

8. Dalvin LA, Shields CL, Pulido JS, Sioufi K, Cohen V, Shields JA. Uveal melanoma associated with myotonic dystrophy: A report of 6 cases. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136:543–7, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.0554>.
 9. Rosa N, de Bernardo M, Politano L. Clarification on Uveal Melanoma Associated With Myotonic Dystrophy. *JAMA Ophthalmol.* 2018;136:1425–6, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2018.4053>.
 10. De Bernardo M, Salerno G, Cornetta P, Rosa N. Axial Length Shortening After Cataract Surgery: New Approach to Solve the Question. *Transl Vis Sci Technol.* 2018;7:34, <http://dx.doi.org/10.1167/tvst.7.6.34>.
 11. De Bernardo M, Rosa N. Central Corneal Thickness Measurement After Cataract Surgery. *Cornea.* 2018;37:e19–20, <http://dx.doi.org/10.1097/ICO>.
 12. Cornetta P, de Bernardo M, Rosa N. Central Corneal Thickness and Endothelial Damage After Cataract Surgery. *Cornea.* 2018;37:e36, <http://dx.doi.org/10.1097/ICO>.
 13. Mootha VV, Hansen B, Rong Z, Mammen PP, Zhou Z, Xing C, et al. Fuchs' Endothelial Corneal Dystrophy and RNA Foci in Patients With Myotonic Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:4579–85, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.17-22350>.
 14. Heringer JF, Santo RM, Barbosa LJ, Avakian A, Carricondo PC. Corneal Endothelial Dystrophy Associated With Myotonic Dystrophy: A Report of 2 Cases. *Cornea.* 2017;36:e24–5, <http://dx.doi.org/10.1097/ICO>.
 15. De Bernardo M, Rosa N. Fuchs' Endothelial and Myotonic Dystrophies: Corneal Dystrophy in Myotonic Patients. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2017;58:5838, <http://dx.doi.org/10.1167/iovs.17-23171>.
- L. Vitiello^a, L. Politano^b, M. De Bernardo^{a,*} y N. Rosa^a
- ^a *Departamento de Medicina, Cirugía y Odontología, Scuola Medica Salernitana, Universidad de Salerno, Salerno, Italia*
^b *Cardiología y Genética Médica, Departamento de Medicina Experimental, Universidad de Campania «Luigi Vanvitelli», Nápoles, Italia*
- * Autor para correspondencia.
 Correo electrónico: mdebernardo@unisa.it
 (M. De Bernardo).
- <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.10.004>

Síndrome de Andersen-Tawil con fenotipo sexo-específico: utilidad del test de ejercicio largo

Andersen-Tawil syndrome with sex-specific phenotype: Usefulness of the long exercise test

Sr. Editor:

El síndrome de Andersen-Tawil (SAT) es una entidad clínica caracterizada por una tríada de parálisis periódica, fenotipo característico y alteración en el electrocardiograma (ECG). Es una enfermedad poco frecuente, cuyo diagnóstico es en ocasiones difícil de realizar, siendo el test de esfuerzo largo (TEL) una técnica que puede ayudar en el diagnóstico diferencial con otras canalopatías^{1–7}. Se han descrito hasta el momento diversas alteraciones en el gen *KCNJ2* que codifica el canal de potasio de la membrana muscular. Se presenta a continuación el caso de una familia con mutación R67W en *KCNJ2*.

Se trató de un paciente varón de 39 años de edad que comenzó con episodios de debilidad generalizada a los 7-8 años de edad, de unas 2 semanas de duración, que le obligaban a permanecer en cama. Hasta los 25 años estos episodios fueron frecuentes, cada mes, y empeoraban con la ingesta de hidratos de carbono, alcohol, ejercicio intenso y reposo tras el ejercicio. Alimentos como el plátano y la patata no desencadenaban síntomas. Los valores de potasio



sérico se hallaron elevados al inicio de la enfermedad, lo que llevó al diagnóstico de parálisis periódica hiperpotasémica. Posteriormente en el curso de la enfermedad los episodios se volvieron menos frecuentes, en algunos de ellos se observaron valores de potasio normales e incluso disminuidos, y desde hacía unos meses presentaba discreta debilidad fija generalizada, por lo que fue remitido a neurofisiología para reevaluación. Los valores de CPK se encontraban en el momento de la evaluación elevados, 1.325 U/ml. Se realizó estudio neurofisiológico mediante el test de esfuerzo corto y TEL, tal y como describió Fournier¹. El test de esfuerzo corto repetido en 3 ocasiones con un minuto de descanso entre ellos fue normal. El TEL objetivó una amplitud basal de 10,7 mV, con un incremento marcado del área del potencial motor de acción compuesto (PMAC) tras el esfuerzo de un 197%, seguido de una disminución progresiva de esta hasta alcanzar un valor mínimo del 21% con respecto al basal a los 45 min (fig. 1). La estimulación repetitiva fue normal. La evolución clínica, junto al resultado neurofisiológico y un fenotipo sutil pero característico con presencia de talla baja, hipertelorismo, mandíbula pequeña y clinodactilia, orientó el diagnóstico hacia un SAT. En el ECG no había arritmia ventricular y el intervalo QT se encontraba en los límites normales. El estudio genético mostró una mutación en heterocigosis en el gen *KCNJ2* (cambio de nucleótido 199C>T, que altera la codificación de arginina a triptófano R67W). Se amplió el estudio genético a familiares objetivándose ausencia de esta en su única hermana, mientras que en su madre se detectó la misma mutación. Se realizó TEL en la madre cuyo resultado fue normal. Ella tenía fenotipo dismórfico similar a su hijo, con 2 morfologías de extrasístoles ventriculares, pero sin síntomas musculares.

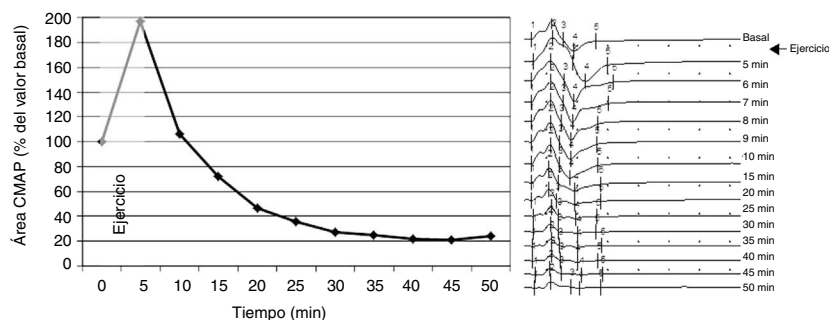


Figura 1 Test de ejercicio largo registrando en músculo abductor del V dedo. A) Gráfica que muestra la evolución del área del CMAP. B) Diferentes CMAP obtenidos durante el test. Sensibilidad 10 mV, barrido 50 mseg e intensidad de estímulo 27 mA.

La disfunción de los canales musculares es una enfermedad poco frecuente cuyo diagnóstico es a menudo complicado. Los síntomas clínicos en muchos casos no son suficientes para diagnosticar el tipo de canalopatía, y el fenotipo en los casos de SAT es sutil y puede no evidenciarse, sobre todo en facultativos no familiarizados con este tipo de enfermedad. Las determinaciones de potasio pueden llevar a confusión, como en el caso que se describe, y el estudio genético es costoso. El TEL es un método sencillo de realizar que puede aportar datos muy valiosos a la hora de realizar el diagnóstico. En el SAT se han descrito diversos patrones¹⁻⁷, siendo el hallazgo más frecuente en el TEL una caída significativa del PMAC de más del 40%, lo cual se observó en nuestro paciente y fue clave a la hora de orientar el diagnóstico. El caso que se presenta mostró un aumento marcado del PMAC tras el esfuerzo largo seguido de una caída del potencial motor lentamente progresiva. En 2016 Song et al.³ describen 12 pacientes con SAT y 4 patrones con respecto al TEL, el patrón 2 se caracteriza por un marcado aumento de la amplitud del PMAC durante la fase de ejercicio seguida de un descenso de esta rápidamente tras la finalización del esfuerzo. Tan et al.⁴ y Díaz-Manera et al.⁵ observaron pacientes con una caída lenta tras la contracción prolongada, pero sin un aumento significativo del PMAC durante la fase de ejercicio largo. No parece haber sido observado previamente un patrón de TEL similar al que presentó nuestro paciente. Vale la pena indicar que si bien en nuestro caso el test de ejercicio corto fue normal, en algunos casos de SAT se han observado alteradas las 2 modalidades de test de ejercicio⁵.

Hasta el momento han sido descritas varias mutaciones en el gen KCNJ2. Esta mutación en concreto ha sido descrita previamente en una amplia cohorte⁸, objetivándose un fenotipo sexo-específico, con debilidad muscular sin alteraciones cardíacas en varones, y alteraciones cardíacas sin debilidad muscular en las mujeres, si bien no se realizó TEL en estos pacientes. En nuestro caso se planteó si pudiera existir alteración muscular subclínica en el sexo femenino, si bien el estudio mediante TEL en la madre afecta de esta mutación resultó normal.

En el caso que describimos, el TEL fue de gran utilidad en 2 aspectos: ayudó a orientar el diagnóstico antes de realizar el estudio genético, y apoyó de forma objetiva el concepto anteriormente descrito, según el cual existe una relación entre el sexo y el fenotipo en pacientes con SAT con esta mutación concreta.

Financiación

Esta investigación no recibió ninguna subvención específica de agencias de financiación en los sectores público, privado o con fines de lucro.

Bibliografía

1. Fournier E, Arzel M, Sternberg D, Vicart S, Laforet P, Eymard B, et al. Electromyography guides toward subgroups of mutations in muscle channelopathies. *Ann Neurol*. 2004;56:650–61.
2. Katz JS, Wolfe GI, Iannaccone S, Bryan WW, Barohn RJ. The exercise test in Andersen syndrome. *Arch Neurol*. 1999;56:352–6.
3. Song J, Luo S, Cheng X, Yue D, Zhu W, Lin J, et al. Clinical features and long exercise test in Chinese patients with Andersen-Tawil syndrome. *Muscle Nerve*. 2016;54:1059–63.
4. Tan SV, Matthews E, Barber M, Burge JA, Rajakulendran S, Fialho D, et al. Refined exercise testing can aid DNA-based diagnosis in muscle channelopathies. *Ann Neurol*. 2011;69:328–40.
5. Díaz-Manera J, Querol L, Clarimón J, Yagüe S, Illa I. Unique post-exercise electrophysiological test results in a new Andersen-Tawil syndrome mutation. *Clin Neurophysiol*. 2011;122:2537–9.
6. Simmons DB, Lanning J, Cleland JC, Puwanant A, Tywdell PT, Griggs RC, et al. Long Exercise Test in Periodic Paralysis: A Bayesian Analysis. *Muscle Nerve*. 2019;59:47–54.
7. Shapiro BE, Preston DC. Looking for periodic paralysis: Optimizing the long exercise test. *Muscle Nerve*. 2019;59:8–9.
8. Andelfinger G, Tapper AR, Welch RC, Vanoye CG, George AL Jr, Benson DW. KCNJ2 mutation results in Andersen syndrome with sex-specific cardiac and skeletal muscle phenotypes. *Am J Hum Genet*. 2002;71:663–8.

S. Parra^{a,*}, D. Leal^a, R. Vilar^b, M. Mateo^b y J. Melero^c

^a Servicio de Neurofisiología Clínica, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón, España

^b Servicio de Neurología, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón, España

^c Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario de Castellón, Castellón, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: parra_sil@yahoo.es (S. Parra).

<https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.09.005>