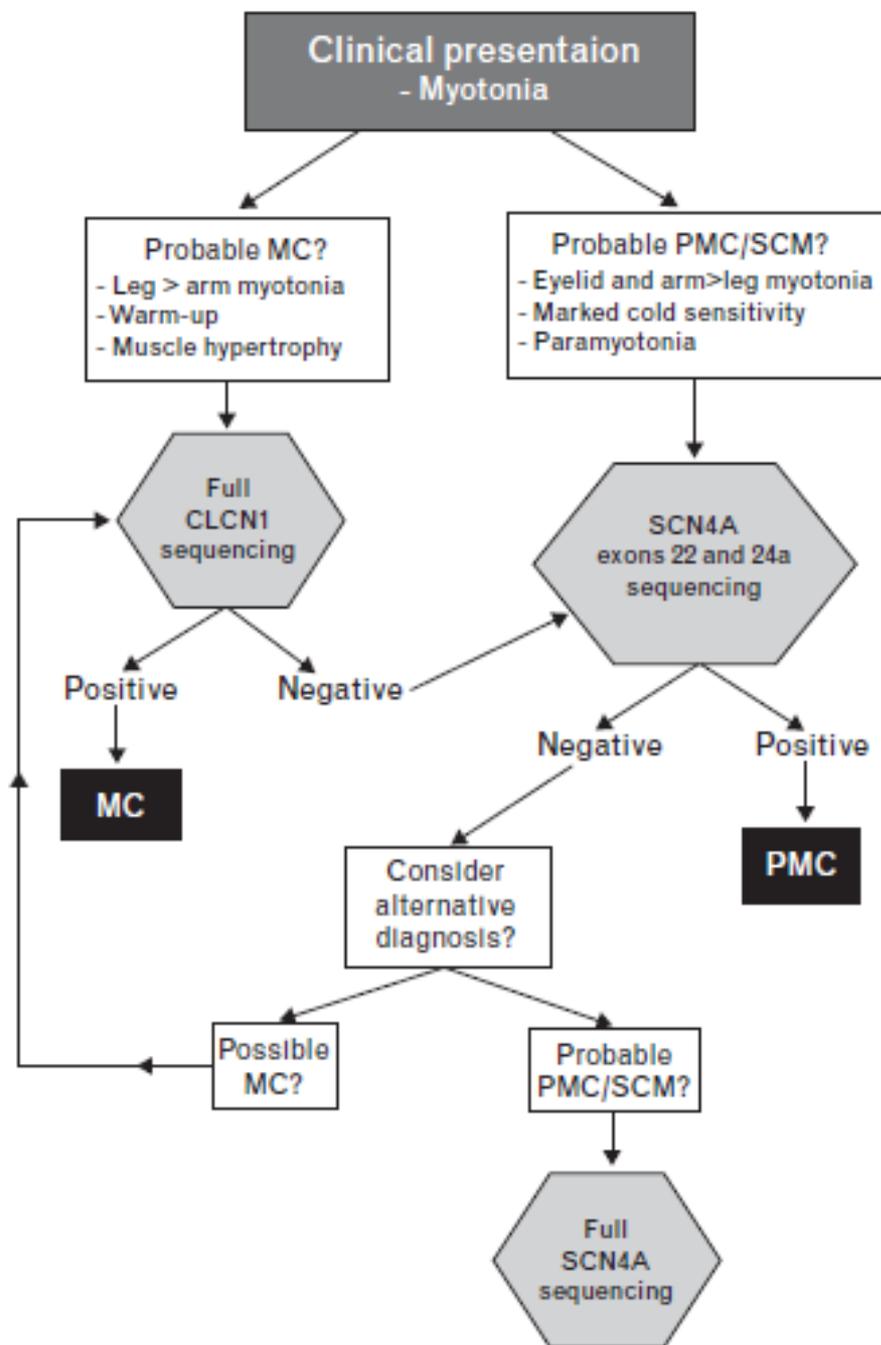


ATS, Andersen–Tawil syndrome; HyperPP, hyperkalaemic periodic paralysis; HypoPP, hypokalaemic periodic paralysis; MC, myotonia congenita; PMC, paramyotonia congenita; SCM, sodium-channel myotonia.

**Figure 2 Algorithm of suggested diagnostic genetic tests for nondystrophic myotonias and periodic paralyses**



The clinical presentation assessment may be supplemented by EMG and specialized neurophysiology findings as indicated in the text and in Tables 1 and 2. ATS, Andersen–Tawil syndrome; CMAP, compound muscle action potential; EMG, electromyography; HyperPP, hyperkalaemic periodic paralysis; HypoPP, hypokalaemic periodic paralysis; MC, myotonia congenita; PMC, paramyotonia congenita; PP, periodic paralysis; SCM, sodium-channel myotonia.





Muchas gracias