

## PARALISIS PERIODICA PARAMIOTONICA

ESTUDIO DE UNA FAMILIA COLOMBIANA

L. M. CAMACHO

**Se informa sobre doce miembros de una familia colombiana con esta rara enfermedad. El objeto es un paciente de 19 años, quien presentaba debilidad muscular generalizada luego de exposición al frío y a ejercicio intenso. Ocho miembros de la familia fueron estudiados directamente por el autor. Las características clínicas fueron fascies inexpresiva, hipertrofia gemelar, debilidad muscular proximal, rigidez de las manos luego de exposición al agua fría y parálisis generalizada con o sin exposición al frío. Se describen así mismo, las pruebas diagnósticas, la biopsia muscular y el tratamiento.**

### INTRODUCCION

La parálisis periódica paramiotónica es una enfermedad muscular episódica descrita por Becker; parece tratarse de la combinación de dos enfermedades: la paramiotonía congénita y la parálisis periódica episódica o parálisis familiar hiperpotasémica. La paramiotonía congénita fue descrita por Eulemburg en 1886 como una enfermedad con herencia dominante, miotonía provocada especialmente por el frío, predilección de la miotonía por los músculos faciales, linguales, de la nuca y de las manos, y finalmente episodios de debilidad desencadenados por la exposición al frío o por el ejercicio intenso.

La exposición al frío induce la aparición del fenómeno miotónico que electromiográficamente se manifiesta como una actividad espontánea intensa y descargas de potenciales de acción; si la exposición al frío persiste, la actividad eléctrica desaparece y el músculo entra en parálisis completa (1). La miotonía

es de tipo paradójico, es decir que aumenta con el ejercicio; la parálisis vuelve a recuperarse tan solo después de algunas horas (2). A veces puede asociarse a una pseudohipertrofia de algunos grupos musculares. La parálisis familiar hiperpotasémica tiene alguna similitud con esta entidad y algunos autores la consideran idéntica (3). Los síntomas de la enfermedad parecen estar ocasionados por un defecto en el sarcolema específicamente, por una alteración en los canales del sodio. El frío facilita la conducción del sodio, ocurre entonces una despolarización y luego inhibición en la reabsorción de calcio; esto último debido a competición del sodio con aquél. De esta manera podrían explicarse los síntomas.

A continuación presentamos un paciente y su familia que padecían de una enfermedad muscular miotónica con características genéticas bien definidas y cuyas manifestaciones clínicas sugieren que podría tratarse de trastornos musculares similares a los descritos anteriormente.

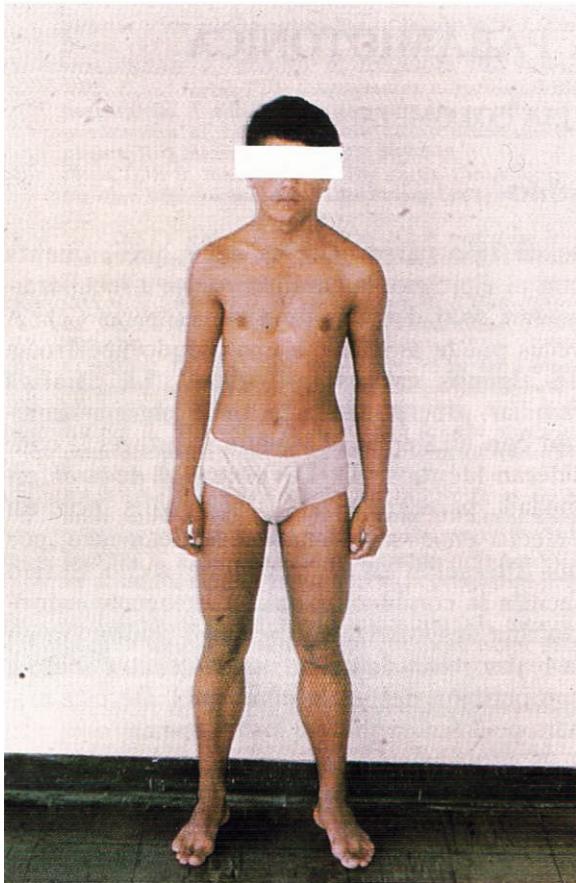
### MATERIAL Y METODOS

Quien nos llevó a este estudio fue un paciente de 19 años, quien consultó por "entumecimiento" y pérdida de la fuerza muscular de extremidades y tronco luego de exponerse al frío o después de un ejercicio intenso. Esto último se hizo más evidente a su ingreso al ejército, ya que en las frías mañanas era expuesto a una ducha de agua fría y consecutivamente debía trotar durante una media hora (Figura 1). Algunos minutos más tarde caía en una parálisis completa y generalizada, de la cual se recuperaba aproximadamente en unas dos horas. El paciente señala que padecía de este fenómeno desde su infancia y que algunos miembros de la familia sufrían el mismo problema; éste último se pudo constatar en un viaje realizado por el autor a Manizales. Se le tomaron al paciente, objeto del estudio,

---

Dr. Luis Miguel Camacho: Profesor del Servicio de Neurología, Escuela Militar de Medicina, Hospital Militar Central, Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Camacho.



**Figura 1.** Aparece el paciente objeto del estudio; nótese la apariencia hercúlea, fascies "inexpresiva" e hipertrofia gemelar.

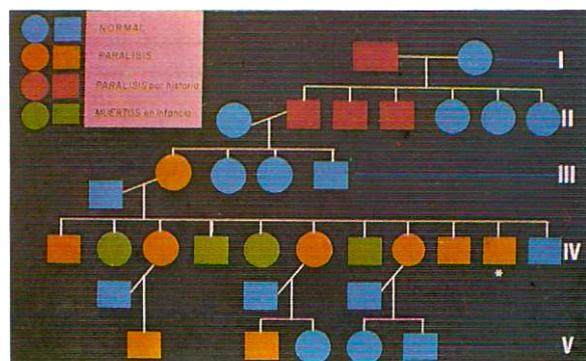
exámenes de laboratorio, creatinfosfoquinasa al ingreso y un mes después; creatina y creatinina en orina. También fue sometido a pruebas provocatorias: introducción de la mano en agua helada, baño corporal en tina de agua fría con muestreo del potasio sérico, administración de potasio oral, prueba de ejercicio (subir y bajar catorce gradas) con nueva ingesta de cloruro de potasio y muestreo de glicemia, calcemia y CPK; en otra oportunidad se le ofreció una comida rica en carbohidratos. Se efectuó estudio electromiográfico convencional con aguja bipolar sobre la región tenar y monitoria del mismo durante la inmersión en agua fría. Se practicó una biopsia del músculo biceps braquial izquierdo, tejido que se procesó con la técnica de congelación (iso-

pentano nitrógeno líquido. Una vez establecido el diagnóstico se inició tratamiento a base de cloruro de tocaínide (amina primaria análoga de la lidocaína) y posteriormente se le administró hidroclorotiazida. Las pruebas anteriores se repitieron durante el tiempo en el cual estuvo bajo tratamiento con cada una de las drogas mencionadas.

## RESULTADOS

El estudio familiar comprobó que cinco de sus diez hermanos, la madre y dos sobrinos padecían idéntica sintomatología; todos manifestaban desde la infancia "un entumecimiento" especialmente evidente durante la época de invierno y en los días más fríos, síntoma muy limitante ya que les impedía efectuar cualquier actividad física. Por ejemplo, uno de los sobrinos quedaba paralizado totalmente después de un partido de fútbol; entonces tenía que esperar en cama unas dos horas para comenzar a recuperar sus movimientos.

Del árbol genealógico parece desprenderse que pudiera tratarse de una enfermedad con carácter autosómico dominante y penetración cromosómica variable (Figura 2). Las características clínicas comunes a todos los miembros que padecían la enfermedad pueden verse en las figuras 3 y 4, las cuales eran: cierta fascies inexpresiva, aparente buen desarrollo muscular, notable hipertrofia gemelar, disminución de la fuerza muscular de predominio proximal, fenómeno miotónico en las manos al



**Figura 2.** Genealogía de la familia estudiada. En color amarillo aparecen los miembros de la familia que fueron examinados directamente y a los que se les comprobó la enfermedad; en rojo aquellas que la sufrían, según referencia familiar, pero que ya habían muerto. Puede apreciarse el carácter autosómico dominante, con penetración variable.



Figura 3. Caracterización del somatotipo en la madre y hermanas del paciente.

sumergirlas en agua helada, retracción parpebral en un ambiente frío y episodios de parálisis generalizada, espontánea, que se inducen con el frío.

Volviendo al paciente original, la CPK inicial mostró un valor de 294 unidades (normal hasta 50) y un mes después 450 unidades; la creatinina en orina 1,07 gr/L y la creatina 1,1 gr/L. Al introducir la mano en agua helada se indujo una miotonía que comenzó hacia los 20 sgs. progresando rápidamente con el ejercicio, para entrar en parálisis total hacia los 60 sgs. Previo a la inmersión se efectuó un registro electromiográfico que no mostró actividad anormal en reposo; hacia los 30 seg. luego del efecto del frío aparecen salvas de ondas positivas, las cuales desaparecen posteriormente coincidiendo con la parálisis muscular. El

baño corporal en una tina con agua fría se prolongó por espacio de 20 minutos; se pudo observar entonces la aparición de los fenómenos miotónicos, retracción ocular 20 minutos después del baño y una parálisis muscular generalizada una y media hora más tarde. El muestreo de potasio sérico mostró una progresiva elevación de las cifras con un pico máximo durante el episodio paralítico general, como puede verse en la Figura 5.

La prueba de ejercicio, previa administración de potasio (40 mEq de cloruro de potasio), en la cual el paciente debía subir y bajar 14 gradas se controló por cronómetro, mostrando un tiempo basal de 9 seg., con un control de 8 seg. en un sujeto voluntario de similar constitución. A la hora se repite, cronometrándose 14 seg. con un control de 8 seg. en el sujeto voluntario; de nuevo se le administran



Figura 4. Hipertrofia muscular (pseudohipertrofia) especialmente notable en las pantorrillas.

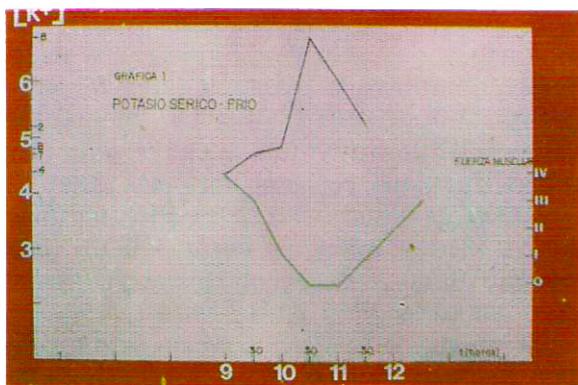


Figura 5. Aumento en los niveles del potasio sérico que se correlaciona bien con la pérdida de la fuerza muscular.

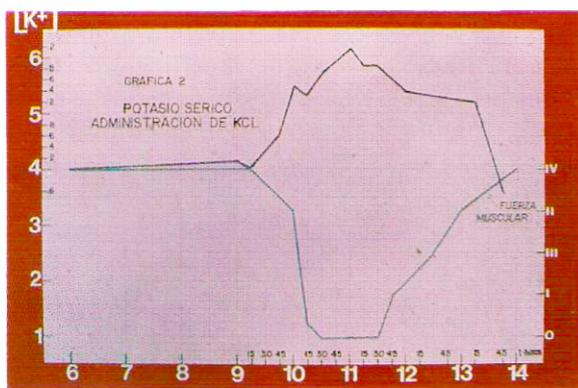


Figura 6. Se demuestra como la fase de mayor compromiso muscular se correlaciona con la hiperpotasemia.

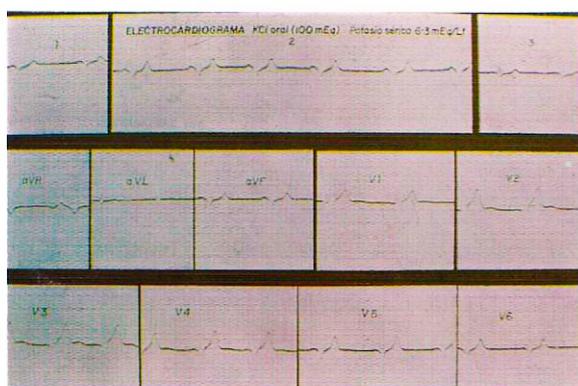


Figura 7. EKG del paciente durante la fase paralítica momento en el cual el potasio sérico mostró los niveles máximos. Se encuentra aumento en las Ondas T

40 mEq de cloruro de potasio; hacia las dos horas de la primera administración el paciente entra en parálisis muscular completa que también coincide con la elevación máxima de potasio sérico (6.7 mEq/L). La debilidad

muscular lo lleva a una parálisis flácida más intensa y generalizada con moderado compromiso respiratorio, cuya recuperación se hizo mucho más lenta que en la prueba anterior (Figura 6). El EKG tomado en este momento mostró elevación de las ondas T (Figura 7).

Las cifras de glicemia, calcemia y CPK permanecieron invariables durante la prueba. La administración de abundantes carbohidratos no produjo efecto alguno. La biopsia muscular mostró variación patológica del calibre de las fibras, atrofia y necrosis de las mismas y ocasionalmente centralización de núcleos. El hallazgo más llamativo fue la presencia de grandes vacuolas en el centro de las fibras, algunas de ellas con un contenido granular que se teñía activamente con la coloración para glucógeno (Figura 8).

El tratamiento con tocainide produjo una excelente respuesta, es decir, el paciente manifestó que las crisis de rigidez eran mucho menos frecuentes y de menor intensidad que antes de la administración de la droga. La inmersión en tina de agua fría no produjo parálisis ni elevación del potasio sérico (repetición de la prueba después de un mes de tratamiento). La adición de hidroclorotiazida también produjo buen efecto terapéutico. El registro electromiográfico practicado después de algunos meses de tratamiento con esta última droga mostró las características descargas miotónicas, fenómeno que no se había registrado anteriormente.

## DISCUSION

El entidad que nos ocupa parece corresponder a la asociación de dos enfermedades relativamente infrecuentes como son la paramiotonía congénita y la parálisis periódica episódica, esta última también llamada parálisis familiar hiperkaliémica, asociación conocida como parálisis periódica paramiotónica.

A favor de la primera, tenemos la aparición de los fenómenos miotónicos con la exposición al frío ("Lid-lag", discreta miotonía de percusión), la hipertrofia muscular, la elevación de CPK, la presencia de descargas miotónicas espontáneas y de salvas de ondas positivas al exponer el músculo al frío y la respuesta

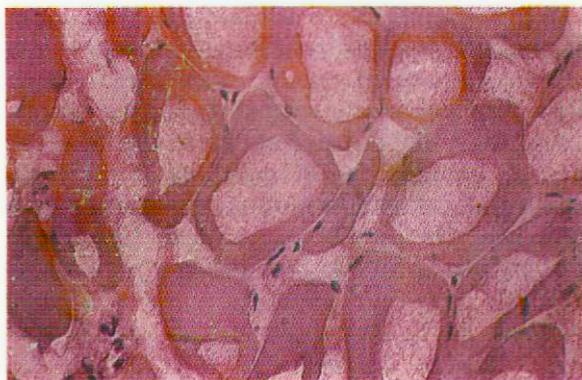


Figura 8. Microfotografía (tricromo modificado) en la cual se aprecian las vacuolas limitadas por una fina membrana, material granular fino en su interior.

favorable al tocinide. La segunda se demuestra por la elevación de los niveles séricos del potasio durante la parálisis, la precipitación de las crisis con la administración del potasio y la presencia de vacuolas en la biopsia muscular.

La genealogía de esta familia demuestra claramente el carácter dominante con un alto grado de penetración, como lo señala la descripción original de Von Eulemburg, cuyo informe analiza 29 miembros de una familia, afectada por la enfermedad a través de seis generaciones (4).

En este trabajo hemos podido identificar personalmente a ocho miembros en tres generaciones familiares y por referencia otros cuatro correspondientes a dos generaciones anteriores. Podría suponerse que la entidad surgió en la familia como mutante nuevo, tres generaciones antes, por línea materna.

Rich en 1894 describe catorce pacientes a través de ocho generaciones; recientemente Fontaine (1976) describe un miembro en un seguimiento de cinco generaciones. En 1895 Drager y colaboradores (3) sugieren que la paramiotonía congénita y la parálisis familiar hiperkaliémica sean una misma entidad, porque encuentran una familia con las características de ambas entidades; posteriormente esto fue confirmado por Van der Meulen, Van't Hoff, McArdle y Gamstorp (7-10). Sin embargo, otros estudios sugieren que parece tratarse de entidades diferentes (11). También el hecho de que la acetazolamida desencadene debilidad en la paramiotonía congénita y me-

joría en la parálisis familiar hiperkaliémica parece favorecer esta última hipótesis.

Los síntomas clínicos pueden ir desde leves manifestaciones (miotonía moderada a la percusión de la lengua o región tenar) sin cambios somáticos, hasta episodios de parálisis severa, con disminución de la fuerza muscular e hipertrofia muscular asociada al fenómeno miotónico y siempre exacerbada con el frío o el ejercicio intenso (12).

Se trata pues, de un tipo de "idiosincrasia muscular hereditaria y congénita poco usual" (Eulemburg). P. E. Becker ha dado en llamar parálisis periódica paramiotónica a esta singular forma clínica. Ricker ha corroborado la observación de que el tocinide previene los síntomas paramiotónicos (rigidez y parálisis con el frío), mas no modifica la adinamia hiperpotasémica (comunicación verbal).

La miotonía que aparece exclusivamente con la exposición al frío, seguida por debilidad de intensidad y duración variable y que, a diferencia de la miotonía en la enfermedad de Thomsen, empeora con el ejercicio (miotonía paradójica), permiten diagnosticar la paramiotonía congénita como una entidad característica. La mayoría de estudios refieren un desarrollo muscular normal sin compromiso de la fuerza; sin embargo, Ricker y Cols, informan de un caso con hipertrofia muscular.

La elevación de las enzimas séricas es un hecho inconstante y suele ser moderado; la electromiografía demuestra casi siempre una labilidad de la membrana celular que se traduce en actividad de inserción exagerada y en las características descargas miotónicas. Parece ser que los episodios de parálisis son producidos por una despolarización reversible de las fibras musculares; sin embargo, la causa de esta última no parece ser un trastorno de la permeabilidad de la membrana sino más una alteración en el mecanismo del transporte de  $\text{Na}^+$  y  $\text{K}^+$  como lo han demostrado los estudios de Brooks (13). Durante el episodio paralítico, en que se eleva el potasio sérico, el potencial de reposo de la membrana se disminuye; se ha demostrado que previo a la elevación del  $\text{K}^+$  sérico, el nivel de proteínas y agua plasmática ce mientras que el contenido acuoso en los eritrocitos aumenta, sugiriendo así, que la

falla en la bomba sodio-potasio no solamente ocurre a nivel muscular sino que por el contrario es un fenómeno sistémico (13). El frío alteraría los canales para el sodio aumentando la conductancia; el incremento de sodio intracelular facilitaría la despolarización de la membrana y deprimiría la recapturación del calcio debido a competencia del sodio en los sitios de fijación del calcio; esta última hipótesis ha sido demostrada por los estudios de Ricker, Haas y Heene, en los cuales se evidencia el efecto de la temperatura sobre la contracción isométrica y la tensión muscular pasiva en la paramiotonía congénita (14).

Los cambios vacuolares en el músculo han sido descritos como una miopatía bastante característica de las parálisis periódicas (15); esto parece asociarse más bien a la miopatía permanente que se desarrolla con los ataques repetidos, que a la parálisis aguda (11). Las vacuolas se sitúan en el centro de las fibras, usualmente una sola, aunque pueden aparecer varias. A veces una delicada membrana delimita estas vacuolas y algunas contienen un material granular fino, el cual tiñe positivo para glucógeno.

Los estudios de ultraestructura han demostrado que se trata de una dilatación y proliferación de los componentes del sistema retículo-sarcoplasmático así como de abundantes redes del sistema tubular T (17, 18).

Los estudios de Engel parecen demostrar que las vacuolas son una consecuencia tardía del fenómeno biológico: acúmulo del componente del retículo-sarcoplasmático, fusión de las redes del sistema T y productos de degradación en diferentes etapas (vacuolas en evolución), inclusión de los remanentes de los organelos en una matriz amorfa (vacuolas en estado intermedio) y lisis de todos los componentes acumulados, entonces toda la vacuola es rellena por una matriz (vacuola madre) (19). La vacuola madura se comunica con el espacio extracelular, a través del sistema T afluye líquido extracelular, la membrana vacuolar es remodelada por sarcoplasma rico en glucógeno. Cuando se rompe esta membrana invaginada, el líquido extracelular penetra al espacio miofilamentoso lesionando la fibra.

En un excelente trabajo de investigación, Ricker, Haas, Rüdell, Böhlen y Mertens, demostraron que el uso de un derivado de la lidocaína previene eficazmente la aparición de la rigidez y debilidad de la paramiotonía congénita; basados en el hecho demostrado de que la tetrodotoxina bloquea específicamente los canales de sodio y que puede prevenir la despolarización de la membrana y por ende la parálisis de la fibra muscular, comprobaron la eficacia de la droga por medio de registros intracelulares en músculos intercostales extraídos a pacientes con paramiotonía congénita; así como en la hipótesis de que la naturaleza del defecto en los canales del sodio en dicha enfermedad parece obedecer, o bien a una modificación genética en la molécula proteica transportadora (diferente ordenación de los aminoácidos) o una variación, también genéticamente determinada en la composición de los fosfolípidos en la membrana, que a su vez causaría un trastorno en la fluidez del sarcolema; postulan que el hidrocloreto de tocainide modifica la conductancia del sodio a nivel del sarcolema y de esta forma es posible prevenirlos síntomas de esta enfermedad(20).

El futuro de investigación de este tipo de enfermedades musculares, como puede desprenderse de las anteriores premisas, es promisorio y fascinante.

#### SUMMARY

Twelve members of a Colombian family with this rare disease are reported. The proband was a 19 year old man who presented with generalized muscle weakness after cool weather exposure and heavy exercise. Eleven members of his family had similar symptoms; among them his mother, 5 of his 10 brothers and 2 nephews were seen and studied by the author.

The clinical characteristics of all the affected members of this family were: mask face, good muscle development, significant hypertrophy of lower-leg muscles, proximal muscle weakness, hand stiffness after exposure to cold water, lid-lag and episodic generalized paralysis which may or may not be related to cold.

The proband developed flaccid muscle paralysis with moderate respiratory involvement 2 hours after the oral administration of 40 mEq of Potassium Chloride.

The clinical and laboratory findings of this group of patients suggest that this entity: Paramyotonic Periodic Paralysis, is the result of the association of 2 rare diseases: Congenital Paramyotonia and Hyperkalemic Paralysis.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- HAAS A, RICKER K, HERTEL G, HEENER R. Influence of temperature on Isometric Contraction and Passive Muscular Tension in Paramyotonia Congenita (Eulemburg). *J Neurol* 1979; 221: 151-162.
- 2.- MERTENS HG, RICKER K. Paramyotonia Congenita (Eulemburg). En: KA FLUGEL, ed.. *Neurologische und psychiatrische Therapie*. Erlangen: Verlag Dr med D Straube; 1978: 37.
- 3.- DRAGER GA, HA MILL JF, SHY GM. Paramyotonia Congenita. *Arch of Neurol* 1958; 80: 1.
- 4.- EULEMBURG A. Uber eine familiäre durch 6 Generationen verfolgbare Form kongenitaler Paramyotonie. *Neurologisches Zentralblatt* 1886; 5: 265.
- 5.- RICH EC. A unique form of motor paralysis due to cold. *Medical News* 1894; 65: 210.
- 6.- FONTAINE G, SPY E. La Paramyotinie congénitale ou maladie d'Eulemburg *Rev Med Liège* 1976; 31: 250-251.
- 7.- VAN DER MEULEN JP, GILBERT GJ, KANE CA. Familial hiperkalemic paralysis with myotonia. *New Engl J of Med* 1961; 264: 1.
- 8.- VAN'T HOFF W. Familial myotonic periodic paralysis, *Quaterly J of Med* 1962; 31: 385.
- 9.- McARDLE B. Familial periodic paralysis. *British med Bulletin* 1956; 12: 226.
- 10.- GAMSTORP I. Adynamia episodica hereditaria and myotonia. *Acta Neurol Scandinavica* 1963; 39: 41.
- 11.- WOOLSEY RM, NELSON JS, ROSSINI AA. Paramyotonia and Progressive neurogenic atrophy. *Neurology* 1969; 19: 909-914.
- 12.- LAYZER RB, LOVELACE RE, ROWLAND LP. Hiperkalemic periodic paralysis. *Arch Neurol* 1967; 16: 455-472.
- 13.- BROOKS JE. Hyperkalemic Periodic Paralysis. *Arch Neurol* 1969; 20: 13-18.
- 14.- HAAS A, RICKER K, HERTEL G, HEENE R. Influence of temperature on isometric contraction and passive muscular tension in paramyotonia congenita (Eulemburg). *J Neurol* 1979; 221: 151-162.
- 15.- GOLDFLAM S. Weitere Mitteilungen über die paroxismale familiäre Lähmung. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*. 1895; 7: 1.
- 16.- ENGEL AG. Metabolic and endocrine myopathies. En: WALTON J. ed. *Disorders of voluntary muscle*. Edinburgh: Churchill-Livingston. 1891; 667-670.
- 17.- SHY GM, WANKO T, ROWLEY PT, ENGEL AG. Studies in familial periodic paralysis. *Experimental Neurol* 1961; 3: 53.
- 18.- BERGMAN RA, AK, DUNKLE LM, JOHNS RJ. Muscle Pathology in hipokalemic periodic parysis with hiperthyroidism. *Bulletin of the Johns Hopkins Hospital*. 1970; 126: 100.
- 19.- ENGEL AG. Evolution and content of vacuoles in primary hipokalem c periodic paralysis. *Mayo Clinic Proceedings*. 1970; 45: 774.
- 20.- RICKER K, HAAS A, RUDEL R, MERTENS HG. Succesful treatment of Paramyotonia congenita (Eulemburg) muscle stiffness and weakness prevented by Tocainide. *J Neurol Neurosurg and Psychiat*. 1980; 43: 268-271.