

MONOGRAFÍAS *myoline*

# DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT



Documento original de la AFM (Asociación Francesa contra las Miopatías) cedido a ASEM (Asociación Española contra las Enfermedades Neuromusculares)

# DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

## PRÓLOGO

Las monografías *—myoline—*, recogen los conocimientos científicos, médicos y psicosociales relativos a una enfermedad neuromuscular.

Los textos, organizados en capítulos, desarrollan información de utilidad para los profesionales de la medicina que realizan el diagnóstico, tratan, controlan y acompañan a las personas afectadas por una enfermedad neuromuscular.

La definición proporciona una idea sintética de la enfermedad.

Los textos van precedidos por resúmenes destacados en negrita.

Los párrafos en cursiva proporcionan detalles generalmente de carácter técnico.



La experiencia y las vivencias de las personas afectadas, recogidas por la Asociación Francesa contra las Miopatías, enriquecen el contenido de estas monografías.

La monografía *—myoline—* *Distrophie myotonique de Steinert* ha sido redactada originalmente en francés en 1993 por Cécile JAEGER, bajo la dirección de Hélène RIVIÈRE.

Nuestro especial agradecimiento a: el doctor Denis DUBOC, la doctora Claudine JULIEN, el profesor Michel FARDEAU, la doctora Marie-Claude LAGRANGE, el profesor Jean-Paul LEROY y el doctor François LETERRIER, que han dedicado el tiempo y el esfuerzo necesario para leer con atención y corregir el texto original en francés.

© AFM - 1993

Traducción promovida por ASEM GALICIA

Agradecemos especialmente la colaboración de los siguientes profesionales:

- para la traducción: Elena SÁNCHEZ TRIGO (Catedrática de Traducción e Interpretación de la Universidad de Vigo).
- para la revisión médica: doctora Carmen NAVARRO FERNÁNDEZ-BALBUENA (Jefe del Servicio de Anatomía Patológica del Hospital do Meixoeiro-Vigo).
- imagen de portada: cuadro original de ANTONIO VARAS DE LA ROSA.

ASOCIACIÓN FRANCESA CONTRA LAS MIOPATÍAS

Rue de l'Internationale, 1  
BP59 - 91002 ÉVRY cedex (Francia)  
Tfno.: 01 69 47 28 28 / Fax: 01 60 77 12 16  
www.afm-france.org

ASOCIACIÓN ESPAÑOLA CONTRA LAS ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

Gran Vía de Les Corts Catalanes, 562 pral. 2ª  
08011 Barcelona  
Tel. 93-451.65.44 - Fax 93.451 69 04  
asem15@suport.org • www.asem-esp.org

ISBN 84-688-3209-X  
© ASEM 2004



ASEM

## UNA HERRAMIENTA MULTIDISCIPLINAR

El libro que le hacemos llegar es fruto del esfuerzo de decenas de profesionales.

Le agradeceríamos su colaboración en la difusión del mismo presentándolo a los profesionales de su servicio en reuniones de equipo o sesiones clínicas.

Este Monográfico, dirigido principalmente a los profesionales socio-sanitarios y a los afectados, presenta una de las 150 enfermedades neuromusculares bajo todos sus enfoques multidisciplinares. Es a todas luces instructivo para numerosas especialidades al completar la información en muchos aspectos. Así mismo, permite al afectado recibir una información completa y transparente sobre su enfermedad.

Es un instrumento social porque aporta al afectado y a su familia una luz sobre las características y la evolución de la enfermedad y sobre las posibilidades que se les ofrece. Hoy aún, no es raro que un nuevo afectado nos diga: *"Me dijeron que tenía una Miopatía y que no se podía hacer nada."* Se puede hacer mucho y decenas de científicos y profesionales trabajan en ello.

Es una herramienta sanitaria porque ofrece una información precisa y contrastada. Es también para el profesional de la sanidad una invitación a profundizar en una atención multidisciplinar eficaz y humana.

El libro esta a disposición de los interesados llamando a ASEM en la comunidad que esté más próxima.

Coordinación ASEM Galicia

# ÍNDICE

● DEFINICIÓN .....	9
● EPIDEMIOLOGÍA .....	13
■ Prevalencia .....	15
■ Incidencia .....	15
■ Tasa de mutación .....	16
● DESCRIPCIÓN DE LA FORMA ADULTA COMÚN .....	17
■ Aparato muscular .....	19
<i>Descripción clínica</i> .....	19
<i>Exámenes complementarios</i> .....	21
■ Aparato cardiovascular .....	24
<i>Descripción clínica</i> .....	24
<i>Exámenes complementarios</i> .....	24
■ Aparato respiratorio .....	26
<i>Descripción clínica</i> .....	26
<i>Exámenes complementarios</i> .....	26
■ Sistema ocular .....	27
<i>Descripción clínica</i> .....	27
<i>Exámenes complementarios</i> .....	28
■ Sistema nervioso .....	30
<i>Descripción clínica</i> .....	30
<i>Exámenes complementarios</i> .....	30
■ Neuropsicología .....	32
<i>Descripción clínica</i> .....	32
<i>Exámenes complementarios</i> .....	32
■ Aparato digestivo .....	34
<i>Descripción clínica</i> .....	34
<i>Exámenes complementarios</i> .....	34
■ Glándulas endocrinas .....	35
<i>Descripción clínica</i> .....	35
<i>Exámenes complementarios</i> .....	35

■ Aparato auditivo .....	37
<i>Descripción clínica</i> .....	37
<i>Exámenes complementarios</i> .....	37
■ Aparato osteoarticular .....	38
<i>Descripción clínica</i> .....	38
<i>Exámenes complementarios</i> .....	38
■ Piel y faneras .....	39
■ Estomatología .....	39
■ Morfología .....	39
■ Hematoinmunología .....	39
● DESCRIPCIÓN DE LA FORMA COMÚN EN EL NIÑO .....	41
● DESCRIPCIÓN DE LA DISTROFIA MIOTÓNICA CONGÉNITA ....	45
■ Definición .....	47
■ Aparato muscular .....	49
<i>Descripción clínica</i> .....	49
<i>Exámenes complementarios</i> .....	50
■ Aparato respiratorio .....	51
<i>Descripción clínica</i> .....	51
<i>Exámenes complementarios</i> .....	51
■ Aparato digestivo .....	52
■ Sistema nervioso .....	53
<i>Descripción clínica</i> .....	53
<i>Exámenes complementarios</i> .....	53
■ Sistema ocular .....	54
■ Aparato cardiovascular .....	54
■ Aparato osteoarticular .....	54
■ Otras anomalías .....	54
● GENÉTICA .....	55
■ Transmisión .....	58
■ Localización del gen .....	59
■ Consejo genético .....	60
● DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL .....	63
■ Forma común .....	65
■ Distrofia miotónica congénita .....	68
● TRATAMIENTO .....	71
■ Seguimiento .....	74
■ Contraindicaciones farmacológicas .....	74
■ Tratamientos farmacológicos .....	74
■ Rehabilitación .....	75
■ Aparatos .....	76
■ Cirugía .....	76
■ Anestesia .....	76
● PATOLOGÍAS AÑADIDAS .....	79
■ Obstetricia .....	81
■ Asociación con tumores .....	82
■ Otras patologías asociadas .....	83

● AYUDAS E INSERCIÓN .....	83
■ Ayudas e inserción en España .....	86
(Principales derechos y prestaciones, datos del año 2003)	
Certificado de discapacidad (minusvalía) .....	86
Prestaciones no contributivas de invalidez .....	86
Prestación familiar por hijo a cargo .....	87
Prestaciones derivadas de la LISMI .....	87
Ayudas individuales no periódicas .....	87
Trabajadores discapacitados .....	88
Declaración de la renta .....	88
Impuesto sobre sucesiones y donaciones .....	88
Impuesto de matriculación de vehículos .....	88
Impuesto sobre vehículos de tracción mecánica .....	88
Tasas .....	88
Transporte .....	88
Tarjeta de estacionamiento y de accesibilidad .....	88
Vivienda .....	88
Educación .....	88
Orientación profesional .....	89
Familia numerosa .....	89
● FISIOPATOLOGÍA .....	91
■ Forma adulta común .....	93
■ Distrofia miotónica congénita .....	96
● INVESTIGACIÓN .....	97
■ Estudios experimentales sobre miotonía .....	99
■ Estudios de la población canadiense de Saguenay-Lac-Saint-Jean .....	101
■ Investigación genética .....	102
● CRITERIOS DIAGNÓSTICOS .....	103
● BIBLIOGRAFÍA .....	107
● SIGLAS .....	113
● DIRECCIONES ÚTILES .....	117

DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

# DEFINICIÓN

## DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

## DEFINICIÓN

La distrofia muscular miotónica (DMM) es una enfermedad genética autosómica dominante que asocia:

- distrofia muscular
- miotonía: retraso en el relajamiento del músculo
- anomalías de otros órganos: ojos, sistema nervioso, aparato cardiorrespiratorio, aparato digestivo y glándulas endocrinas.

Se trata de la enfermedad neuromuscular más frecuente en el adulto, con una prevalencia de 5 casos por cada 100 000 personas.

Se han descrito dos grandes entidades clínicas distintas cuyos diferentes fenotipos corresponden, sin embargo, a una misma anomalía genética:

- La forma adulta común presenta distrofia muscular progresiva, miotonía y anomalías multisistémicas.

La edad media de inicio se sitúa entre los 20 y los 25 años pero el carácter insidioso de los síntomas da lugar a un diagnóstico más tardío. De hecho, aproximadamente un 80% de los casos se diagnostica a los 40 años.

La gravedad de la enfermedad depende de la edad de inicio, de los signos clínicos y de la evolución. Se ha descrito sobre todo una forma adulta leve o síndrome parcial, prácticamente asintomática, y una forma infantil. Estos diferentes fenotipos corresponden a la expresión variable de la enfermedad, su penetrancia es casi completa.

- La forma congénita o distrofia miotónica congénita (DMC)



asocia un cuadro de hipotonía neonatal e insuficiencia respiratoria aguda, con frecuencia letal.

Presenta un inicio neonatal y su evolución es invalidante sobre todo en el ámbito intelectual. Su transmisión exclusiva por vía materna no ha sido explicada con claridad.

El tratamiento de la enfermedad es sintomático tanto para la forma común como para la forma congénita.

- Para la forma adulta común, según la molestia funcional expresada por los pacientes y el grado de afectación, se propone un tratamiento farmacológico de la miotonía, los problemas cardiacos, las infecciones broncopulmonares y del dolor, si existe. El tratamiento con fisioterapia es recomendable y apreciado por los enfermos.
- Para la forma congénita, los problemas neonatales deben ser tratados en un servicio de cuidados intensivos pediátricos. Una vez garantizada la supervivencia, se aplicará a los niños fundamentalmente un plan de fisioterapia.

En caso de anestesia general, cualquiera que sea la forma, adulta o congénita, será necesario tomar las medidas específicas adecuadas.

El pronóstico de la forma común es difícil de establecer porque su evolución es variable. La enfermedad, a veces, se tolera bien pero, otras veces, origina una impotencia funcional grave con pérdida de la marcha tras 15 ó 20 años de evolución y con un cierto grado de afectación intelectual.

La progresión de la enfermedad es lenta y constante en un mismo individuo.

La existencia de una forma menor no excluye, en una misma familia, la aparición de una forma congénita.

La enfermedad tiende a agravarse y a aparecer cada vez más pronto en el transcurso de las sucesivas generaciones. Se trata del fenómeno de anticipación.

La duración de la vida de un paciente con distrofia muscular miotónica de Steinert puede ser normal.

La edad media de fallecimiento de la forma común varía en función de la edad de inicio, de la gravedad de la enfermedad y, especialmente, en función de la aparición de complicaciones con independencia del nivel de gravedad. Éstas complicaciones pueden retrasarse gracias a un buen seguimiento del paciente.

El fallecimiento se produce generalmente por infección broncopulmonar o por insuficiencia cardiaca, trastorno del ritmo o de la conducción cardiaca.

DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

# EPIDEMIOLOGÍA

## DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

## EPIDEMIOLOGÍA

La distrofia miotónica de Steinert es la miopatía hereditaria más frecuente en el adulto. Presenta una distribución geográfica universal, se ha observado en todas las poblaciones estudiadas y afecta a todas las razas.

- Prevalencia: 5 por cada 100 000 habitantes
- Incidencia: 13,5 por cada 100 000 nacimientos
- Tasa de mutación: de 0,5 a  $1,3 \cdot 10^{-5}$

#### ● PREVALENCIA

La prevalencia relaciona el número de individuos afectados en un determinado momento con la tasa de población media en ese mismo momento.

La prevalencia estimada de la miotonía de Steinert es:

- de 2,1 por cada 100 000 habitantes en Italia
- de 2,4 por cada 100 000 habitantes en Irlanda del Norte
- de 5,5 por cada 100 000 habitantes en Alemania occidental;
- de 14,3 por cada 100 000 habitantes en Suráfrica.

Es decir, una prevalencia media de 5 por cada 100 000 habitantes (Harper, 1989).

Se observa un pico excepcional de 162,1 por cada 100 000 habitantes en la región de Saguenay (Quebec). Ahora bien, esta población de Saguenay merece una atención más pormenorizada (ver: «Investigación»).

#### ● INCIDENCIA

La incidencia es la frecuencia de nuevos casos. Es igual al número de casos (individuos genéticamente afectados) que han aparecido durante el periodo considerado (por ejemplo, un año) en relación con la población expuesta al riesgo (aquí, el número de nacimientos) independientemente de la frecuencia de la enfermedad en el momento del estudio.

- PREVALENCIA
- INCIDENCIA
- TASA DE MUTACIÓN

La incidencia de la DMM (en todas sus formas) es de aproximadamente 13,5 por cada 100 000 nacimientos (es decir, 1/7.500) (Harper, 1989). Sin embargo, en función del número de formas moderadas o asintomáticas no diagnosticadas, la incidencia real es superior con toda probabilidad.

No hay datos concluyentes sobre la frecuencia exacta de la distrofia miotónica congénita (DMC), ya que hasta fechas recientes la mayoría de los casos no se diagnosticaban.

En el sur del País de Gales la incidencia de la DMC es de 6 de cada 100 000 personas.

Sin duda, se trata de una incidencia subestimada porque el sistema de diagnóstico se ha mejorado con posterioridad (Harper).

En Suecia se ha estimado la incidencia de la DMC en aproximadamente 28,5 personas de cada 100 000. Este dato parece elevado ya que la incidencia de la forma común de la distrofia miotónica no es especialmente alta en este país (Harper, 1989).

### ● TASA DE MUTACIÓN

La tasa de mutación representa la proporción de nuevos casos de distrofia miotónica que resultan de una nueva mutación.

Se calcula por el método indirecto:

$$\frac{\text{número de casos aislados (sin progenitor afectado)}}{\text{número de casos transmitidos (con un progenitor afectado)}}$$

Como media, esta tasa de mutación se estima según los estudios (Harper, 1989) entre 0,5 y  $1,3 \cdot 10^{-5}$  (es decir, de 0,5 a 1,3 por cada 100 000 habitantes).

No se trata más que una estimación, porque no se ha podido encontrar la mutación en ninguna serie. No se puede decir, por lo tanto, que los progenitores no examinados estén afectados. De igual modo, ante un caso aislado, se considera que uno de los progenitores está afectado, aunque la prueba genética del contrario no haya podido realizarse nunca.

No existen dudas, por lo tanto, de que esta tasa de mutación es muy baja.

DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

# DESCRIPCIÓN DE LA FORMA ADULTA COMÚN

## DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

DESCRIPCIÓN DE LA  
FORMA ADULTA COMÚN

- APARATO MUSCULAR
- APARATO CARDIOVASCULAR
- APARATO RESPIRATORIO
- SISTEMA OCULAR
- SISTEMA NERVIOSO
- NEUROPSICOLOGÍA
- APARATO DIGESTIVO
- GLÁNDULAS ENDOCRINAS
- APARATO AUDITIVO
- APARATO OSTEOARTICULAR
- PIEL Y FANERAS
- ESTOMATOLOGÍA
- MORFOLOGÍA
- HEMATOINMUNOLOGÍA

Las principales manifestaciones de la enfermedad de Steinert tienen que ver con el aparato muscular, el sistema ocular, el aparato cardiovascular, el sistema nervioso central, el aparato digestivo y las gónadas.

La miotonía, signo cardinal de la enfermedad, se manifiesta en algunos grupos musculares. En otros grupos (cara y cuello, dorsiflexores de los pies y antebrazos) predominan habitualmente la atrofia y la debilidad musculares (distrofia muscular).

Casi el 100% de los pacientes presenta cataratas después los 40 años. Puede tratarse de la única expresión tardía de la enfermedad. En el 90% de los casos existe una afectación cardíaca (problemas del ritmo y/o de la conducción) que, en ocasiones, es la causa de muerte súbita.

La afectación respiratoria se manifiesta por neumopatías por aspiración, debilidad y miotonía de los músculos respiratorios, así como por una posible anomalía del control central de la respiración.

La afectación digestiva, esencialmente miotónica, produce con frecuencia disfagia y/o trastornos digestivos sin importancia.

Los trastornos del sueño y la depresión son frecuentes. La atrofia testicular tiene poca influencia en la fertilidad.

El particular aspecto fenotípico de los pacientes permite, en ocasiones, evocar por sí solo el diagnóstico.

El electromiograma confirma la existencia de una miotonía por su trazado característico.

La biopsia muscular sólo es necesaria en escasas ocasiones. Únicamente se practica cuando hay dudas sobre el diagnóstico.

# APARATO MUSCULAR

La afectación del aparato muscular se manifiesta a la vez en:

- una miotonía que predomina a nivel de las manos
  - signos de distrofia muscular que se manifiestan en particular en los músculos de la cara y del cuello, los dorsiflexores de los pies y los músculos de los antebrazos.
- La EMG muestra el aspecto característico de la descarga miotónica (bombardero en picado).

La biopsia muscular no es útil más que en los casos de difícil diagnóstico.

## ● DESCRIPCIÓN CLÍNICA

### ■ MIOTONÍA

La miotonía es el principal signo diagnóstico de la distrofia miotónica. Se define como una lentitud anormal del relajamiento muscular después de la contracción voluntaria o provocada. Por ejemplo, al saludar a otras personas estrechando las manos, al individuo afectado le resulta difícil soltar la mano de la persona a la que ha saludado. Afecta tanto al músculo estriado como al liso. Es indolora pero con frecuencia se considera desagradable, en especial cuando se produce en los miembros inferiores. Sin embargo, el paciente se adapta a ella muy bien.

Aumenta con el frío, la fatiga, la menstruación y el embarazo. Disminuye con la repetición del movimiento (contracción/relajación) y con el calor. Desaparece durante el sueño o la anestesia. Es de aparición insidiosa en la adolescencia y su intensidad varía según los pacientes. A medida que evoluciona la enfermedad y progresa la amiotrofia, la miotonía se atenúa.

Durante el movimiento voluntario, la miotonía espontánea predomina en los músculos distales de los miembros superiores (mano y antebrazo). Tras un movimiento de prensión, el sujeto relaja los músculos con dificultad. Puede afectar a los músculos de la cara, párpados, músculos de la masticación y de la palabra y músculos faríngeos, lo que origina problemas de deglución y del habla. Raramente se observa el fenómeno denominado en inglés *lid-lag* (asineria oculopalpebral), es decir, un fenómeno de disociación oculopalpebral provocado por la miotonía cuando se baja la mirada con rapidez (Serratrice, 1982; Samson, 1990).

Con menos frecuencia afecta a los brazos, a los músculos distales de los miembros inferiores, al diafragma, a los músculos abdominales y a los músculos oculomotores.

Si es generalizada, da la impresión de rigidez muscular difusa.

La miotonía es un signo de gran valor que hay que buscar en los pacientes presintomáticos, porque no se quejan de ella. Se provoca por percusión muscular y por estimulación eléctrica durante la EMG.

Se evidencia por la percusión de la eminencia tenar y se manifiesta por un movimiento de aducción prolongada del pulgar.

La percusión de la cara dorsal del antebrazo provoca una extensión prolongada de la muñeca y de los dedos.

La percusión de la lengua provoca una depresión persistente (anillo de constricción).

### ■ AFECTACIÓN DISTRÓFICA DE LOS MÚSCULOS ESTRIADOS

La atrofia, siempre simétrica, y la disminución de la fuerza muscular se acompañan de fatigabilidad muscular y en ocasiones de mialgias. Habitualmente no se observan retracciones.

La afectación muscular más evidente afecta a:

- los músculos de la cara y del cuello
- los músculos distales del antebrazo
- los dorsiflexores del pie.

Con frecuencia también se ven afectados otros músculos:

- el cuádriceps y los músculos intrínsecos de las manos y los pies
- el diafragma y los intercostales
- los músculos palatofaríngeos y la lengua
- los músculos oculomotores.

Algunos músculos son respetados:

- los músculos de la cintura escapular, los pectorales y los espinales,
- los músculos de la cintura pelviana, en especial los glúteos y el tríceps sural.

### • Músculos de la cara y del cuello

Se trata de una de las afectaciones más precoces y más constantes. Aunque con frecuencia pasa desapercibida para el paciente, puede documentarse por fotos antiguas que muestren signos varios años antes de que se haya hecho el diagnóstico.

■ La afectación de los músculos cutáneos faciales, en especial el orbicular del párpado y el elevador del párpado superior da lugar a:

- ptosis: en general simétrica y estable, que obliga, a veces, a una posición compensadora de la cabeza. Es muy frecuente y constituye uno de los principales signos diagnósticos de la DMM, aunque

esté poco marcada y apenas origine molestias al paciente.

- dificultad para cerrar los ojos.

■ La afectación de los músculos oculomotores es frecuente pero discreta. Es poco habitual que provoque diplopia (Harper, 1989).

■ La afectación de los músculos masticadores (temporales, maseteros y pterigoideos) se traduce en:

- mejillas hundidas y dificultad para masticar,

- mandíbula caída y subluxación temporomaxilar.

■ La afectación de la lengua, del paladar y de la musculatura laríngea es responsable de:

- voz nasal

- problemas en la adquisición de la palabra en el niño pequeño

- retraso en el tiempo de inicio de la deglución lo que favorece la creación de falsas vías que originan infecciones respiratorias.

■ La afectación, con frecuencia precoz y marcada, de los músculos esternocleidomastoideos, es de gran valor diagnóstico y responsable de:

- la desaparición de su relieve

- la incapacidad de elevar la cabeza del plano de la cama.

■ La afectación de los extensores del cuello, provoca la caída de la cabeza hacia delante. Esta afectación puede ser peligrosa cuando se va en coche y provoca el «cuello de conejo» en caso de choque, aunque éste sea leve.

El paciente con distrofia miotónica habitualmente presenta un aspecto morfológico particular: rostro hierático e inexpressivo, como embobado, párpados caídos, boca abierta y paladar ojival, calvicie androgénica en los pacientes del sexo masculino, prominencia de las orejas separadas y tendencia al retrognatismo. Este aspecto del rostro, por sí solo, evoca el diagnóstico.

#### • Músculos de los miembros

■ La amiotrofia de los flexores largos y de los extensores de los dedos es precoz y evidente en los miembros superiores.

Después afecta a los músculos intrínsecos de la mano y al supinador largo.

Sin embargo, los síntomas precoces de las manos proceden con más frecuencia de la miotonía que de la amiotrofia y del déficit de fuerza muscular.

Los músculos de la cintura escapular se ven afectados más tardíamente y con menor frecuencia.

■ En los miembros inferiores, la amiotrofia predomina en los segmentos distales y más selectivamente en los músculos peroneos.

La afectación de los dorsiflexores del pie y del dedo gordo es precoz, paralela a la de los músculos de la mano y da lugar a un estepaje.

La afectación del cuádriceps es habitual pero discreta y se limita a los vastos crurales.

A medida que progresa la enfermedad, la debilidad muscular de los

miembros se generaliza.

#### • Otros músculos

La debilidad de los músculos de la pared abdominal puede ser responsable de hernias umbilicales o inguinales e incluso de una eventración.

La afectación de los músculos respiratorios asocia miotonía y debilidad muscular. Sus consecuencias se detallan en el apartado titulado «Aparato respiratorio».

#### ■ AFECTACIÓN DEL MÚSCULO LISO

La afectación de la musculatura lisa es más importante que en otras enfermedades neuromusculares. Parece estar en relación con la miotonía.

La afectación digestiva es frecuente y molesta (ver: «Aparato digestivo»).

Las demás afectaciones del músculo liso son menores.

- El útero presenta una disfunción con contracciones anormales y no coordinadas (ver: «Obstetricia»).

- La afectación de los músculos ciliares del ojo es la causa probable de la hipotensión intraocular.

- El aparato urinario en general no se ve afectado, con la excepción de algunas observaciones aisladas de dilatación ureteral.

### ● EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

#### ■ BIOLOGÍA

Las enzimas musculares séricas (aldolasas y creatinquinasa muscular) son normales.

La creatinemia está aumentada (Samson, 1990). La eliminación urinaria de creatinina está elevada.

Frente a esto, la creatinuria está disminuida por un posible defecto de síntesis de la creatina (Samson, 1990).

#### ■ ELECTROMIOGRAFÍA

##### • Indicaciones

Aunque el diagnóstico de la DMM sea clínico, la EMG tiene un gran interés para:

- la búsqueda de sujetos de riesgo asintomáticos;

- la búsqueda de la miotonía ante un cuadro clínico poco claro;

- el diagnóstico de las formas infantiles: en efecto, si no hay miotonía clínica al nacer en la EMG se pueden detectar descargas miotónicas, incluso en el periodo neonatal. Es necesario sobre todo buscar signos miotónicos en la madre.



- el diagnóstico diferencial entre miotonía distrófica y miotonías no distróficas no es siempre fácil.

### • Resultados

• Existen dos aspectos electromiográficos principales:

- la miotonía
- la afectación miógena

La descarga miotónica está constituida por una serie de potenciales idénticos que se suceden de manera espontánea.

Su frecuencia es lenta (40 a 60 Hz) y estable durante toda la descarga.

Su amplitud decrece progresivamente. En algunas ocasiones los potenciales no decrecen o lo hacen poco y son de larga duración (más de 2 segundos).

El aspecto visual del trazado es característico y aún más el efecto auditivo con frecuencia descrito como el sonido de un «bombardeo en picado».

La importancia de los signos eléctricos de miotonía es generalmente paralela a su intensidad clínica en el adulto. Suele ser más importante en caso de miotonía congénita.

Estos aspectos miotónicos están provocados por:

- la movilización del electrodo (actividad de inserción),
- la actividad muscular voluntaria,
- la estimulación nerviosa motora.

La asociación de anomalías de los potenciales de unidades motoras a la miotonía apoya el diagnóstico de DMM.

Su importancia depende del estadio de la enfermedad y de la zona muscular elegida para el estudio. De manera general es más interesante estudiar un músculo no demasiado afectado en el paciente en estado avanzado de la enfermedad o bien estudiar un músculo suficientemente afectado en el paciente que lo está poco.

Se encuentran potenciales de unidades motoras poco amplias (200 a 500 mV) de duración breve (de 1 a 6 ms), a veces polifásicos cuando se recogen con un electrodo de aguja. La contracción voluntaria proporciona trazados demasiado ricos para la fuerza desarrollada.

Más tardíamente el trazado tenderá, por el contrario, a empobrecerse con disminución del número de unidades motoras. Sin embargo, las unidades motoras residuales funcionan normalmente.

• Se observa también un aumento de la actividad de inserción (actividad fisiológica que se produce cuando la aguja se introduce en el músculo o cuando se moviliza). Esta reacción exagerada ante un estímulo mecánico es característica y puede ocultar la miotonía. Tras esta actividad de inserción se observa un silencio eléctrico del músculo en reposo, fisiológico pero con interés diagnóstico porque excluye anomalías presinápticas tales como una actividad continua de la fibra muscular.

El calentamiento es un término electrofisiológico sin relación con la temperatura, que corresponde a la disminución de la actividad eléctrica repetitiva (ráfagas miotónicas) tras una estimulación reiterada del músculo. Desde el punto de vista clínico, corresponde a la disminución de la miotonía durante la repetición de un movimiento. Se ha descrito en la enfermedad de Steinert, tanto después de la estimulación eléctrica como tras una actividad voluntaria, mientras que la intensidad de la miotonía por percusión no se ve afectada por este fenómeno.

La EMG puede mostrar la existencia de anomalías asociadas propias de una neuropatía: ralentización de las velocidades de conducción nerviosas motoras y/ o sensitivas (aproximadamente 1/3 de los pacientes) y reducción de la amplitud de los diferentes potenciales sensitivos (aproximadamente 1/5 de pacientes).

• Se sabe poco de la relación que existe entre miotonía y temperatura. Muchos pacientes se quejan del agravamiento de la miotonía con el frío. Sin embargo, ni la observación clínica objetiva de la miotonía ni el registro eléctrico lo ponen de manifiesto. De hecho, se ha descubierto que, por el contrario, los signos eléctricos de la miotonía disminuyen cuando se enfrían los músculos. El único desorden miotónico que presenta una relación específica con el frío es la paramiotonía. En este caso, la EMG convencional puede ser normal pero si se repite el examen con frío se observa un silencio eléctrico.

### • Diagnóstico diferencial de los aspectos electromiográficos

Ante las descargas miotónicas:

- En las afectaciones miotónicas no progresivas, los trastornos miógenos son escasos o inexistentes con la excepción de algunos casos de miotonía congénita recesiva.
- En las pseudomiotonías, se observan descargas presinápticas que pueden confundirse con auténticas descargas miotónicas. Estas descargas miotónicas (o descargas complejas repetitivas) empiezan y terminan bruscamente y se caracterizan generalmente por una amplitud y una frecuencia constante. Pueden aparecer de manera espontánea así como tras una estimulación. Estos aspectos aparecen esencialmente en las amiotrofias espinales y en las polimiositis.
- En las polimiositis, se pueden ver muchos aspectos electromiográficos curiosos, incluidos los aspectos repetitivos similares a los presentes en las auténticas afecciones miotónicas. Por suerte, en estos casos la clínica permite el diagnóstico.

### ■ BIOPSIA MUSCULAR

La biopsia muscular (BM) debe realizarse en un centro especializado en el estudio de las patologías neuromusculares.

### • Indicaciones

Dado que el diagnóstico de la DMM es esencialmente clínico, la BM sólo sirve para confirmarlo.

No es de utilidad más que en algunos casos de difícil diagnóstico:

- niños en los que se sospecha una distrofia miotónica congénita, sin miotonía y con una hipotonía que debe diferenciarse de las alteraciones del asta anterior espinal.
- pacientes afectados por un proceso miopático primitivo evidente, pero con una miotonía escasa o inexistente (diagnóstico diferencial con la distrofia facioescapulohumeral, las polimiositis u otras miopatías adquiridas).
- pacientes con una miopatía clara pero con un proceso miopático discreto o ausente y en los que se impone el diagnóstico diferencial con la miotonía congénita sobre todo si no hay casos familiares.
- individuos de riesgo que tienen cataratas y en los que la EMG es negativa o no característica de la DMM.

### • Resultados

Los aspectos más característicos de la DMM se observan en cortes en el criostato y en los estudios histoenzimáticos. No existe alteración específica de la enfermedad.

Sin embargo, la asociación de los aspectos histológicos que se indican a continuación es característica de la forma común de la DMM (Harper 1989):

- aumento del número de núcleos centralizados, que se eleva a medida que progresa la enfermedad;
- disposición en cadena de los núcleos centralizados;
- atrofia selectiva de las fibras de tipo I, que contrastan con las fibras II de tamaño normal o aumentado;
- aumento de las fibras hendidas en el seno de los husos neuromusculares, aumento de la arborización terminal de las fibras nerviosas. Estos dos aspectos son frecuentes pero no específicos de la DMM.
- fibras anulares, masas sarcoplasmáticas hechas de un material intermiofibrilar normal pero desorganizado. Este material no contiene miofibrillas ni enzimas asociadas, sino agregados de túbulos y ribosomas, así como haces de miofilamentos. Estos dos aspectos son menos frecuentes y tardíos.

Aparecen también aspectos menos característicos como: pequeñas fibras anguladas, fibras «apolilladas», hipertofia de las fibras de tipo II y aumento de la fibrosis.

Las alteraciones ultraestructurales que se observan con el microscopio electrónico corresponden a los aspectos observados con el microscopio óptico y no son específicas.

# APARATO CARDIOVASCULAR

Los trastornos cardiacos del ritmo y, sobre todo, de la conducción afectan al 90% de los enfermos. El riesgo de muerte súbita se estima en un 10%. Ante este riesgo, el control por electrocardiograma debe ser sistemático y regular. En ocasiones, debe completarse con un holter, un electrocardiograma y/o una electrofisiología del fascículo de His.

## ● DESCRIPCIÓN CLÍNICA

### ■ PROBLEMAS CARDIACOS

Cerca del 90% de las personas con DMM presentan una afección cardiaca subclínica. Las anomalías cardiacas pueden presentarse varios años antes de que se manifieste la enfermedad y las alteraciones cardiacas parecen ser más frecuentes en los hombres que en las mujeres.

No existe correlación entre la gravedad de la afección cardiaca y la muscular. La evolución de estas afecciones es independiente; un estado neuromuscular estable no es indicativo de la evolución de la afectación cardiaca.

El riesgo de muerte súbita de origen cardiaco es superior al del resto de la población. Algunos estudios (Liandrat, 1990) lo estiman en un 10%. Con frecuencia se debe a problemas de la conducción pero la causa probablemente no es unívoca.

- Los problemas del ritmo y de la conducción, bradicardia y arritmia, son los causantes de sofoco, malestar o pérdidas de conocimiento. Estos trastornos son la manifestación cardiaca más frecuente en los pacientes con DMM y se agravan con el tiempo (Fragola, 1991).

- La hipotensión arterial es frecuente, incluso cuando se trata de una afectación mínima. El aumento de la tensión arterial ligada a la edad es menos acentuado en estos pacientes.

- Es frecuente un soplo sistólico en relación con un prolapso valvular mitral funcional.

- En pocas ocasiones se han descrito: angina de pecho secundaria a una miocarditis o a una cardiomiopatía, muerte súbita por problemas del ritmo o de la conducción, riesgo que se deberá tener en cuenta.

En los pacientes mayores con procesos coronarios, es difícil esta-

blecer lo imputable a la DMM y a la edad. Según P.S. Harper, la presencia de signos de afectación coronaria en un individuo normal de una familia sin riesgo no es un argumento a favor de la enfermedad en esta persona si las demás pruebas, en especial la lámpara de hendidura y electromiografía, son negativas.

## ● EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

### ■ ELECTROCARDIOGRAMA (ECG)

#### • Indicaciones

El ECG debe ser sistemático y repetirse, dependiendo de los autores consultados, entre 1 y 2 veces por año:

- para todos los pacientes con DMM, durante la etapa del diagnóstico, del tratamiento y del seguimiento.

En efecto, numerosos estudios han demostrado que los problemas de conducción tendían a agravarse con el tiempo (Fragola, 1991).

- para los pacientes presintomáticos o que se supone que pueden serlo, durante los test de depistaje.

#### • Resultados

El ECG es anormal en el 90% de los casos. Por orden de frecuencia decreciente, se encuentran:

• alteraciones de la conducción entre un 60% y 70% de los pacientes:

- alteraciones de la conducción auriculoventricular en forma de alargamiento del segmento PR: bloque auriculoventricular de primer grado (BAV 1°), raramente de segundo (BAV 2°) o de tercer grado (BAV 3°).

- alteraciones de la conducción intraventricular entre un 25% y un 35% de los casos, que se manifiesta en un alargamiento del complejo QRS: bloqueo de rama, raramente completo.

• alteraciones del ritmo:

- alteraciones del ritmo supraventricular entre un 10% y un 30% de los casos, habitualmente asociados a una alteración de la conducción: flutter o fibrilación auricular, latidos auriculares o ventriculares ectópicos y disfunción sinusal;

- alteraciones del ritmo ventricular poco frecuentes pero, en ocasiones, importantes: arritmia ventricular, taquicardia o fibrilación ventricular que puede dar lugar a la muerte súbita:

- anomalías del segmento ST y de la onda T

- desviación axial izquierda e hipertrofia ventricular izquierda

- desviación axial derecha e hipertrofia ventricular derecha

- falsas ondas Q de necrosis, entre un 10% y un 50% de los casos (en especial en las derivaciones laterales altas).

### ■ REGISTRO ELECTROMIOGRÁFICO AMBULATORIO DE 24 HORAS

El holter confirma los resultados obtenidos con el ECG. Existe, con frecuencia, una tendencia a la bradicardia sinusal.

### ■ ELECTROCARDIOGRAMA DE ALTA RESOLUCIÓN

El electrocardiograma de alta resolución puede ser útil para identificar individuos con riesgo, ya que permite detectar la aparición de potenciales tardíos ventriculares. La interpretación de esta prueba deberá tener en cuenta el alargamiento del QRS preexistente.

### ■ ELECTROFISIOLOGÍA ENDOCAVITARIA

#### • Indicaciones

Esta prueba se reserva en la actualidad a los pacientes sintomáticos que ya han presentado algún episodio de lipotimia o síncope. Sin embargo, no se debe excluir que dicha prueba se realice a individuos jóvenes incluso asintomáticos, dada la gravedad potencial de alteraciones de conducción asintomáticas que podrían mejorar con la implantación de un marcapasos.

#### • Resultados

La electrofisiología del haz de His muestra la gran frecuencia (aproximadamente un 80% de los casos) de problemas de conducción infrahisianos, incluso cuando el ECG es normal.

Se observa un retraso de la conducción intraventricular, una prolongación de los intervalos HV y AV y del periodo refractario de la rama derecha (Liandrat, 1990).

Esta prueba permite investigar la vulnerabilidad auricular o la existencia de trastornos del ritmo ventricular que se pueden provocar por estimulación ventricular programada.

### ■ ECOCARDIOGRAFÍA

La ecocardiografía permite observar:

- la anatomía de las cavidades y de las válvulas cardíacas
- la actividad del ventrículo izquierdo, que puede estar disminuida
- la existencia de una cardiomiopatía dilatada.

# APARATO RESPIRATORIO

Las infecciones broncopulmonares de repetición son las manifestaciones más frecuentes de la afectación respiratoria. Debe controlarse una disminución de la capacidad vital mediante exploraciones funcionales respiratorias regulares.

## ● DESCRIPCIÓN CLÍNICA

La expresión clínica se manifiesta esencialmente por episodios infecciosos broncopulmonares recurrentes, disnea e, incluso en ocasiones, por una insuficiencia respiratoria.

Los trastornos del sueño y del carácter pueden, en parte, estar relacionados con la hipoventilación alveolar.

Los problemas respiratorios aparecen en una fase avanzada de la enfermedad, pero si se trata de una afectación precoz y no conocida puede originar ciertos riesgos durante una anestesia general. En este caso, la debilidad de estos pacientes y la frecuencia de las complicaciones infecciosas deben tenerse siempre en consideración.

La afectación de la función respiratoria procede de 3 mecanismos: neumopatía de aspiración, debilidad y miotonía de los músculos respiratorios y probable anomalía del control central de la respiración, cuyo mecanismo no se conoce bien.

La insuficiencia respiratoria es de tipo restrictivo y/u obstructivo.

- La neumopatía de aspiración se debe a un defecto de la musculatura faringoesofágica y al desorden del tránsito gástrico.

En ocasiones, es muy grave, incluso para el paciente activo con una afectación muscular menor, y puede ser mortal para el paciente muy debilitado. Con frecuencia se manifiesta bajo la forma de infecciones pulmonares de repetición, fiebre inexplicable y dolor torácico.

- La afectación diafragmática está en relación no sólo con la debilidad y la atrofia, sino también con la miotonía.

- La hipoventilación alveolar, que se ha constatado en numerosos pacientes, tiene sobre todo implicaciones mayores en caso de anestesia (ver: «Anestesia»).

Se ha debatido sobre su posible relación con la tendencia a la

hipersomnía. Esta hipoventilación conlleva problemas crónicos del sueño: inversión del ciclo nictameral con insomnios nocturnos y somnolencia diurna. Sin embargo, estos problemas no se pueden explicar solamente por la afectación de los músculos respiratorios y es probable que aquí esté implicado un factor central independiente.

## ● EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

### ■ RADIOGRAFÍA PULMONAR

La radiografía pulmonar permite explorar la existencia de atelectasias, frecuentes y asintomáticas.

Se puede observar una elevación de la cúpula diafragmática derecha. Cuando se hace una radioscopia, ésta muestra que la afección diafragmática resulta no solamente de la debilidad de la atrofia sino también de la miotonía.

### ■ GASES EN SANGRE

En caso de hipoventilación alveolar existe una hipoxia con clara hipercapnia y poliglobulia secundarias.

### ■ EXPLORACIONES FUNCIONALES RESPIRATORIAS (EFR)

Las exploraciones funcionales respiratorias ponen de manifiesto una frecuente disminución de la capacidad vital en relación con las posibles deformaciones torácicas (en particular en la forma neonatal) o con las neumopatías de repetición.

# SISTEMA OCULAR

**La afectación ocular se manifiesta fundamentalmente por la aparición de cataratas, presentes en cerca del 100% de los pacientes. Puede ser la única expresión de la enfermedad.**

**El estudio del fondo de ojo y el examen con lámpara de hendidura deben ser sistemáticos y forman parte del protocolo del diagnóstico de esta enfermedad.**

## ● DESCRIPCIÓN CLÍNICA

Las principales manifestaciones oculares son las cataratas, y en menor grado, la afectación retiniana, si bien no alteran de manera precoz la visión del enfermo.

Otros problemas oculares clínicos son: la ptosis, el blefarospasmo, la diplopia, las anomalías del iris, las lesiones de la córnea y la hipertensión intraocular. La pupila es siempre normal.

### ■ CATARATAS

Las cataratas constituyen un síntoma principal de la enfermedad. Con bastante frecuencia los dos ojos están afectados de manera simultánea. Pueden aparecer desde que el paciente tiene 10 años. Deben explorarse sistemáticamente mediante un examen con la lámpara de hendidura (LH), que con frecuencia pone de manifiesto alteraciones específicas. Están presentes en casi el 100% de los pacientes adultos de más de 40 años (Harper), si bien no siempre de un modo suficientemente específico como para permitir el diagnóstico de DMM en ausencia de los otros signos. Su incidencia depende de la edad del paciente y de la minuciosidad de la exploración realizada.

Pueden ser el primer y único síntoma de la DMM. En este caso su frecuencia está mal evaluada. Cuando aparecen en un individuo con riesgo, deben evocar el diagnóstico.

Desde el punto de vista clínico la disminución de la agudeza visual suele ser discreta y lleva a la intervención quirúrgica en un 20% de los pacientes.



La encuesta realizada por la AFM (Asociación Francesa contra las Miopatías) en cerca de 200 pacientes muestra que de un total de 88 personas con cataratas 33 de ellas fueron operadas (un 38%).

Estos pacientes deben ser examinados sistemáticamente por un oftalmólogo. La evolución de las cataratas se clasifica en 4 fases en función de su aspecto al realizar el examen del fondo de ojo y con la lámpara de hendidura.

Al igual que en todos los pacientes con DMM debe descartarse cuidadosamente la existencia de cataratas, también en los pacientes con cataratas preseniles debe descartarse sistemáticamente la DMM. Esto permite adoptar las precauciones anestésicas y perioperatorias utilizadas en la enfermedad de Steinert para prevenir las complicaciones.

En los pacientes con DMM que presentan cataratas como primera manifestación, los síntomas musculares comienzan entre 15 y 20 años más tarde que en aquellos que presentan signos musculares en un primer momento. Sin embargo, no existe aún explicación para este hecho (Harper, 1989).

Parece existir asimismo una estrecha correlación fenotípica entre las personas de la familia que padecen este trastorno.

La aparición de diabetes parece acelerar el desarrollo de las cataratas (Harper, 1989).

### ■ RETINA

Tan sólo en un número menor de casos aparece una clara disminución de la agudeza visual ligada a una afección retiniana.

La asociación de anomalías retinianas (como alteraciones de la pigmentación) con la DMM sólo se ha establecido recientemente. Estas anomalías deben investigarse mediante exámenes complementarios: fondo de ojo y angiografía fluoresceínica. La patogenia de estas lesiones sigue estando poco clara. Se ha implicado a la quinina (utilizada como antimiotónico) pero no se sabe con seguridad.

### ■ OTROS PROBLEMAS OCULARES

- La ptosis pone de manifiesto una afectación de los elevadores de los párpados. Es muy frecuente. Constituye uno de los signos diagnósticos principales de DMM, incluso si es poco acusada y apenas molesta al paciente.

- El blefarospasmo es una contracción espasmódica del músculo orbicular de los párpados. Es poco frecuente. Se ha observado cuando existe una miotonía importante con relativa conservación de la fuerza muscular.

- La diplopia es rara a pesar de que exista una afectación frecuente de los músculos oculomotores. Se deriva no solamente de la afectación de los músculos oculomotores, confirmada por la EMG y la histología, sino también de una probable afectación central de la coordinación de los movimientos oculares (Harper, 1989).

- Las anomalías de vascularización del iris que se observan (manchas vasculares, sinuosidad de los vasos, escape de fluoresceína) podrían ser específicas de la DMM pero no se sabe con seguridad. La motricidad pupilar es normal.

- La disminución del tono ocular es responsable de una enoftalmia sin consecuencias clínicas. La causa parece ser la afección distrófica de los músculos ciliares del ojo.

Se han detectado queratoconjuntivitis y cicatrices de úlceras de la córnea. La histología de estas lesiones no es específica. Es difícil establecer si la alteración de la córnea es primitiva o secundaria a los problemas musculares (parpadeo defectuoso).

## ● EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Los exámenes complementarios confirman que la afectación sensorial es tanto de origen central como periférico (Cosi, 1992; Verhagen, 1992). Parece que la penetrancia de las anomalías sensoriales aumenta con la edad de los pacientes (Verhagen, 1992).

### ■ FONDO DE OJO (FO) Y LÁMPARA DE HENDIDURA (LH)

Estos dos exámenes permiten definir 4 fases en las cataratas de tipo subcapsular posterior que afectan con bastante frecuencia de manera simultánea a los dos ojos:

#### Fase 1

- Inexistencia de síntomas visuales
- FO: normal
- LH: opacidades punteadas, dispersas, en especial en la región subcapsular posterior; irisadas y rojas o azules según el ángulo de orientación de la LH; en algunos pacientes se ven únicamente opacidades blanquecizas.

#### Fase 2

- Inexistencia de síntomas visuales
- FO: líneas corticales; la superficie del cristalino puede aparecer reticulada.
- LH: aumento en número y tamaño de las opacidades del iris; se pueden ver placas subcapsulares posteriores que confluyen.

#### Fase 3

- Disminución de la agudeza visual
- FO: opacidades en estrella y lineales.
- LH: numerosas opacidades repartidas en todo el cristalino; las opacidades irisadas pueden ser menos evidentes cuando la transparencia del cristalino disminuye.

#### Fase 4

- Agudeza visual reducida
- FO y LH: cataratas maduras, cuyo aspecto no presenta ninguna especificidad; con frecuencia, en esta fase, las anomalías precoces específicas han desaparecido.

### ■ ANGIOGRAFÍA CON FLUORESCÉINA

En la retina se puede observar ya sea una degeneración periférica pigmentaria, parecida a la observada en la retinitis pigmentaria, ya sea una lesión macular central en estrella o con el aspecto de placa amarillenta.

En el iris se observan «ovillos vasculares», vasos tortuosos e irregulares con fuga de la fluoresceína.

La barrera oculosanguínea está alterada con fuga de la fluoresceína en la cámara anterior del ojo y, a veces, también en el cuerpo vítreo. La causa de todo esto parece ser la degeneración de los músculos ciliares y la vascularización anormal del iris (Walker, 1982, citado por Harper, 1989).

### ■ ELECTORRETINOGRAMA (ERG)

El electrorretinograma es anormal en la mayoría de los pacientes, incluidos aquellos que no presentan síntomas oculares, en especial en los niños. Este examen podría utilizarse como test preclínico al igual que la LH, aunque con prudencia a causa de falsos positivos.

### ■ POTENCIALES EVOCADOS VISUALES (PEV)

En ocasiones, los potenciales evocados visuales son anormales, incluso cuando el ERG es normal y no hay retinopatía. El estudio de Cosi (1992) muestra que el disfuncionamiento de la vía visual puede ser de origen periférico (retiniano) o central (ver: «Neurofisiología»).

### ■ ELECTROOCULOGRAMA

En el electrooculograma aparece una descoordinación de los movimientos oculares más bien de origen central que por debilidad muscular periférica.

### ■ DATOS HISTOLÓGICOS

#### • Microscopía óptica

Retina: hialinización y fibrosis de los pequeños vasos, degeneración pigmentaria periférica y/o lesión macular y disminución de los fotorreceptores (Houber, 1970, citado por Harper, 1989).

#### • Microscopía electrónica

Cristalino: aspectos poco habituales como gotitas lipídicas, vacuolas que contienen material dispuesto en espiral y depósitos de proteínas cristaloides.



# SISTEMA NERVIOSO

La afectación del sistema nervioso da lugar a trastornos del sueño. Se han observado signos neurológicos periféricos sin que se haya podido establecer una relación particular con la enfermedad de Steinert. En el ámbito neuropatológico aparecen trastornos de las funciones cognitivas, del carácter y, a veces, del comportamiento.

## ● DESCRIPCIÓN CLÍNICA

### ■ SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Si bien los pacientes gravemente afectados por trastornos musculares presentan neuropatías, la mayor parte de los pacientes con DMM que presentan anomalías nerviosas no tienen una afectación muscular importante. Por lo tanto estas afectaciones parecen disociadas en la enfermedad de Steinert.

Algunos estudios (Caughey et Myriantopoulos, 1963; Pilz, 1974; Kalyanarran, 1973) han encontrado una afectación nerviosa sensitivomotora que no es secundaria a las anomalías musculares observadas.

Los signos clínicos son pobres. Los reflejos osteotendinosos, en ocasiones disminuidos precozmente, se conservan, sin embargo, en la mayor parte de los pacientes. Después desaparecen con la evolución. Por el contrario los reflejos cutáneos abdominales y los reflejos cutáneos plantares son normales. Los trastornos de la sensibilidad son ocasionales.

En algunos pacientes se ha descrito la asociación de la DMM con la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth (CMT), ya sea en casos aislados o ya sea con otros miembros de la familia (Harper, 1989; Brunner, 1991). Se trata de hecho de una neuropatía sensitivomotora hereditaria que no está ligada ni al cromosoma 17 ni al cromosoma 1. Sin embargo, al estar situados los genes responsables de la CMT y de la DMM en cromosomas diferentes, estas observaciones podrían ser compatibles con una mutación poco habitual del gen de la DMM. Esta asociación se ha explicado también con otras hipótesis como la existencia de influencias modificadoras de otros genes o del entorno y la implicación de 2 genes estrechamente ligados al cromosoma 19 (el de la DMM y otro para esta neuropatía) (Brunner, 1991).

### ■ SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Los trastornos del sueño (hipersomnia, somnolencia, inversión del ciclo nictemeral) no pueden imputarse completamente a la hipoventilación alveolar. Parece que se deben a una anomalía central. Además, la frecuente depresión, influye sin duda en la génesis de estos trastornos, que son muy invalidantes, en especial para la vida profesional del paciente.

### ■ SISTEMA NERVIOSO VEGETATIVO

Con frecuencia aparece una acrocianosis. Se pone de manifiesto asimismo una hipersudoración, una hipersalivación y un aumento del lacrimo.

Los estudios llevados a cabo sobre la función del sistema nervioso autónomo en la DMM no son concluyentes a causa del pequeño número de pacientes y de tests utilizados.

El estudio realizado por den Heiger (1991) sobre las variaciones de la tensión arterial no encuentra argumentos a favor de una afectación del sistema nervioso central autónomo (SNA). Su análisis del reflejo fotomotor apoya más bien una disfunción de la musculatura voluntaria y del músculo liso del iris que una disfunción del SNA.

## ● EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

### ■ SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

#### Biopsia nerviosa

##### • Indicaciones

En la DMM la biopsia nerviosa se realiza con menos frecuencia que la biopsia muscular. No tiene ninguna indicación particular.

### ■ SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

#### Electroencefalograma

Su trazado es anormal en aproximadamente un 50% de los casos (Lundervold, 1969). En unas ocasiones, tiene un simple aspecto irritativo. En otras, se ha observado una actividad zeta o delta excesiva y ondas puntiagudas focales pero no más que en una población testigo y sin expresión clínica particular.

#### Neurorradiología

##### • Escáner cerebral

El escáner cerebral muestra una discreta atrofia cortical, un aumento del tamaño de los ventrículos cerebrales y una hiperdensidad de la sustancia blanca con aspecto «granular» de la sus-

tancia blanca periventricular. Este aspecto no es específico y parece independiente de la fase de la enfermedad.

### **Neurofisiología**

El estudio realizado por Cosi (1992) en 25 individuos afectados no encuentra correlación de las alteraciones electrofisiológicas, ni con la edad de los individuos ni con la duración de la enfermedad. Su estudio de los potenciales multimodales ha demostrado que la afectación del sistema nervioso central es frecuente en la DMM y afecta sobre todo a las vías visuales y auditivas.

#### **• Potenciales evocados visuales**

Han sido estudiados por Cosi (1992) en 19 individuos afectados que presentaban anomalías oculares clínicas moderadas, en 8 de los cuales eran anormales. Junto con un electrorretinograma (ERG), su finalidad era distinguir la localización de la disfunción visual (retiniana y/o central). Parece que la afectación puede ser periférica y/o central (ver: «Exámenes complementarios» en el apartado titulado «Sistema ocular»).

#### **• Potenciales evocados auditivos**

Se alteran de manera significativa en relación a los testigos (Ragazzoni, 1991; Perini, 1989).

#### **• Potenciales evocados somestésicos**

A pesar de que las velocidades de conducción nerviosas son normales, aparecen anomalías frecuentes de los potenciales evocados somestésicos, sin signo clínico de neuropatía (Harper, 1989; Cosi, 1992).

### **Registro poligráfico del sueño**

El registro «poligráfico del sueño» no está indicado más que en caso de trastornos del mismo.

La estructura del sueño es muy variable de un individuo a otro (Broughton, 1990). En general es fragmentado y existen, en la mitad de los casos, apneas y/o hipoapneas del sueño, sobre todo de tipo central.

Zucca (1991) considera que la latencia cotidiana media de adormecimiento es significativamente más corta en los pacientes afectados que presentan una somnolencia excesiva. Este autor llevó a cabo, asimismo, estudios inmunogenéticos para evaluar la implicación de los genes de las regiones HLA en la modulación de la susceptibilidad a una somnolencia diurna excesiva. En estos casos los haplotipos DQW1 y particularmente DRW6-DQW1 parecen estar sobrerrepresentados.

# NEUROPSICOLOGÍA

**Las alteraciones psíquicas son frecuentes y variables. Afectan a las funciones cognitivas, trastornos del carácter y del comportamiento, sin que se haya encontrado un perfil típico de la enfermedad de Steinert.**

## ● DESCRIPCIÓN CLÍNICA

El estudio de las funciones cognitivas de los pacientes muestra que las capacidades cognitivas mejor conservadas tienen que ver con los aspectos verbales e informativos, mientras que las menos buenas están relacionadas con la memoria inmediata, la abstracción, la orientación y la manipulación espacial (Bird 1983, Huber 1989, Corsori 1990).

Se han realizado diferentes tests psicométricos para evaluar cuantitativa y cualitativamente la afectación psíquica de estos enfermos: el Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS), que evalúa el coeficiente intelectual, los tests neuropsicológicos de Reitan-Halstead, Sternberg Memory Scanning y los perfiles de personalidad establecidos gracias al Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI).

Los resultados se comentan más adelante, en este capítulo en el apartado titulado «Exámenes complementarios».

Los estudios presentan opiniones divergentes sobre si estos trastornos se deben a la discapacidad o no.

Un estudio longitudinal realizado en profundidad podría permitir confirmar que la afectación cognitiva es estable y no evolutiva. Para Bird (1983), no existen signos de declive intelectual con el paso del tiempo. Para Portwood (1986), el deterioro intelectual no evoluciona en un intervalo corto de tiempo (menos de 40 meses). Sin embargo, puede existir un deterioro intelectual, no relacionado con la debilidad muscular, si el intervalo no supera 40 meses.

Son frecuentes los trastornos menores de la personalidad (Bird, 1983). A menudo se han descrito pacientes apáticos, depresivos, reservados, con una cierta indiferencia, negligencia y, a veces, incluso con agresividad.

Estos trastornos, cuando existen, parecen estar más bien en relación con las dificultades de adaptación de los pacientes a su patología. Sin embargo, no se puede hablar de perfil de personalidad tipo en la DMM.

La depresión afecta a la mayoría de los pacientes. Es reactiva y aún más pronunciada cuando la discapacidad física es evolutiva

(Duveneck, 1986).

Es difícil diferenciar entre la propia enfermedad y la situación de discapacidad ligada a la enfermedad. Estos pacientes son con frecuencia víctimas de su aspecto físico y de su apariencia.

## ■ FAMILIA

El papel del entorno es conocer la enfermedad para comprender las actitudes y las reacciones del enfermo, poder superarlas y adelantarse a sus necesidades, ya que con frecuencia será difícil para éste expresarlas. Sin embargo, al igual que para el entorno de cualquier persona con una enfermedad evolutiva, es posible buscar apoyo en todas las ayudas a su disposición (técnicas, sociales, médicas y psicológicas) para la atención del enfermo.

## ● EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

### ■ TESTS DE EVALUACIÓN PSICOMÉTRICA

Para Portwood (1984), el Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised y el Wechsler Memory Scale, Form I no detectan un deterioro mental significativo del intelecto o de la memoria.

Para otros (Woodward, 1982; Bird, 1983; Corsori, 1990; Sinforiani, 1991), la puntuación total del Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) es inferior a la media para aproximadamente un tercio de los pacientes y normal o superior para el resto, de acuerdo con el reparto en una curva de Gauss.

El estudio de las funciones cognitivas de los pacientes muestra que las capacidades cognitivas mejor conservadas tienen que ver con los aspectos verbales e informativos, mientras que las menos buenas tienen que ver con la memoria inmediata, la abstracción, la orientación y la manipulación espacial (Bird 1983; Huber 1989; Corsori 1990). Sin embargo, no se deriva de todo esto un perfil cognitivo específico de los test neuropsicológicos (Sinforiani, 1991).

Los estudios presentan opiniones divergentes sobre si estos trastornos se deben a la discapacidad o no. Algunos autores (Bird, 1983; Huber, 1989) consideran que la afectación cognitiva está ligada al grado de discapacidad. Para otros (Woodward, 1982; Corsori, 1990), la afectación de las funciones cognitivas parece independiente del grado de discapacidad. Sinforiani (1991) precisa que las capacidades más bajas se han encontrado en hijos de madres afectadas.

La batería de tests neurofisiológicos de Reitan-Halstead puede encontrar en algunos pacientes anomalías que evocan una disfunción mental de origen orgánico (Portwood, 1984).

El test del Sternberg Memory Scanning no aporta ninguna prueba de demencia subcortical específica en la DMM (Stuss, 1987).

Los perfiles de personalidad establecidos gracias al Minnesota Multiphasic Personality Inventory (MMPI) no ponen de manifiesto problemas graves de la personalidad más que en aproximadamente un tercio de los casos (Bird, 1983). Estos problemas son frecuentes en los pacientes con capacidades cognitivas bajas y con una discapacidad física importante. Podrían derivarse de una falta de adaptación del paciente a su patología.

No se puede hablar, sin embargo, de un perfil de personalidad tipo en la DMM (Bird, 1983).

# APARATO DIGESTIVO

Los trastornos digestivos son frecuentes y en general poco importantes pero molestos: dolores abdominales, estreñimiento y diarrea, así como disfagia frecuente y falsas vías.

La litiasis biliar hace necesaria la colecistectomía en un tercio de los pacientes. El aumento de la gamma GT es casi constante y sin relación con el consumo de alcohol.

## ● DESCRIPCIÓN CLÍNICA

### ■ PROBLEMAS DEL TRACTO DIGESTIVO

Los problemas digestivos están ligados fundamentalmente a la disminución de la motilidad digestiva y en relación con la afectación miotónica de las fibras musculares lisas. Sin embargo, no se puede excluir que una alteración neuropática intervenga en estos trastornos (Yoshida, 1988).

- La afectación de la faringe da lugar a falsas vías y a neumopatías de aspiración por penetración de restos de la alimentación en las vías respiratorias, que se complican por la afectación de los músculos respiratorios. El componente miotónico de la afectación de los músculos faríngeos se ha demostrado por cineradiografía (Bosma, 1969).

- La afectación esofágica origina disfagia y regurgitación con o sin dilatación esofágica. La disfagia es, sin duda, la manifestación digestiva más frecuente de la enfermedad de Steinert. Se observa, además, hernia del hiato.

- Los episodios de diarrea y dolor abdominal ponen de manifiesto la existencia de un colon espasmódico. Es frecuente el estreñimiento, en ocasiones, con fecaloma.

A veces existe un megacolon. Raramente se observa un vólvulo. Se han descrito algunos casos de pseudooclusión del colon, así como oclusiones verdaderas (De Konincky Fiasse, 1990).

- La incontinencia anal es rara. Hay que desconfiar de la incontinencia fecal por «desbordamiento» que enmascare un estreñimiento evolucionado.

- El examen del esfínter anal pone de manifiesto la persistencia

del reflejo anal debido a la miotonía. El estómago y el intestino delgado raramente están afectados. Pueden presentar una dilatación o dar lugar a una retención del bolo alimenticio ligada a la ralentización del tránsito.

### ■ OTROS PROBLEMAS DIGESTIVOS

La litiasis biliar con crisis de cólico hepático es frecuente y, a veces, incluso, con ictericia.

Ocasionalmente se observa un síndrome de malabsorción, sin explicación.

## ● EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

### ■ BIOLOGÍA

- Aumento de la gamma GT, sin aumento de otras enzimas hepáticas.

- Las alteraciones de los ácidos biliares y de la gamma GT hepática reflejan más bien una disfunción hepática y del tracto biliar que una anomalía biliar primaria.

### ■ COLECISTOGRAFÍA

La colecistografía pone de manifiesto un retraso en el vaciado vesicular.

### ■ MANOMETRÍA ESOFÁGICA, GASTROYEYUNAL Y/O ANORECTAL

La manometría, que se realiza en algunos casos, pone de manifiesto una ausencia de peristaltismo esofágico, una hipoquinesia gastroyeyunal con persistencia de los complejos motores y conservación del reflejo rectoanal inhibitorio.

Por el contrario, los datos sobre el tono del esfínter inferior del esófago difieren según los estudios (puede ser normal o estar disminuido).

Los estudios ultrasonográficos del esfínter anal permiten pensar que la disminución de la fuerza muscular del esfínter se explica, en parte, por la atrofia muscular. Los estudios electromiográficos sugieren que las anomalías de contracción del esfínter se explican por una alteración neurógena, además de por una respuesta miotónica de la musculatura anal. Es probable, por lo tanto, que los tres tipos de anomalías observadas (distróficas, miotónicas y neurógenas) estén asociadas en la alteración funcional del tubo digestivo de la DMM (Eckardt, 1991).

En el feto se ha demostrado radiológicamente un retraso de deglución.

# GLÁNDULAS ENDOCRINAS

La afectación endocrina se resume esencialmente en una atrofia testicular en el hombre sin consecuencias sobre la fecundidad.

## ● DESCRIPCIÓN CLÍNICA

### ■ GÓNADAS

La fertilidad en el total de la población de individuos portadores del gen de la DMM es muy próxima a la normal, apenas inferior.

#### • En el hombre

Entre el 60 y el 80% de los pacientes masculinos presentan una clara atrofia testicular tardía. La secuencia germinal se afecta en primer lugar y, más tardíamente, la función endocrina (Morel, 1985). La pubertad se desarrolla con normalidad y los caracteres sexuales secundarios son normales, incluso cuando existe una clara atrofia testicular.

Por el contrario, con frecuencia se observa un descenso de la libido y de la potencia sexual que obliga a prestar atención también a los trastornos del carácter.

La fertilidad masculina es normal o apenas inferior a la normal. Parece que de hecho disminuye a partir de un estadio avanzado de la enfermedad, por lo que los pacientes ya han podido tener hijos. En efecto, según Takase (1987), la afectación gonadal está en estrecha correlación con la edad y la duración de la enfermedad.

#### • En la mujer

No parece que existan anomalías hormonales ni hipogonadismo clínico.

Se puede observar una menopausia precoz. Los trastornos ginecológicos menores no parecen ser diferentes a los de una población testigo.

### ■ HIPÓFISIS

En contadas ocasiones se ha señalado la existencia de un adenoma de la hipófisis que podría estar originado por la hiperactividad hipofisaria secundaria al hipogonadismo crónico.

### ■ TIROIDES

No aparecen más anomalías significativas de la función tiroidea que en la población general, aunque el fenotipo particular de estos pacientes incita a realizar un estudio tiroideo.

A veces, en el hipotirodismo existe una rigidez muscular que evoca la miotonía. Esta asociación configura el síndrome de Hoffmann. Sin embargo, el EMG no muestra verdadera miotonía. En los pacientes con DMM se ha encontrado, asimismo, bocio, sobre todo coloides.

### ■ PÁNCREAS

En muy pocas ocasiones se observa una diabetes clínica de tipo no insulino-dependiente.

Suele tratarse de una intolerancia a la glucosa. Sin embargo, P. S. Harper (1989) destaca que en los pacientes con distrofia miotónica existe un riesgo cuatro veces mayor de desarrollar diabetes de tipo II.

### ■ SUPRARRENALES Y PARATIROIDES

No se han encontrado significativas anomalías clínicas en la DMM.

## ● EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Las exploraciones sencillas (balance fosfocálcico, curva de glucemia con sobrecarga oral, determinación de testosterona y de TSH plasmática) suelen permitir detectar trastornos metabólicos o endocrinos latentes.

Las anomalías que se observan con más frecuencia son el hipogonadismo hipergonadotrófico en el hombre y, después, el hiperinsulinismo con o sin intolerancia oral a la glucosa (Duquenne, 1991).

### ■ BIOLOGÍA HORMONAL

#### Hipófisis

- FSH aumentada
- LH normal o discretamente aumentada
- LH-RH aumentada

- Hiperreceptividad a la hormona de crecimiento exógena y discretas alteraciones de la tasa de la hormona de crecimiento en relación con los trastornos de la insulina y los trastornos del sueño.

En ocasiones pueden existir dudas sobre la normalidad del funcionamiento del eje hipotálamo-hipofisario, ante una respuesta anormal de TSH a la TRH asociada a respuestas normales de LH y FSH a la LH-RH.

La exploración dinámica (test de TRH), así como la dosificación de prolactina muestran que la función lactotropa es anormal en un cierto número de pacientes. En general se trata de una hipoprolactinemia pero también se ha observado la situación inversa. Sea cual sea la causa o la consecuencia de la insuficiencia gonadal masculina, la función lactotropa anormal podría ser la expresión de lesiones del tálamo descritas por anatomopatólogos (Duquenne, 1991).

#### **Suparrenales**

Se ha observado en algunas ocasiones una disminución de la excreción de esteroides urinarios tras la estimulación con ACTH, mientras que el test de la metopirona da, por el contrario, una respuesta exagerada. En conjunto, se puede afirmar que no existe afectación del eje hipotálamo-hipofiso-corticosuprarrenal.

#### **Gónadas**

La testosterona sérica suele ser normal y, a veces, presenta una ligera disminución.

#### **Páncreas**

Existe una anomalía de la homeostasia glucosa-insulina con intolerancia a la sobrecarga de glucosa e hiperinsulinismo frecuente. El grado de hiperinsulinismo no está en relación con la duración ni con la gravedad de la enfermedad (Samson, 1990).

#### **Metabolismo basal**

El metabolismo basal está disminuido en un 60% de los casos de DMM, sin modificación notable de la secreción tiroidea (Samson, 1990).

### **■ DATOS HISTOLÓGICOS**

#### **Testículos**

Se observa una alteración de la secuencia seminal con disminución de la espermatogénesis o bloqueo en el estadio II del espermatocito, una hialinización y una fibrosis de los tubos seminíferos y una hiperplasia del tejido intersticial. Las células de Leydig suelen estar conservadas, incluso hiperplásicas (Harper, 1989; Samson, 1990; Duquenne, 1991).

# APARATO AUDITIVO

La frecuente afectación auditiva se manifiesta por una hipoacusia. La audiometría permite precisar de qué tipo es ésta.

## ● DESCRIPCIÓN CLÍNICA

Ante la prevalencia de otras alteraciones, suele no prestarse atención a una sordera poco discapacitante, por lo que debe descartarse realizando una audiometría sistemática.

La sordera es frecuente en el adulto, aunque pocos pacientes se quejan de ella. Se trata de una sordera de percepción que afecta a la vez a las frecuencias altas y bajas, sin que existan evidentes factores externos responsables (como el ruido o el tratamiento con quinina). Se agrava con la edad. Su origen parece a la vez central y periférico.

En el niño, se trata de una sordera de transmisión asociada a la frecuencia de otitis media que pueden obligar a una paracentesis o incluso a un drenaje timpánico. Esta frecuencia de otitis media no es más que una constatación clínica. Podría explicarse conjuntamente por la debilidad de los músculos faciales y del paladar, por las deformaciones óseas secundarias de las estructuras maxilofaciales y por la disminución de las inmunoglobulinas (Harper, 1989).

## ● EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Los exámenes complementarios confirman que la afectación sensorial es tanto de origen central como periférico (Cosi, 1992; Verhagen, 1992). Parece que la penetrancia de las anomalías sensoriales aumenta con la edad de los pacientes (Verhagen, 1992).

### ■ AUDIOMETRÍA

La audiometría debe ser sistemática en los niños que presentan varios episodios de otitis, así como en los adultos que se quejan de disminución de la agudeza auditiva.

Permite establecer el tipo de sordera y realizar una atención adecuada.

### ■ POTENCIALES EVOCADOS AUDITIVOS

Las anomalías de los potenciales evocados auditivos no presentan especificidad.

### ■ REFLEJO DEL ESTAPEDIO

El reflejo del estapedio está alargado.



# APARATO OSTEOARTICULAR

## ● DESCRIPCIÓN CLÍNICA

Son frecuentes las cervicalgias con irradiación a los miembros superiores. Su mecanismo en la enfermedad de Steinert sigue siendo desconocido.

Se observan deformaciones óseas sobre todo en las formas de inicio infantil:

- en el raquis: cifoescoliosis
- en el tórax: deformación del tórax en embudo o en quilla.
- en la mandíbula: retrognatismo.

## ● EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

### ■ RADIOGRAFÍAS DE CRÁNEO

Entre el 60 y el 70% de los casos se observa:

- engrosamiento de la bóveda craneal e hiperostosis frontal interna (Rodríguez, 1991)
- agrandamiento de los senos frontales y silla turca pequeña
- subluxación temporomandibular, retrognatismo e hipertelorismo.

### ■ OTRAS RADIOGRAFÍAS ÓSEAS

Las radiografías de la columna vertebral permiten vigilar la eventual aparición y evolución de una cifoescoliosis.

La radiografía de tronco confirma y muestra la importancia de las deformaciones del tórax en embudo o en quilla.

Rodríguez (1991) destaca un aumento de la densidad ósea vertebral asociada a un mayor espesor de la bóveda del cráneo, que evoca la existencia de una hiperostosis generalizada potencial en la DMM. Según este autor, dichas anomalías deberían tener una explicación genética o estar en relación con alteraciones endocrinas.

### ■ BALANCE FOSFOCÁLCICO

El balance fosfocálcico es normal, en especial en los recién nacidos que presentan fracturas.

## PIEL Y FANERAS

**La calvicie aparece en aproximadamente un 80% de los pacientes. Es precoz, frontal y temporal. Su extensión está generalmente en correlación con la gravedad de la enfermedad.**

Esta calvicie es rara en las mujeres y nunca se ha encontrado en los niños.

Pueden verse afectadas otras zonas pilosas, como las cejas y región púbica, si bien en grado menor.

*La causa de esta calvicie no está clara. Puede deberse a la atrofia testicular, aunque no se observe un aumento plasmático de la testosterona. Otra hipótesis podría ser un reforzamiento de la expresión del o de los genes responsables de la calvicie masculina común.*

La piel es generalmente blanquizca, más fina, seca y, en ocasiones, rugosa e hiperqueratósica. Se han observado manchas de pigmentación en la cara o en la espalda.

Se han descrito varios casos de pilomatrixoma en pacientes con DMM (ver: «Patologías añadidas»). Las uñas son normales.

## ESTOMATOLOGÍA

**La afectación miotónica y/o distrófica de los músculos faciales y bucales es responsable de los problemas de la disposición dentaria y de la falta de oclusión de los labios.**

La relación oclusiva dentaria, entre el maxilar superior e inferior depende del grado relativo de atrofia y de debilidad de la lengua y de los músculos masticadores (maseteros y temporales principalmente), así como de la miotonía.

Los efectos distróficos de los músculos faciales y bucales son desiguales e imprevisibles. Conllevan habitualmente problemas en la disposición dentaria (Friedman, 1980): mordida anterior, incluso mordida vertical, disposición molar invertida, así como retrognatismo y mandíbula baja, que acentúan el aspecto alargado de la cara.

Con frecuencia existe paladar ojival, a veces, hendidura palatina, eversión del labio superior asociado a inoclusión labial, atrofia de la lengua o, por el contrario, macroglosia. La higiene bucodental

es defectuosa, lo que puede estar en relación con las dificultades motoras de los pacientes. En efecto, un estudio ha establecido una correlación positiva entre la fuerza de los dedos y la higiene bucal (Engvall, 1991).

## MORFOLOGÍA

**El aspecto morfológico del paciente con distrofia miotónica ofrece una fisonomía particular, hierática e inexpressiva, incluso de simpleza. Presenta párpados caídos, boca abierta y paladar ojival, calvicie de tipo androgénico en los pacientes maculinos, grandes orejas despegadas y tendencia al retrognatismo. Esta fisonomía por sí sola sugiere el diagnóstico.**

## HEMATOINMUNOLOGÍA

**Existe una disminución inconstante de gammaglobulinas que afecta esencialmente a la fracción IgG y respetan las fracciones IgA y IgM.**

Un estudio (Grove, 1973) sugiere que esta disminución se debe a un catabolismo exagerado de las IgG cuya vida media está reducida a la mitad, mientras que su síntesis es normal.

El mismo estudio ha puesto de manifiesto que un 54% de los enfermos referidos no sintetizaban anticuerpos contra la toxina tetánica.

Otro estudio (Roberts et Bradley, 1977) ha mostrado que podría tratarse más bien de un trastorno de la distribución con marginación extravascular de las IgG.

Zucca (1991) ha llevado a cabo estudios inmunogenéticos para evaluar la implicación de los genes de las regiones HLA en la modulación de la susceptibilidad a una somnolencia diurna excesiva. Los haplotipos DQW1 y en especial DRW6- DQW1 parecen estar sobrerrepresentados. Por el contrario, no existe asociación entre un haplotipo particular y la DMM, ni entre la hipersomnia de la DMM y la narcolepsia.

DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

DESCRIPCIÓN DE  
LA FORMA COMÚN  
EN EL NIÑO

## DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

# DESCRIPCIÓN DE LA FORMA COMÚN EN EL NIÑO

**La forma clínica común de la enfermedad puede iniciarse desde la infancia, lo que hace difícil el diagnóstico cuando no hay contexto familiar.**

La enfermedad puede aparecer en niños de menos de 16 años. Se detecta precozmente cuando se realiza una encuesta familiar, o se pone de manifiesto por algún problema, como trastornos del habla y dificultades escolares.

Desde el punto de vista clínico, estos niños presentan una disminución de la fuerza muscular habitualmente grave.

La miotonía raramente es evidente antes de los 10 años aunque el electromiograma la pone de manifiesto mucho antes de esta edad. Es constante clínicamente después de los 10 u 11 años.

A diferencia de la forma congénita, no existe una deformación articular grave, problemas importantes del habla o retraso mental que hagan necesaria una educación especial.

Algunos niños presentan trastornos auditivos. Los trastornos intestinales, como los dolores abdominales, estreñimiento o incluso incontinencia fecal, pueden ser los primeros síntomas de la enfermedad en niños aparentemente sanos. Las cataratas son tardías. No se han encontrado antes de los 10 años.

Al igual que en la forma adulta común el pronóstico es más grave cuanto más precoz es el inicio.

DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

# DESCRIPCIÓN DE LA DISTROFIA MIOTÓNICA CONGÉNITA

DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

# DESCRIPCIÓN DE LA DISTROFIA MIOTÓNICA CONGÉNITA

- DEFINICIÓN
- APARATO MUSCULAR
- APARATO RESPIRATORIO
- APARATO DIGESTIVO
- SISTEMA NERVIOSO
- SISTEMA OCULAR
- APARATO CARDIOVASCULAR
- APARATO OSTEOARTICULAR
- OTRAS ANOMALÍAS

La distrofia miotónica congénita asocia al nacimiento: hipotonía generalizada, insuficiencia respiratoria neonatal, debilidad de la musculatura facial, dificultad para alimentarse, retracciones musculotendinosas, pies zambos y, más tarde, retraso del desarrollo psicomotor. No hay, sin embargo, miotonía clínica.

La mortalidad neonatal se eleva a un 16%.

Cuando el niño sobrevive al periodo neonatal, el pronóstico vital es relativamente bueno. La evolución de la enfermedad se parece a la de la forma común, asociándose a un retraso del desarrollo psicomotor con frecuencia acusado.

## DEFINICIÓN

A diferencia de las enfermedades miotónicas congénitas (miotonía de Thomsen o miotonía de Becker), caracterizadas por una clara miotonía, la distrofia miotónica congénita (DMC) asocia una serie de anomalías presentes en el nacimiento, que son la única expresión clínica de este síndrome:

- hipotonía generalizada
- insuficiencia respiratoria neonatal
- debilidad de los músculos de la cara
- dificultades para la alimentación
- retracciones musculotendinosas y pies zambos
- retraso del desarrollo psicomotor, con posterioridad.

Esta forma clínica no se observa más que en los hijos de madres con DMM.

No hay, sin embargo, miotonía clínica.

En los antecedentes obstétricos suelen encontrarse:

- disminución de los movimientos fetales activos, en la mitad de los casos
- hidramnios al final de embarazo, en la mitad de los casos; en ocasiones es grave, lo que obliga a la evacuación de líquido amniótico
- presentación de nalgas (podalia).

El crecimiento intrauterino parece normal, con talla y peso de nacimiento normales.

La transmisión es peculiar. Si bien es autosómica dominante como la forma del adulto común, esta forma congénita se observa exclusivamente en los recién nacidos cuya madre tiene distrofia muscular miotónica de Steinert (DMM), independientemente de la gravedad de la afección materna.

La mortalidad fetal y perinatal<sup>1</sup> de la DMC afecta al 28% de los niños con la enfermedad.

Parece que el riesgo de muerte fetal no es idéntico para todas las mujeres afectadas.

Su distribución es bimodal con:

- un aumento de abortos precoces en la semana número 14 de la gestación.

*Si bien las causas de aborto no han sido estudiadas de modo específico, una anomalía fetal neuromuscular es poco probable. No existen tampoco argumentos a favor de una anomalía cromosómica o de una anomalía importante del desarrollo.*

*Las posibles causas maternas, aunque no bien fundamentadas, son las anomalías de la actividad muscular uterina o la tasa anormal de las hormonas gonadales.*

- un aumento de muertes neonatales en la semana número 36 de la gestación.

*Los recién nacidos muertos son poco frecuentes. Se trata, de hecho, de niños que nacen vivos y al cabo de algunas horas mueren. La mayoría de estas muertes se deben a la forma congénita de la enfermedad, a veces no identificada, con afectación de los músculos respiratorios e inmadurez pulmonar.*

Un estudio llevado a cabo por P.S. Harper en 1975 en 53 familias con DMM, muestra una tasa de mortalidad neonatal<sup>2</sup> del

16% en los niños que nacen vivos, frente al 1,9% de la población general.

La principal causa de muerte en los recién nacidos es la insuficiencia respiratoria aguda. Con menos frecuencia puede ser una hemorragia cerebral.

Hay que señalar que las madres de estos niños establecen claramente la diferencia entre aquellos que tienen un aspecto anormal y aquellos que tienen un aspecto normal y que mueren al nacer. Todavía no se ha establecido con seguridad que todos los hijos de una madre enferma que han muerto en periodo neonatal estuviesen afectados.

El pronóstico vital es relativamente bueno cuando el niño sobrevive al periodo neonatal. La hipotonía y el desarrollo motor mejoran desde la primera infancia.

En estos casos el desarrollo está limitado más por el retraso mental que por los problemas motores.

La evolución posterior se hace hacia la forma adulta clásica, con aparición de la miotonía durante la segunda infancia o la adolescencia. Los síntomas clínicos más destacados en estos individuos cuando se hacen adultos parecen ser los trastornos auditivos e intestinales. Los chicos presentan una clara insuficiencia testicular. No se han encontrado personas con DMC que hayan tenido hijos.

El fallecimiento tiene lugar hacia los 30 años, por accidente cardíaco o insuficiencia respiratoria complicada.

Hay que señalar la existencia de formas congénitas discretas cuyo diagnóstico no se plantea más que en la infancia.

### NOTAS

<sup>1</sup> La mortalidad fetal y perinatal representa el número de muertes desde la fecundación hasta el séptimo día de vida.

<sup>2</sup> La mortalidad neonatal representa el número de fallecimientos entre el nacimiento y el día 28 de vida.

# APARATO MUSCULAR

## ● DESCRIPCIÓN CLÍNICA

### ■ HIPOTONÍA

La hipotonía es más o menos grave. Aparece aproximadamente en un 70% de los recién nacidos afectados, incluso en aquellos que al nacer tienen un peso normal y cuya gestación ha sido normal.

El niño no tiene movilidad espontánea. Existe una desaparición de los reflejos primarios y los reflejos osteotendinosos pueden estar presentes o no.

Esta hipotonía cede espontáneamente cuando el niño sobrevive. Con escasa frecuencia está presente más de 3 ó 4 años.

El diagnóstico diferencial con las demás causas de hipotonía neonatal puede ser difícil cuando faltan otros signos de DMC y la enfermedad no se ha diagnosticado en la madre (ver: «Diagnóstico diferencial»).

### ■ DEBILIDAD MUSCULAR FACIAL

La debilidad muscular facial bilateral, con frecuencia grave, es quizá el rasgo más característico y más constante (más de un 80% de los casos) (Harper, 1989).

Se reconoce en el recién nacido por el aspecto de la cara del niño y por su incapacidad para mamar, derivada de la debilidad de los músculos de las mejillas y del paladar.

A medida que el niño crece se hace cada vez más evidente por el aspecto inmóvil e inexpressivo de la cara.

El acortamiento de la parte media del labio superior (ausente en el adulto y posible consecuencia de la inmovilidad intrauterina), así como la boca abierta dan lugar al aspecto característico en «hocico de carpa» (Harper, 1989). Los trastornos del habla son frecuentes desde la primera infancia. Si bien los trastornos de la alimentación raramente persisten en los niños que sobreviven, la debilidad de los músculos de la cara conlleva una pronunciación poco clara.

Es importante reconocer este componente mecánico de los trastornos de la palabra, además del retraso mental. Su correc-

ción recurriendo a la logopedia, permite una mejor integración escolar y social.

Hay que tener en cuenta, asimismo, el papel que desempeñan los problemas ORL (otitis media y sordera) en la génesis de los trastornos del habla.

### ■ RETRACCIONES MUSCULOTENDINOSAS

Los niños pueden presentar al nacer pies zambos y, a veces, retracciones musculotendinosas.

Los pies zambos, presentes en la mitad de los casos, son generalmente bilaterales y en equinovaro. En la mayor parte de las ocasiones es necesaria una corrección quirúrgica porque estos problemas constituyen una causa fundamental del retraso del desarrollo motor.

Un pequeño número de niños nacen con retracciones más o menos generalizadas que pueden considerarse artrogriposis.

### ■ MIOTONÍA

La miotonía está siempre ausente al nacer. Su presencia es indicativa de una miotonía congénita, de otros trastornos miotónicos o, incluso, de un síndrome de Schwartz-Jampel pero no de una DMC.

Clínicamente la miotonía es infrecuente antes de los 5 años, después su presencia es constante desde los 10 u 11 años.

Para el diagnóstico es interesante explorar la existencia de miotonía en la madre.



## ● EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

### ■ ELECTROMIOGRAMA

Se pueden encontrar de manera inconstante signos eléctricos de miotonía desde el primer año, mientras que la miotonía clínica no aparece nunca.

El estudio de Renault (1991) muestra que la asociación de las técnicas de detección con las electroestimulación para la búsqueda de criterios miógenos y del fenómeno miotónico hace que la EMG se convierta en un examen que contribuye al diagnóstico de la forma congénita.

En particular la estimulación del nervio motor por medio de una corriente prolongada se confirma como un método de elección para provocar el fenómeno miotónico en los músculos distales (resultados positivos en 6 niños de un total de 10, de los cuales 3 de 5 eran recién nacidos).

Esto confirma el valor de la EMG en el recién nacido ante un cuadro neonatal común en las diferentes enfermedades neuromusculares graves. La EMG es indispensable en la búsqueda etiológica de una hipotonía neonatal grave. Permite eliminar sin ninguna duda el diagnóstico de amiotrofia espinal, mostrar las características miógenas y, con frecuencia, poner en evidencia el fenómeno miotónico (Renault, 1991).

### ■ BIPOSIA MUSCULAR

Existen pocos estudios histológicos sobre la distrofia miotónica congénita. Sin embargo, las lesiones observadas parecen diferentes de las que se observan en la forma adulta común.

La histología de los músculos respiratorios presenta ciertas alteraciones: disminución del tamaño de las fibras de tipo I sin atrofia selectiva, predominio de las fibras de tipo II, aumento de los núcleos centralizados e inmadurez de diferenciación.

Algunos datos histológicos, como la presencia de halos periféricos alrededor de las fibras con reacción oxidativa DPNH y la ausencia de fibras de Wohlfart, constituyen elementos de diagnóstico a favor de la enfermedad de Steinert.

# APARATO RESPIRATORIO

**Al nacer, casi uno de cada dos niños con DMC (47%) (Harper, 1989) presentan una insuficiencia respiratoria aguda.**

**Es uno de los principales factores de mortalidad elevada en el periodo neonatal, aunque con los medios actuales de reanimación neonatal, estos niños sobreviven casi siempre. Sin embargo, los recién nacidos que necesitan más de 4 semanas de ventilación asistida mueren por trastornos respiratorios en la mayoría de los casos.**

**Los niños menos gravemente afectados presentan episodios de cianosis, de apnea o bien de taquipnea con tiraje intercostal. Estos signos pueden agravarse durante la alimentación.**

**Los trastornos respiratorios son poco frecuentes después del primer mes de vida.**

**Con las técnicas actuales de monitorización respiratoria fetal se llega a detectar la presencia de una insuficiencia grave intra útero y a prevenir la dificultad respiratoria al nacer.**

## ● DESCRIPCIÓN CLÍNICA

Existen 4 factores principales de insuficiencia respiratoria:

- afectación de los músculos respiratorios
- inmadurez pulmonar
- neumopatías por aspiración
- afectación del control central de la respiración.

La afectación de los músculos respiratorios es de naturaleza distrofica. La disminución de la fuerza muscular afecta al diafragma y a los músculos respiratorios accesorios.

La inmadurez pulmonar se manifiesta por la enfermedad de las membranas hialinas. En la DMC aparece en los prematuros pero también en los niños a término, con peso normal y fruto de un

embarazo normal. Parece deberse a la ausencia de movimientos respiratorios intrauterinos (Harper, 1989).

La neumopatías por aspiración se previenen cada vez mejor gracias a una atención precoz, así como por una mejora de los métodos de nutrición enteral.

Los factores centrales están mal definidos. Se debe prestar atención a los accidentes neurológicos que se constatan con más frecuencia en los niños al nacer, como una hemorragia cerebral o una anoxia.

Por el contrario, es menos seguro que la dilatación antenatal de los ventrículos cerebrales tenga efectos sobre el control de la respiración.

Realmente se desconoce en qué medida podría intervenir un factor central, como se supone en la forma común del adulto (ver: en el capítulo «Descripción de la forma adulta común», el apartado «Aparato respiratorio»).

## ● EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

### ■ RADIOGRAFÍA PULMONAR

En el niño con distrofia miotónica congénita y con un cuadro de insuficiencia respiratoria neonatal, la radiografía pulmonar muestra una elevación de la cúpula diafragmática derecha y unas costillas anormalmente delgadas, mientras que el resto de las estructuras óseas son normales (Paris, 1989).

Se explorará también la existencia de signos de la enfermedad de las membranas hialinas.

# APARATO DIGESTIVO

■ Las dificultades para la alimentación pueden representar un problema importante. Se han encontrado en 2/3 de los casos neonatales.

Puede tratarse de:

- trastornos de succión: la incapacidad para mamar está ligada sobre todo a la debilidad de las mejillas y de la cara (atrofia de los músculos temporales y maseteros), pero una mala adaptación de la boca del lactante a la tetina o al pezón puede explicarse también por la disminución de la movilidad de la lengua y a la altura del paladar ojival.
- trastornos de la deglución, que provocan accesos de ahogo por falsa vía o regurgitación, asociados a una debilidad palatina.

Estos trastornos podrían comenzar en la vida intrauterina. El hidramnios puede derivarse de una disfagia del feto.

Los trastornos de la succión desaparecen bastante rápidamente en pocos meses, mientras que los trastornos de la deglución mejoran más lentamente y de manera menos regular. Las falsas vías pueden ser uno de los factores de fallecimiento del lactante y deben tratarse rápidamente.

Las dificultades para la alimentación aparecen de manera retrospectiva cuando el diagnóstico es más tardío.

■ La afectación digestiva es frecuente en los niños que presentan un retraso psicomotor. Se trata esencialmente de estreñimiento e incontinencia fecal. Es difícil diferenciar entre la afectación mental y la orgánica. Estos trastornos intestinales pueden estar ligados a la afectación de los músculos lisos. La alteración miotónica del esfínter anal no está probada en estos niños

# SISTEMA NERVIOSO

## ● DESCRIPCIÓN CLÍNICA

■ El retraso del desarrollo motor es constante en caso de trastornos neonatales graves y paralelo al grado de hipotonía.

Sin embargo, el pronóstico es excelente respecto a la marcha y la autonomía motora, con una mejoría constante durante la primera infancia a pesar del retraso en la adquisición de las etapas motoras.

■ El retraso mental es el aspecto evolutivo más importante de la DMC por ser el más invalidante. Su patogenia sigue sin conocerse.

Habitualmente el retraso mental es moderado, con un coeficiente intelectual entre 40 y 80. Los niños más afectados son capaces de hablar, aunque su discurso es pobre, y logran conseguir una cierta autonomía. Este retraso parece estar presente desde el nacimiento.

Se han observado trastornos de la estática corporal y trastornos de la orientación en el espacio acompañados de trastornos del equilibrio. Estos niños demuestran una mejor capacidad en los tests verbales que en los no verbales y una comprensión verbal mejor que la expresión. No presentan trastornos ciclotímicos ni de carácter.

Mediante exámenes complementarios, se han puesto de manifiesto en estos niños la existencia de dilataciones ventriculares y hemorragias intraventriculares que evocan la multiplicidad de los factores responsables del retraso mental.

Se ha sugerido una predisposición a la hemorragia cerebral ante la frecuencia de hematomas en los miembros pero sin encontrar la causa evidente.

## ● EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

### ■ ECOGRAFÍA Y ESCÁNER

La ecografía y el escáner cerebral han permitido obtener más información sobre la naturaleza y la frecuencia de las anomalías cerebrales de los recién nacidos, apreciándose una alta incidencia de dilatación ventricular.

Esta dilatación ventricular es un argumento que apoya el origen prenatal del retraso mental en la DMC.

Otras anomalías que se han constatado en relación con los problemas perinatales son: hemorragia intraventricular o meníngea e infarto cerebral. Todos ellas pone de manifiesto la multiplicidad de factores responsables del retraso mental en los niños.

### ■ HISTOLOGÍA

No se conocen bien las alteraciones histológicas cerebrales.

## SISTEMA OCULAR

La afectación ocular nunca está presente al nacer.

Las cataratas pueden aparecer en el niño con distrofia miotónica congénita tras algunos años. Se han descrito casos de cataratas asociadas a una distrofia muscular congénita en muy escasas ocasiones.

El estrabismo es bastante frecuente en el lactante y el niño, pero raramente se detecta en el nacimiento. Es de grado variable y puede tratarse quirúrgicamente si es grave.

## APARATO OSTEOARTICULAR

Ante las deformaciones como pie zambo, artrogriposis y tendencia al micrognatismo, las radiografías confirman la integridad articular.

En la radiografía pulmonar de niños con DMC, generalmente se observa que las costillas son muy delgadas y, a veces, hipoplásicas.

Se han señalado casos de fractura del fémur en recién nacidos cuyo nacimiento no había sido traumático, quizá en relación con una desmineralización ósea cuyo mecanismo todavía no ha sido explicado.

## APARATO CARDIOVASCULAR

La afectación cardíaca es tardía. Al crecer, estos niños presentan con mucha frecuencia una afectación cardíaca con predominio de los trastornos de la conducción, clínicamente asintomáticos. Será prudente, por lo tanto, tenerlos en consideración.

No parece existir ninguna asociación particular entre distrofia miotónica y enfermedad cardíaca congénita.

## OTRAS ANOMALÍAS

Otras anomalías asociadas a la enfermedad que se encuentran en niños con DMC son: paladar ojival, micrognatismo, hernia diafragmática, criptorquidia e hipertricosis.

DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

# GENÉTICA

## DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

## GENÉTICA

La transmisión de la enfermedad de Steinert es autosómica dominante, con una penetrancia completa y una expresividad variable.

Se observa un fenómeno de anticipación cuya base molecular se ha descubierto recientemente. Con el paso de las generaciones la enfermedad aparece cada vez más pronto y es cada vez más grave.

El gen de la enfermedad se ha localizado en 19q13,3. El descubrimiento de un fragmento de ADN repetitivo e inestable, cuya longitud está en relación con la gravedad clínica de la enfermedad, va a permitir un diagnóstico certero mediante técnicas de genética molecular.

El consejo genético evalúa el riesgo de transmitir una enfermedad genética y ayuda a la persona (o a la pareja) a comprender esta información para poder adoptar, con conocimiento de causa y con toda la libertad de conciencia, la conducta que estime apropiada.

Como consecuencia de los exámenes clínicos, del estudio del árbol genealógico y de los análisis efectuados, generalmente se puede saber si el paciente en cuestión es portador o no de la anomalía genética, precisar los riesgos de transmisión a la generación siguiente e indicar el grado de afectación de la familia para el diagnóstico prenatal.

Por el contrario no se puede predecir la forma o la gravedad de distrofia miotónica de la que el feto o la persona son portadores.

- TRANSMISIÓN
- LOCALIZACIÓN DEL GEN
- CONSEJO GENÉTICO

# TRANSMISIÓN

## ■ HERENCIA

La enfermedad de Steinert se transmite con carácter monofactorial autosómico dominante.

Hasta 1992, fecha de localización del gen, los estudios estimaban que entre el 1 y 25% de los casos esporádicos estaban ligados a mutaciones (ver: «Tasa de mutación» en el capítulo «Epidemiología»). Esto ha sido desmentido tras de la localización del gen, ya que la enfermedad parece ligada a un haplotipo único (Harley, 1992).

La evaluación de la frecuencia de los casos esporádicos depende asimismo de que el grado de afectación haya pasado más o menos desapercibido. En efecto, la penetrancia de la enfermedad es casi completa, pero su expresividad es variable.

## ■ PENETRANCIA

*La penetrancia es el porcentaje de individuos portadores de un gen dominante y que expresa la enfermedad.*

Para la DMM, la penetrancia parece casi completa, aunque difícil de estimar de manera exacta. Depende de la manera en que se estudia la enfermedad y de la edad del individuo.

*Diversos estudios concuerdan al demostrar que el 50% de los pacientes desarrollan la enfermedad alrededor de los 20 años, y que un número significativo de otros pacientes la desarrollan después de los 50. Sin embargo, estos estudios tienen los siguientes sesgos:*

- No atienden más que a los individuos que padecen la enfermedad y no toman en consideración a los portadores del gen que todavía no desarrollaron la enfermedad.
- Se basan, en general, en la edad de inicio de los síntomas y no tienen en cuenta la posibilidad de una detección presintomática a una edad más precoz.
- La inclusión tan sólo de los individuos examinados puede aumentar la proporción de individuos afectados.
- De manera inversa, no se ha encontrado el esperable aumento de la mortalidad de los afectados en los grupos de individuos mayores. No es válido, por lo tanto, apoyarse en la edad de inicio de los síntomas de la enfermedad para analizar la penetrancia, en especial por el hecho de que los criterios utilizados para etiquetar a los pacientes «no afectados» no son claros.

Como conclusión de estos datos se puede indicar que la penetrancia:

- es débil antes de los 10 años
- alcanza rápidamente el 50% previsto entre los 10 y los 14 años, lo que sugiere una penetrancia completa en esta edad, incluso si muchos individuos son asintomáticos (Harper, 1989).

En consecuencia la gran mayoría de los portadores del gen transmitido por un progenitor afectado pueden detectarse desde que llegan a la edad de adultos jóvenes mediante un examen clínico cuidadoso y otros tests paraclínicos ya citados. En este momento debe realizarse el consejo genético.

## ■ EXPRESIVIDAD

*La expresividad es el grado de intensidad de las manifestaciones mórbidas en relación con un rasgo hereditario autosómico dominante.*

En la DMM, la expresividad es muy variable. La enfermedad se expresa con una intensidad extremadamente variable según los individuos. La forma infantil es grave y la forma adulta tardía moderada, sin hablar de la forma congénita, a veces letal, que pone de manifiesto, además, otros factores mal aclarados.

## ■ EFECTOS LIGADOS AL SEXO

Si se tienen en cuenta todos los casos, sea cual sea la forma y la edad de inicio, la proporción entre hombres y mujeres es del 50%, como en cualquier transmisión autosómica dominante.

Si se tienen en cuenta todos los casos que se inician antes de los 5 años, aproximadamente sólo el 12,5% son transmitidos por el padre y el 87,5% por la madre.

Si se tienen en cuenta sólo los casos de la forma común, la transmisión paterna es superior a la materna.

Si se tienen en cuenta las formas neonatales, el 100% se transmiten exclusivamente por la madre.

## ■ FENÓMENO DE ANTICIPACIÓN

*La anticipación es el hecho por el cual, de generación en generación, el inicio de la enfermedad es cada vez más precoz y la enfermedad cada vez más grave.* La noción de anticipación es un fenómeno real en la DMM (Howeler, 1989), a pesar de los inevitables sesgos en la selección en las diferentes series.

La localización del gen de la DMM y el descubrimiento de un segmento de ADN inestable (repetición de un triplete de ADN de 50 a 2000 veces o más) permiten explicar este fenómeno en el ámbito molecular. Existe una correlación entre el tamaño del



fragmento anormal de ADN y la gravedad de la enfermedad. La secuencia repetitiva aumenta de una generación a otra, siguiendo así el aspecto clínico del fenómeno de anticipación (Harley, 1992).

Este aumento es claramente más importante cuando el gen es transmitido por una mujer (de 0 a 4,5 kilobases) que por un hombre (0 a 2,5 kilobases). Sin embargo, el mecanismo que explica la diferencia de crecimiento de este fragmento según los sexos e incluso según los individuos sigue siendo desconocido. Podría existir un límite al aumento del número de repeticiones, diferente según el sexo, o bien una expresión cualitativa o cuantitativamente anormal del producto del gen materno durante el embarazo (Junien, 1992).

## LOCALIZACIÓN DEL GEN

Las técnicas de biología molecular han permitido localizar el gen de la DMM. Está situado en 19q13,3, es decir, en la región 13 del brazo largo del cromosoma 19.

En los individuos afectados se ha detectado una banda anormal comprendida entre 10 y 15 kilobases. Se trata de una secuencia de ADN inestable, es decir, de una repetición de un triplete (sucesión de las tres bases citosina, timina, guanina (CTG)) cuya longitud aumenta de manera variable en los individuos afectados, estén emparentados o no. En los individuos normales, este triplete se repite de 5 a 27 veces, mientras que en los individuos afectados, se repite entre 50 a 200 veces o más (Harley, 1992; Buxton, 1992).

Se desconoce todavía el desencadenante que origina y determina el número de repeticiones de este triplete.

Además, se ha observado un aspecto difuso de la señal de hibridación, que indica un mosaico somático (Harley, 1992; Mahadevan, 1992; Lavedan, 1992). A la inestabilidad meiótica se añade una inestabilidad mitótica, que explica el crecimiento de tamaño de cada fragmento variable a lo largo de las generaciones. La lógica indicaba que el fenómeno inverso, es decir, la disminución del número de repeticiones tenía todas las posibilidades de producirse y, en efecto, se ha

observado una disminución del tamaño del fragmento en alguna familias (Caskey, 1992; Lavedan, 1992).

Por este motivo, la determinación precisa de la expansión de la región inestable es difícil y, por consiguiente, también lo es el establecimiento de una correlación entre la observación molecular y la expresión clínica de la enfermedad. El fenómeno de mosaico observado en la línea linfocitaria de la mayoría de los pacientes no permite más que una estimación del defecto molecular (Lavedan, 1992).

Esta secuencia está limitada, por un lado, por el gen candidato de la DMM y, por otro, por el gen de un receptor de membrana de tipo canal potasio calcio dependiente, de la familia del receptor de apamina (Roses, 1992).

El producto del gen es una proteína quinasa (Harley, 1992), denominada mionina proteína quinasa (MTPK) (Lavedan, 1992).

Estos datos permiten realizar un diagnóstico genético directo de la enfermedad, que sigue sin tener valor pronóstico sobre la gravedad o la evolución de la misma, cualquiera que sea el tipo de muestra utilizado (sangre, vellosidades coriales o amniocitos).

La expansión del ADN, que puede alcanzar varios pares de kilobases, puede detectarse con la técnica de Southern Blot convencional o con la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (Smeets, 1992).

La exigencia del estudio familiar persiste, aunque se limite a casos índice. En efecto, es totalmente necesario demostrar la existencia de la mutación en al menos un miembro de la familia afectada, antes de interpretar la ausencia de amplificación anormal de la secuencia CTG en el solicitante (Lavedan, 1992).

# CONSEJO GENÉTICO

## ■ INDICACIONES

El consejo genético se dirige a cualquier persona preocupada por su descendencia sea cual sea el motivo, a cualquier individuo que pertenezca a una familia afectada y a cualquier pareja, aparentemente sana o no, que tienen un hijo con distrofia miotónica.

El consejo genético se basa en un estudio familiar del fenotipo y del genotipo:

- en el ámbito clínico (fenotipo): establecimiento del árbol genealógico de la familia con identificación de los individuos afectados y de los individuos indemnes y detección clínica de los individuos aparentemente sanos;
- en el ámbito genético molecular (genotipo): análisis del ADN del individuo índice e identificación genética sistemática de los casos letales congénitos y, después, determinación del estatuto genético de cada individuo.

## ■ MÉTODOS

- El diagnóstico clínico se basa sobre todo en el examen clínico, el electromiograma y el examen con lámpara de hendidura. El valor de los estudios histológicos del músculo no está probado. Ningún individuo con riesgo debería declararse indemne antes de haber sido cuidadosamente examinado.
- Hasta ahora en la enfermedad de Steirner, el diagnóstico genético era indirecto. La ausencia de una sonda específica para detectar el gen mutado (debido a la localización todavía demasiado reciente del gen) obligaba a recurrir a sondas suficientemente próximas del locus mórbido para que pudiesen servir de marcadores fiables y a hacer un análisis familiar amplio.
- Desde la localización del gen de la DMM, la posibilidad de detectar directamente la mutación hace el diagnóstico molecular extremadamente fiable.

Existen, sin embargo, algunas familias (del 1 al 5%) para las que

esta mutación no ha podido evidenciarse, lo que no tiene explicación clara. Por este motivo, cualquier nueva familia que solicite un consejo genético, debe inexcusablemente efectuar el análisis familiar previo para evidenciar la amplificación de la repetición CTG responsable de la patología (Lavedan, 1992).

Sin embargo, incluso si los estudios moleculares permiten determinar con gran fiabilidad el genotipo de un individuo, portador o no de la mutación DMM, conviene seguir siendo prudentes en la predicción de la gravedad.

Esta gravedad de la enfermedad depende de su expresividad. No existe ninguna posibilidad que permita afirmar que un padre levemente afectado tenga una descendencia levemente afectada. Esto se aplica en particular a la descendencia de mujeres afectadas ya que presentan un riesgo importante de transmisión la forma grave congénita.

- La práctica del consejo genético

La identificación genética por biología molecular debe realizarse en todos los individuos cuyo pronóstico vital está comprometido a corto plazo (en especial los recién nacidos), ya que conocer su genotipo puede ser útil para los demás miembros de la familia.

La consulta del consejo genético permite reconstituir el árbol genealógico de la familia y recoger una muestra sanguínea de cada uno de los individuos indispensables para el estudio (30 ml en tubo con EDTA 0,5% para todos los individuos afectados o indemnes + 10 ml en tubo con heparina estéril para todos los individuos afectados).

Estas muestras deben enviarse a temperatura ambiente y en las 48 horas siguientes de su extracción como máximo, a un laboratorio especializado. Se adjuntarán los resultados de los exámenes complementarios, así como una ficha informativa debidamente cubierta.

Los resultados de la biología molecular se envían al genetista clínico para que se los comunique a la familia.

## ■ DIAGNÓSTICO PRENATAL

Para realizar un diagnóstico prenatal (determinación del genotipo del niño al nacer), la situación ideal es que se realice el estudio familiar y que el ADN de la pareja se analice antes de cualquier embarazo. De este modo se podrá establecer en primer lugar si la situación es parcial o totalmente informativa, lo que permitirá o no un diagnóstico prenatal.

Desde el descubrimiento de la anomalía genética en febrero de

1992, el diagnóstico de los individuos portadores se hace, en la mayoría de los casos, gracias al examen directo del ADN.

Sin embargo, el estudio molecular no permite prejuzgar la gravedad de la enfermedad del niño al nacer, en particular cuando la madre tiene la enfermedad de Steinert.

En función de la historia familiar, se han evaluado dos tipos de riesgo teórico aproximado para la descendencia de las mujeres portadoras de distrofia miotónica (Harper, 1989; Koch, 1991):

- una mujer con DMM sin hijo afectado tiene un riesgo estadístico para su descendencia del 10% de muertes neonatales, del 10% de formas graves, del 30% de formas tardías y del 50% de niños sanos
- una mujer con DMM con un hijo con distrofia miotónica congénita tiene un riesgo estadístico para su descendencia del 25% de muertes neonatales, del 25% de formas graves y del 50% de niños sanos.

En una encuesta realizada por la AFM entre 200 familias que han respondido a un cuestionario publicado en VLM (revista bimensual de la AFM), estos resultados son respectivamente del 29%, 30% y 41%.



*Parece que algunas mujeres tienen mayor predisposición que otras a tener hijos afectados de la forma neonatal. Según el estudio retrospectivo de Glanz y Fraser (1984), una mujer con DMM tiene un riesgo del 6% de tener un hijo con la forma neonatal congénita de DMM. Según estos autores, si la mujer ya ha tenido un hijo con DMC, el riesgo se eleva al 30% para el niño siguiente.*

*El estudio retrospectivo de Koch (1991) confirma este hecho e introduce otra noción importante para el consejo genético. Parece que la enfermedad es cada vez más grave en el seno de una misma familia. Sin embargo, se ha aportado un ejemplo en sentido contrario (Goodship, 1992).*

*Si una mujer tiene un hijo con la forma infantil, el segundo hijo afectado lo estará más precozmente que su hermano mayor, es decir, desde el nacimiento. En otras palabras, para una mujer que ya haya tenido un niño con la forma congénita, el riesgo de tener un segundo hijo con la forma congénita puede llegar al 30 ó al 40%. Por el contrario, si el segundo hijo es sano, tiene muchas posibilidades de no ser portador del gen y de no desarrollar la forma tardía de la enfermedad. Andrews y Wilson confirman igualmente este hecho y añaden que, de acuerdo con lo que han observado, no solamente la gravedad parece aumentar en la fratría, sino que parece aumentar con la edad de la madre (Andrews, 1992).*

Después se informa a los padres de la situación. De este modo pueden decidir con conocimiento de causa el inicio o no de un embarazo.

Cuando hay un embarazo, es necesario que ponerse en con-

tacto con el servicio de obstetricia. La planificación de los exámenes complementarios, ecografía y biopsia de las vellosidades coriales, se establece con el obstetra.

La biopsia de las vellosidades coriales o biopsia del trofoblasto o coriocentesis se realiza hacia la semana número 11 de la amenorrea. Esta reciente técnica tiene la ventaja de ser más precoz que la amniocentesis. Se trata de un método de toma de muestras que debe explicarse con toda claridad ya que el riesgo de interrupción del embarazo a causa de la punción debe evaluarse en función del riesgo de recurrencia de la enfermedad de Steinert para el niño que va a nacer. En su defecto se puede proponer una amniocentesis en la semana número 17 de la amenorrea. Sin embargo, esto supone el retraso de una posible interrupción médica de la gestación.

Si el laboratorio ya ha analizado el ADN de toda la familia, sólo tendrá que analizar el ADN del feto con ayuda de los marcadores que se sabe que son informativos en la familia.

## ■ DETECCIÓN PRECLÍNICA

La detección preclínica se dirige a:

- los niños de padres afectados, ante síntomas no específicos que pueden estar ligados a la anomalía genética
- a los individuos aparentemente sanos con un progenitor afectado y que quieren tener hijos.

Actualmente la biología molecular se utiliza principalmente en el diagnóstico prenatal. Sin embargo, se empieza a desarrollar cada vez más para la detección de individuos con riesgo (detección presintomática).

*En la región quebequense de Saguenay-Lac-Saint-Jean, en la que esta enfermedad constituye un problema epidemiológico de envergadura (ver: «Población de Saguenay-Lac-Saint-Jean»), la biología molecular es una herramienta de detección sistemática.*

DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

# DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

## DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico positivo de la forma común de la enfermedad de Steinert se lleva a cabo con rapidez. En ocasiones, es necesario descartar otro síndrome miotónico, raramente, una distrofia muscular.

Para la forma congénita de la enfermedad de Steinert, se trata esencialmente de hacer el diagnóstico etiológico de la hipotonía neonatal.

- FORMA COMÚN
- DISTROFIA MIOTÓNICA CONGÉNITA

## FORMA COMÚN

## ● ANTE UNA MIOTONÍA

Ante una miotonía aislada de inicio precoz, sin debilidad muscular progresiva evidente, se evocarán los diferentes síndromes miotónicos:

## ■ MIOTONÍAS CONGÉNITAS

## • Enfermedad de Thomsen

La transmisión de la miotonía de Thomsen es autosómica dominante con raros casos esporádicos.

La miotonía se inicia en el lactante o en la primera infancia. Suele ser grave y generalizada, contrariamente a la miotonía en la distrofia muscular miotónica de Steinert (DMM). La EMG la detec-

ta de manera inequívoca.

Los individuos del sexo masculino presentan una hipertrofia muscular con apariencia «hercúlea», si bien existe una ligera debilidad muscular, no progresiva.

No hay afectación del músculo cardiaco o del músculo liso, ni cataratas, ni anomalías sistémicas como en la DMM.

La enfermedad se estabiliza tras la pubertad y es compatible con una vida normal. Si la clínica es insuficiente, la confusión con la DMM debe evitarse mediante un estudio familiar exhaustivo con electromiograma (EMG), examen con lámpara de hendidura (LH) e incluso biopsia muscular (BM). En aquellos pacientes en los que no se puede hacer el diagnóstico tras las exploraciones, será la evolución la que decidirá.

• **Miotonía congénita de transmisión recesiva autosómica o miotonía de Becker**

La miotonía empieza raramente antes de los 3 años, generalmente entre los 5 y los 10 años.

Evoluciona a lo largo de varios años, de manera ascendente desde los miembros inferiores hasta la cara.

La hipertrofia muscular es difusa, aunque predomina en los músculos proximales, y se acompaña de una debilidad generalizada.

■ **OTROS SÍNDROMES MIOTÓNICOS QUE SE DEBEN EVOCAR:**

• **Paramiotonía congénita o paramiotonía de Eulenburg o miotonía paradójica**

La transmisión es autosómica dominante con alta penetrancia. La reacción miotónica aparece con el frío y llega hasta el agotamiento muscular. La miotonía es paradójica, es decir, se agrava y no mejora con la repetición de los movimientos.

El individuo presenta episodios de déficit muscular hipotónico, habitualmente ligados al frío. Se observa fácilmente el fenómeno denominado *lid-lag* en inglés (asinergia oculopalpebral), es decir, un fenómeno de disociación oculopalpebral al bajar la mirada con rapidez debido a la miotonía.

Puede existir hipertrofia muscular. No hay déficit muscular progresivo.

No aparece una afectación sistémica como en la DMM.

• **Parálisis periódicas diskalémicas**

Son dos formas de parálisis periódicas hipo o hiperkalémicas, en las que los episodios de parálisis duran algunas horas. Se pueden encontrar algunos factores desencadenantes. Los músculos más afectados son los de los miembros, en particular los

músculos proximales de los miembros inferiores.

En la **parálisis periódica hipokalémica** los episodios de parálisis por debilidad con hipokalemia desaparecen con la administración de potasio. La miotonía es rara. Su transmisión es autosómica dominante.

En la **parálisis hiperkalémica o adinamia episódica hereditaria de Gamstorp** se puede observar una miotonía de los párpados, del rostro y de las manos. La transmisión es autosómica dominante.

La diferenciación con la DMM es esencialmente evolutiva y biológica. Estos episodios regresivos de parálisis van acompañados de una diskalemia y no hay déficit muscular progresivo.

• **Síndrome de Schwartz-Jampel o miotonía condrodistrófica**

Los principales aspectos clínicos de este síndrome son: rigidez muscular, hipertrofia muscular, voz nasal apagada, apariencia facial inhabitual (rostro crispado, blefarospasmo y blefarofimosis), miotonía, estatura baja y retracciones articulares progresivas.

La transmisión es autosómica recesiva.

En la radiografía se observa una displasia ósea. La electromiografía muestra, unas veces, descargas miotónicas y, otras, una actividad eléctrica continua de las fibras.

• **Pseudomiotonías (rigidez muscular que puede pasar por una miotonía)**

En ocasiones el diagnóstico diferencial es difícil ante una DMM inicial sin distrofia o trastornos miotónicos poco claros.

• **Enfermedad de McArdle (glucogenosis tipo V)**

Enfermedad benigna que se caracteriza por una rigidez muscular con calambres y contracturas, acompañada de mioglobinuria, principalmente con el ejercicio físico, que se inicia en la adolescencia y raramente en la infancia.

No hay miotonía.

La debilidad muscular, cuando aparece, es raramente progresiva. La rigidez muscular puede mejorar con la edad. Los calambres y contracturas musculares son eléctricamente silenciosos.

• **Síndrome de Hoffman o «miotonía» en el hipotiroidismo**

Se trata de una rigidez muscular, frecuentemente acompañada de calambres. La hipertrofia muscular puede ser evidente y la reacción «miotónica», contracción seguida de una relajación

retardada, puede producirse por la percusión directa del músculo.

Se debe diferenciar de la lentitud de relajación de una contracción refleja (reflexograma aquileo) en el hipotiroidismo.

La EMG no muestra potenciales miotónicos típicos sino un aumento de la irritabilidad con una prolongación tanto de los tiempos de contracción como de relajación. No se trata, por lo tanto, de una miotonía en el sentido estricto del término pero hay que tenerla en cuenta en el diagnóstico diferencial de la miotonía.

No hay transmisión genéticamente definida.

• **Síndrome de la actividad continua de la fibra muscular o neuromiotonía o síndrome de Isaacs**

El principal síntoma es, contrariamente a la miotonía, la rigidez muscular, generalmente constante y persistente durante el sueño y la anestesia.

Su desaparición con curare evoca un origen presináptico.

La relajación muscular está retrasada pero no hay miotonía de percusión. No hay transmisión genéticamente definida.

El aspecto de la electromiografía es diferente del de una miotonía. Las descargas repetitivas están hechas de potenciales de unidad motora y no de potenciales de fibra muscular.

• **Síndrome del hombre rígido**

Se trata de una afectación del sistema nervioso central. Empieza en el adulto por una rigidez muscular que se agrava por episodios, sin base genética evidente.

Los espasmos musculares son dolorosos, a veces muy invalidantes, y suelen ir acompañados de sudores profundos, taquicardia u otros síntomas de actividad del sistema nervioso autónomo. Esta rigidez desaparece durante el sueño y la anestesia general.

La EMG muestra contracciones tónicas permanentes de los músculos pero los potenciales de acción son normales.

• **Miotonías adquiridas**

Estas enfermedades no están ligadas a una transmisión genética establecida.

• **Miotonías adquiridas iatrógenas**

Se han descrito raros casos de miotonía producidos esencialmente con hipocolesterolemiantes: diazcolesterol y clofibrato (Lipavlon®).

• **Miotonías adquiridas no iatrógenas**

Se han encontrado algunos escasísimos casos de miotonía asociados a otra patología: polimiositis y carcinoma bronquial. Sin embargo, no se ha probado esta relación.

● **ANTE UNA DISTROFIA MUSCULAR**

En raras ocasiones se plantea el diagnóstico diferencial con distrofia miotónica de Steirner. Los aspectos distintivos de las principales distrofias se recuerdan a continuación. No existe miotonía.

• **Distrofia muscular de Duchenne (DMD)**

La transmisión es recesiva ligada al cromosoma X. Generalmente existe una historia familiar. El cuadro clínico se caracteriza porque la edad de inicio es en la primera infancia, entre los 2 y los 5 años, con una afectación muscular de la cintura pelviana y de los miembros con predominio proximal y asociada a una frecuente pseudohipertrofia de las pantorrillas. En escasas ocasiones se observa una cardiomiopatía clínica. El ECG suele ser anormal. La evolución es regular con una incapacidad motora importante hacia los 12 años.

El fallecimiento tiene lugar alrededor de los 25 años.

• **Distrofia muscular de Becker**

Se trata de una forma benigna de miopatía de Duchenne. Presenta las mismas características clínicas, con un inicio un poco más tardío (6-16 años), en ocasiones con alteración cardíaca, generalmente sin afectación de otros órganos y con una evolución de progresión lenta.

La incapacidad no suele ser importante hasta la edad adulta.

• **Distrofia muscular de cinturas**

La transmisión es autosómica recesiva.

La enfermedad se inicia en la etapa final de la infancia o en el adulto joven. La afectación muscular es proximal: cintura pelviana y después cintura escapular. La pseudohipertrofia es rara. No existe habitualmente afectación cardíaca ni afectación de otros órganos. La evolución es variable. La incapacidad motora es infrecuente en la infancia pero la duración de la vida disminuye.

• **Distrofia facioescapulohumeral o enfermedad de Landouzy-Dejerine**

La transmisión es autosómica dominante. La enfermedad se inicia en la adolescencia o en el adulto joven y, a veces, en la etapa final de la infancia.

La afectación muscular empieza en el rostro y el cuello, después afecta a la cintura escapular e incluso a la cintura pelviana. No hay afectación cardíaca ni de otros órganos.

Se puede observar una ausencia congénita de ciertos músculos (por ejemplo, el pectoral mayor).

La evolución es muy lenta: la incapacidad motora es rara antes de la edad adulta media. La duración de la vida es normal.

# DISTROFIA MIOTÓNICA CONGÉNITA

Puede ser de difícil diagnóstico en el recién nacido, ya que la enfermedad puede presentarse como cualquier trastorno pediátrico.

El cuadro clínico de insuficiencia respiratoria de los recién nacidos permite obtener una idea de la gravedad del problema pero no de sus causas.

## ● ANTE UNA HIPOTONÍA NEONATAL

Se deben eliminar:

### ■ CAUSAS NO NEUROMUSCULARES

- Sufrimiento cerebral, anoxia, hemorragia cerebromeningea y encefalopatía.
- Infección generalizada.
- Causas metabólicas de hipotonía.
- Glucogenosis tipo II (enfermedad de Pompe).

### ■ CAUSAS DE ORIGEN NEUROMUSCULAR

- Miotonía congénita.

El diagnóstico diferencial no procede en el recién nacido, porque no hay hipotonía neonatal y porque, por otra parte, la miotonía está presente con mucha frecuencia desde el nacimiento (enfermedad de Thomsen).

### • Amiotrofia espinal de Werdnig-Hoffmann

Es la consecuencia de una afectación degenerativa del asta anterior de la médula, su transmisión es autosómica recesiva, aparece en el recién nacido con un déficit motor grave, globalmente simétrico y asociado a una hipotonía importante.

Sin embargo, el diafragma habitualmente no está afectado y se conserva la mímica ya que los músculos de la cara tampoco lo



# Distrofia miotónica congénita

están afectados. Los trastornos de succión y deglución son infrecuentes y la función psíquica está totalmente intacta. Los trastornos se acentúan hacia el primer año de vida, mientras que en la enfermedad de Steinert tienden a ser regresivos. En la investigación de la etiología de una hipotonía neonatal masiva, es indispensable la EMG, ya que permite confirmar o no el diagnóstico de amiotrofia espinal desde el inicio de la vida.

## • Miastenia neonatal

Se trata de una afectación de la unión neuromuscular en la que a la hipotonía asocia ptosis bilateral, oftalmoplejia, trastornos de la succión y de la deglución. El diagnóstico se hace por el carácter familiar, la dosificación de anticuerpos antirreceptores de acetilcolina. El test de prostigmina conlleva un retroceso provisional de los trastornos.

## • Síndrome de Moebius

Está constituido por un grupo heterogéneo de enfermedades en las que el niño presenta diplegia facial, ptosis y parálisis de los músculos oculomotores y masticadores. Son lesiones de los nervios craneales y no de anomalías musculares primitivas.

## • Miopatías congénitas

El diagnóstico específico no puede establecerse más que gracias a la biopsia muscular.

### • Miopatía de bastoncillos (miopatía nemalínica)

Además de una hipotonía grave, hay hipoplasia muscular, dificultades respiratorias, escoliosis progresiva y debilidad facial. Si bien este cuadro es próximo al de la DMC, existen alteraciones esqueléticas que pueden evocar el síndrome de Marfan. La transmisión es autosómica dominante, generalmente el progenitor transmisor está poco afectado. La biopsia muscular muestra en las fibras musculares unos bastoncillos característicos, de los que la enfermedad toma su nombre.

### • Miopatía de «cores» centrales

Además de una hipotonía importante, los síntomas son muy variables. Existe habitualmente una debilidad selectiva de los músculos del tronco y de los músculos proximales pero no hay afectación facial. Se observa una mejoría durante la infancia y algunos niños están afectados de manera muy discreta. La transmisión es habitualmente autosómica dominante con una gran variabilidad.

La biopsia muscular muestra «cores» centrales que se caracterizan por la ausencia de mitocondrias y de sus enzimas oxidativas asociadas.

### • Miopatía centronuclear

Denominada en un principio «miopatía miotubular», sus principales aspectos clínicos son debilidad facial, oftalmoplejia y ptosis, así como fibrilaciones musculares, además de hipotonía. Existe un retraso del desarrollo motor. Este cuadro es muy próximo al de la DMC, aunque posteriormente la ptosis y la oftalmoplejia estén poco marcadas.

La biopsia muscular muestra núcleos en posición central y un aspecto de las fibras musculares de miotubos fetales.

Es importante diferenciar en los niños varones una forma letal ligada al cromosoma X que, como en la DMC, conlleva el fallecimiento neonatal por trastorno respiratorio.

### • Miopatía con desproporción de los tipos de fibras

El cuadro clínico no es específico. Está dominado por la hipotonía. Se han observado diversas anomalías esqueléticas, entre ellas artrogriposis, luxación congénita de la cadera y escoliosis progresiva.

El diagnóstico se hace esencialmente gracias a la biopsia muscular. Existe una hipertrofia de las fibras de tipo 2, que contrastan con una atrofia de las fibras de tipo 1, sin otra alteración específica.

El pronóstico vital parece bueno.

La transmisión no está todavía claramente establecida y parece heterogénea.

DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

# TRATAMIENTO

## DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

## TRATAMIENTO

- SEGUIMIENTO
- CONTRAINDICACIONES FARMACOLÓGICAS
- TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
- REHABILITACIÓN
- APARATOS
- CIRUGÍA
- ANESTESIA

En la actualidad no existe un tratamiento curativo de la enfermedad. Se trata con diversos medios farmacológicos y/o técnicos cuya finalidad es mejorar la calidad de vida del paciente.

El seguimiento y los controles regulares son especialmente necesarios para la prevención de complicaciones cardíacas (implantación de un marcapasos).

Hay que evitar tratamientos generadores de arritmias tales como broncodilatadores y adrenérgicos. Se evitarán asimismo los medicamentos con efecto depresor respiratorio (barbitúricos, benzodiazepinas durante largo tiempo o en dosis altas y opiáceos).

Existen tratamientos farmacológicos eficaces para la miotonía, los dolores y los trastornos del carácter.

La fisioterapia es una terapia que proporciona bienestar y es muy apreciada por las personas con distrofia muscular miotónica de Steinert (DMM).

Para la cirugía se necesitan tomar precauciones anestésicas específicas.

El 20% de los enfermos con DMM han sido operados de cataratas y es frecuente la colecistectomía.

Deben aplicarse imperativamente algunas precauciones anestésicas, aunque la intervención es banal y la enfermedad desconocida frecuentemente.

## SEGUIMIENTO

El seguimiento se realizará de manera regular por medio de:

- un examen clínico que incluya una valoración de la fuerza muscular
- un control anual cardiológico que incluya un electrocardiograma
- un examen oftalmológico con fondo de ojo y lámpara de hendidura
- un control neumológico con exploraciones funcionales respiratorias y determinación de gases en sangre
- un control por un psiquiatra o un psicológico, para evaluar el grado de depresión y prevenir una desadaptación progresiva.

La frecuencia de estos controles será indicada por el especialista y se adaptará a cada paciente en función de su estado clínico.

## CONTRAINDICACIONES FARMACOLÓGICAS

En los pacientes con DMM hay que evitar los tratamientos generadores de arritmias, como broncodilatadores y adrenérgicos.

A causa de la potencial afectación respiratoria se deben evitar asimismo los medicamentos con efecto depresor respiratorio: barbitúricos, benzodiazepinas durante largo tiempo o en dosis altas y opiáceos.

## TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS

### ● APARATO MUSCULAR

#### ■ MIOTONÍA

Aunque la miotonía sea clínicamente evidente, no debe tratarse más que si el paciente la acusa. En caso contrario hay que abstenerse.

Sin embargo, una miotonía funcional molesta, por ejemplo para conducir, pero que no es reconocida como tal por un paciente habituado a ella, puede tener consecuencias peligrosas y constituye un problema difícil de resolver.

A pesar de que la fisiopatología de la miotonía y el mecanismo de acción de los medicamentos propuestos no estén claramente estudiados, los medicamentos utilizados para luchar contra la miotonía son los antiarrítmicos, quizá debido a su efecto estabilizador de la membrana.

La utilización de estos medicamentos antiarrítmicos en el tratamiento de la miotonía se hace tras el estudio electrofisiológico del haz de His, para detectar, antes de su prescripción, posibles trastornos de la conducción, que son frecuentes en los pacientes.

Hay que sopesar los beneficios del tratamiento farmacológico de la miotonía en relación al riesgo que conlleva para cada individuo.

En la infancia, el tratamiento a largo plazo de la miotonía está cuestionado por sus efectos secundarios. En los niños cuya miotonía no se ha tratado, pueden desarrollarse retracciones invalidantes, lo que puede dificultar su desarrollo físico (Moxley, Munich, 1990) pero es muy poco frecuente antes de los 10 años.

### ● APARATO CARDIOVASCULAR

#### ■ TRASTORNOS DEL RITMO Y DE LA CONDUCCIÓN

Se realizará un tratamiento farmacológico preciso en función

de la naturaleza de la arritmia.

En la actualidad la quinina se utiliza con menos frecuencia porque la variedad de los antiarrítmicos se ha ampliado y las posibilidades de elección terapéutica han aumentado.

No se han apreciado efectos indeseables con los beta-bloqueantes.

Por otra parte, parece prudente evitar cualquier tratamiento generador de arritmias, como los broncodilatadores y los adrenérgicos.

En caso de alteraciones importantes del ritmo, ya no se desaconseja el marcapasos debido al riesgo de muerte súbita por bloqueo auriculoventricular (ver: «Aparatos»). Sin embargo, el marcapasos no impide la aparición de alteraciones del ritmo.

### ■ OTROS PROBLEMAS CARDIACOS

Ni el angor ni la insuficiencia cardíaca son complicaciones importantes de la DMM. Estos dos problemas responden a los tratamientos clásicos: asociación beta-bloqueante nitroglicerina, en caso de angina de pecho, y digital-diurética, para la insuficiencia cardíaca.

### ● DOLORES

Si bien es un aspecto poco referenciado en la literatura médica, los pacientes con DMM se quejan con frecuencia de dolores musculares o de diversos dolores poco definidos.

En estos casos se pueden proponer al paciente antiálgicos, empezando por los más simples (paracetamol) y utilizando, después, antiálgicos más fuertes. Hay que ser prudente con los antiálgicos con codeína.

Se puede asociar descontracturantes o miorrelajantes (Myolastan®).



En la encuesta realizada por la AFM entre 200 enfermos, los pacientes señalan que el dolor mejora con diversas técnicas de fisioterapia, masajes, balneoterapia y relajación.

### ● TRASTORNOS DEL CARÁCTER

Un tratamiento antidepresivo puede mejorar mucho la calidad de vida de los pacientes depresivos, que no piensan en expresar sus trastornos y los imputan a la enfermedad.

En la enfermedad de Steinert, la depresión responde bien al tratamiento farmacológico con antidepresivos tricíclicos. Éste permite romper el círculo vicioso del aislamiento en las relaciones sociales en el que se encierran estos pacientes, ya que actúa

sobre la apatía motora y los trastornos del sueño, lo que contribuye a mejorar la calidad de vida.

### ● HIPERSOMNIA

Van der Merché (1986) describió el caso de un paciente con hipersomnia grave de origen central que fue tratado con éxito utilizando metilfenidato durante más de tres años.

## REHABILITACIÓN

### ● APARATO LOCOMOTOR

El papel de la fisioterapia en el mantenimiento de la fuerza muscular global y de la movilidad es menos importante que en otras enfermedades neuromusculares.

La movilidad que conservan los pacientes, aunque esté disminuida, es en general suficiente para evitar la aparición de retracciones.

Sin embargo, la aplicación de técnicas de masajes, de movilización pasiva y de balneoterapia es más útil cuanto más importante sea la discapacidad locomotora.

La técnica aplicada, sea cual sea, no debe producir fatiga, ni dolor suplementarios.



De acuerdo con la encuesta realizada por la AFM entre 200 enfermos, los pacientes que recurren a estas técnicas están satisfechos. Manifiestan un gran interés en mantener sus músculos útiles y en luchar contra la miotonía mediante masajes relajantes.

El calor disminuye la sensación de rigidez muscular.

Los masajes descontracturantes en las manos mejoran la percepción de la miotonía.

Los pies zambos, causa fundamental del retraso del desarrollo motor, exigen un tratamiento fisioterapéutico, seguido, en la mayoría de los casos, de una corrección quirúrgica.

## ● APARATO RESPIRATORIO

La prevención de las neumopatías por aspiración se basa en algunas medidas de sentido común: comer con atención, aumentar la consistencia de la alimentación líquida como las sopas, dormir con la cabeza elevada, tratar precozmente las infecciones pulmonares con antibióticos y recurrir a la fisioterapia.

El drenaje postural puede ayudar a disminuir las consecuencias de las aspiraciones de secreciones y alimentos por los bronquios. Es especialmente necesario cuando ya existen bronquiectasias.

# APARATOS

## ● APARATO LOCOMOTOR

La particular debilidad de los músculos del compartimento anterior de la pierna puede compensarse con abrazaderas de plástico adaptado en la parte posterior de las piernas para controlar el estepaje.

## ● APARATO CARDIOVASCULAR

En caso de trastornos importantes de la conducción, ya no se cuestiona la implantación de un marcapasos por riesgo de muerte súbita. Sin embargo, el marcapasos no protege al paciente de todas las alteraciones del ritmo.

La mayor parte de los equipos prefiere esperar la aparición de episodios específicos antes de implantar un marcapasos. Esta implantación debe estudiarse para cada caso, recurriendo si es necesario a los resultados de una prueba electrofisiológica endocavitaria.

En una encuesta realizada por la AFM entre 200 personas no aparece ningún caso de síncope premonitorio entre los pacientes, que, sin embargo, refieren casos de muerte súbita en su entorno.



Para los individuos jóvenes que presentan trastornos de conducción asintomáticos, hace falta definir criterios electrofisiológicos claros para indicar la implantación del marcapasos.

# CIRUGÍA

## ● APARATO LOCOMOTOR

En los niños con DMC suele ser necesaria la corrección de los pies zambos. Si bien en esta enfermedad la cirugía debe realizarse con precauciones.

## ● SISTEMA OCULAR Y APARATO RESPIRATORIO

Cataratas y colecistectomía son las dos intervenciones más descritas en los enfermos con DMM.

En ocasiones, estas intervenciones se hacen a pacientes que desconocen que tienen la enfermedad, lo que los expone a riesgos en la anestesia. Por este motivo, cualquier individuo afectado debe proponer un estudio familiar para detectar a otros individuos asintomáticos susceptibles de ser operados y prevenir este riesgo.

# ANESTESIA

Paradójicamente no son los pacientes más afectados los que presentan los mayores riesgos en la anestesia, ya que en estos casos se toman las precauciones necesarias.

Los riesgos principales aparecen con los pacientes que presentan una forma leve o no diagnosticada y que necesitan anestesia por un problema quirúrgico (colecistectomía o cataratas, por ejemplo).

### ■ COMPLICACIONES ANESTÉSICAS

Las complicaciones son esencialmente (Harper, 1989; Lienhart, 1989; Gaudiche, 1990):

- respiratorias: insuficiencia respiratoria aguda, hipoxia o sobreinfecciones broncopulmonares postoperatorias (Blancoil, 1984)
- cardíacas: por trastornos del ritmo o de la conducción,

mucho menos frecuentes y que pueden llegar a originar la muerte. Se han descrito bradicardias resistentes a la atropina, favorecidas por los halogenados, el frío y la hipoxia.

La miotonía por sí misma no es un obstáculo serio para la anestesia. Sin embargo, no hay que desestimar ciertos productos, como el suxametonio, que pueden originar una respuesta imprevisible. La miotonía puede extenderse a los músculos respiratorios y laríngeos, imposibilitando la intubación. Habrá que recurrir a productos que tengan por finalidad reducir la miotonía, como la procainamida.

Si bien se ha descrito en algunas ocasiones, la asociación con la hipertermia maligna no está probada. Su aparición es infrecuente en la anestesia de pacientes miotónicos.

En consecuencia, en caso de anestesia de un paciente miotónico el anestésista deberá disponer de procainamida y de dantrolene.

## ■ PRECAUCIONES EN CASO DE ANESTESIA

### • Precauciones preoperatorias

- Advertir al anestésista y al cirujano de la existencia de la enfermedad. Evitar cualquier acto quirúrgico no justificado.
- Interrogatorio pormenorizado del paciente con la finalidad de buscar falsas vías, disfagia, antecedentes familiares y personales.
- Examen clínico pormenorizado de las funciones cardíacas y respiratorias antes de cualquier intervención.
- Electrocardiograma (ECG) con una exploración pormenorizada de los trastornos del ritmo o de la conducción, que puede completarse si es necesario con un holter durante 24 horas y con una ecografía e incluso una electrofisiología del haz de His.
- Radiografía pulmonar (RP) con estudio de una sobreelevación del diafragma y de una atelectasia debida a una aspiración desconocida.
- Exploraciones funcionales respiratorias (EFR) para evaluar la capacidad respiratoria.
- Determinación de gases en sangre para descartar la hipoventilación alveolar.
- Evitar los opiáceos como premedicación. Se preferirá la hidroxyzina (Atarax® per os) o las benzodiacepinas administradas en dosis bajas.

### • Precauciones peroperatorias

- Monitorización peroperatoria

El ECG y la temperatura deben ser vigilados de manera conti-

nuo. Una hipertermia inexplicable durante la anestesia debe evocar una hipertermia maligna en fase inicial, aunque este riesgo sea bajo, y obliga a poner en marcha lo más rápidamente posible un tratamiento con dantrolene (Dantrium®) intravenoso.

- Evitar cualquier factor de enfriamiento

Deben utilizarse todos los medios de prevención de la hipertermia (calentamiento de los gases inspirados y de las perfusiones, colchón térmico, mantas) ya que los escalofríos pueden originar una respuesta miotónica. La vuelta a la normotermia es muy lenta.

- Inducción

Conviene evitar los anestésicos intravenosos, en especial el tiopental que puede inducir una apnea prolongada en algunos pacientes sensibilizados (aproximadamente el 50% de los pacientes con DMM).

En cualquier caso, sea cual sea el anestésico intravenoso utilizado, es necesario determinar las dosis porque la sensibilidad individual y el riesgo de apnea prolongada son muy variables de un paciente a otro.

Por seguridad y rapidez de eliminación de los agentes inhalados, es preferible, en consecuencia, una inducción anestésica con gases.

La utilización de agentes halogenados debe ser prudente por el riesgo de descompensación cardíaca o alteraciones de la conducción (en efecto todos los agentes halogenados deprimen la contractibilidad del miocardio de manera dosis dependiente). Se han descrito, además, escalofríos más violentos con halotane.

- Curarización

Se desaconsejan los curares despolarizantes, como la succinilcolina, por el riesgo de contracción prolongada que puede dificultar la intubación y la ventilación.

También debe evitarse el suxametonio por la existencia de riesgo miotónico. Se han descrito, asimismo, casos de hipertermia maligna (HM) durante su uso en pacientes con DMM, sin que el diagnóstico de HM se haya demostrado con seguridad.

Se pueden utilizar los curares no despolarizantes. La respuesta de los pacientes con DMM a estos productos es comparable a la de los individuos sanos.

Se preferirán drogas de acción corta como el atracurio (Tracrium®) o el vecurionio para evitar antagonizar la curarización con sus riesgos en caso de DMM.

- No utilizar neostigmina (Prostigmine®)

Su acción es imprevisible. Se ha descrito un aumento de las reacciones miotónicas durante su administración al final de una intervención. Por el contrario, a veces, origina una prolongación de la curarización. El mecanismo exacto se desconoce en la actualidad.

- Analgesia

Cuando es necesaria una analgesia, se utilizan fentanilo y alfentanilo administrados de manera continua debido a su tolerancia hemodinámica.

Es fundamental el control peroperatorio de la temperatura.

- Técnicas locorreregionales

Las técnicas de anestesia locorreregionales son las técnicas de elección en casos de DMM. Deben utilizarse preferentemente en la medida de lo posible. Sin embargo, no previenen la miotonía que es de origen muscular.

- Precauciones postoperatorias

- Extubación

La extubación no debe plantearse más que en el paciente despierto, normovolémico, con temperatura normal, que haya recuperado la respiración espontánea eficaz, después de haber realizado una radiografía pulmonar postoperatoria y con valores de gases en sangre arteriales próximos a los resultados preoperatorios.

La frecuencia de los episodios de obstrucción bronquial y de atelectasias es elevada. Su aparición está favorecida por las alteraciones de la deglución, en particular en las formas evolucionadas.

Será necesario tratar de manera rápida y eficaz cualquier infección respiratoria.

- Despertar

Tras la extubación, debe prolongarse el control, en especial con determinación de gases en sangre.

- Evitar la obstrucción de las vías aéreas originada por la debilidad de los masticadores.

- Estimular la ventilación activa mediante fisioterapia y cuidados de enfermería.

- Mantener un control con escopia en caso de arritmia

- No utilizar opiáceos y otros analgésicos más que en dosis

mínimas. Debe optarse por la analgesia epidural continua siempre que sea posible.

- En caso de contracturas miotónicas al despertarse, provocadas por escalofríos o por un agente anestésico (como el surametonio), se puede administrar procaïnarnida en dosis de hasta 1 g sin sobrepasar la dosis de 100 mg por minuto.

Parece que la procaïnarnida es más eficaz para prevenir las reacciones musculares desencadenadas por los esfuerzos espontáneos en lugar de por percusión.

- La dilatación gástrica postoperatoria se ve favorecida por la miotonía. Se previene mediante una sonda nasogástrica colocada en el preoperatorio.

- Existe riesgo de muerte súbita en el periodo postoperatorio. Esta muerte puede explicarse en algunos pacientes por la aparición de alteraciones del ritmo. Se han descrito en pacientes con DMM braquicardias resistentes a la atropina y favorecidas por los agentes halogenados, frío o hipoxia.



DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

# PATOLOGÍAS ~ AÑADIDAS

DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

# PATOLOGÍAS AÑADIDAS

## OBSTETRICIA

El embarazo puede ir acompañado de una exacerbación de la enfermedad.

La enfermedad puede originar complicaciones obstétricas (aborto espontáneo, hidramnios, trabajo prematuro o presentación de nalgas).

En numerosas ocasiones se ha descrito un epiteloma calcificado de Malherbe o pilomatrixoma.

Se han descrito quistes subaracnoideos.

El embarazo y el parto presentan riesgos especiales para la mujer con distrofia miotónica de Steinert que se acrecientan en los casos en que la futura madre desconoce que padece la enfermedad.

### ■ DURANTE EL EMBARAZO

#### • Exacerbación de la enfermedad

La debilidad muscular y la miotonía se agravan con bastante frecuencia durante el embarazo. En especial cuando se utiliza ritodrina, un relajante uterino.

Es difícil establecer cuáles de estos problemas se derivan de la distrofia miotónica de Steinert y cuáles del propio embarazo. En efecto, desde un punto de vista psicológico, las mujeres, espe-

- OBSTETRICIA
- ASOCIACIÓN CON TUMORES
- OTRAS PATOLOGÍAS ASOCIADAS

cialmente al final del embarazo, presentan una fatigabilidad muscular acentuada. Ésta puede atribuirse, en parte, a la inactividad prolongada, causa reconocida como agravante de la distrofia, y, en parte, a un hidramnios en caso de afectación fetal.

• **Complicaciones obstétricas**

- Aborto espontáneo precoz: presenta una frecuencia de entre 2 a 3 veces mayor que en la población en general, con un aumento en la semana número 14 de la gestación.
- Hidramnios: tardío, entre las semanas 28 a 30 de la amenorrea, debe evocar una DMC en el feto, si bien éste no siempre está afectado. Las causas de hidramnios son variadas como en una mujer normal. Parece que puede deberse a un problema de deglución del feto (Harper, 1989). La inmovilidad fetal tiene que ver probablemente con esto provocando una disminución del flujo linfático y tiene como consecuencia una pérdida transcutánea de líquido así como edemas en el feto (Pearse 1979, citado por Samson, 1990).
- Retraso de aparición o disminución de los movimientos fetales activos: se ha constatado en la mitad de las observaciones, a la vez en la madre y durante el estudio ecográfico. Debe evocar también una DMC.
- Retraso de crecimiento intrauterino e inconstante.
- Trabajo prematuro.
- Presentación de nalgas con una frecuencia de un 24%, superior a la de la población general (Samson, 1990).

La toxemia gravídica es la única complicación obstétrica cuya frecuencia disminuye en la distrofia miotónica, probablemente está en relación con la hipotensión arterial (Harper, 1989).

■ **DURANTE EL PARTO**

- Prolongación del inicio del trabajo de parto.
- Prolongación de la fase de dilatación del cuello o disminución de la fuerza muscular voluntaria durante la expulsión, ligada especialmente a la mayor frecuencia de situaciones distócicas (presentación de nalgas).
- Anomalías de la contracción uterina durante el expulsivo. Placenta previa, retención placentaria y cesárea son complicaciones que no pueden imputarse a la distrofia miotónica.

■ **EN EL POSPARTO**

- Hemorragias por atonía uterina.

Las complicaciones principales son las que están ligadas a la anestesia en caso de cesárea.

# ASOCIACIÓN CON TUMORES

• **Epitelioma calcificado de Malherbe o pilomatrixoma**

Se trata de un tumor anexial dermo-hipodérmico benigno, generalmente único y de evolución muy lenta, que se observa sobre todo en los niños, en la cara. Su asociación con la distrofia miotónica de Steinert se ha constatado en diferentes pacientes (Harper, 1989).

• **Neurofibromatosis**

Se ha demostrado que la aparición de una neurofibromatosis en diversas familias con DMM no era más que una coincidencia (Harper, 1989).

# OTRAS PATOLOGÍAS AÑADIDAS

El examen con resonancia nuclear magnética (RNM) de 14 pacientes con distrofia miotónica ha puesto de manifiesto la existencia de un quiste aracnoideo intracraneal en 2 de ellos (Fardeau, 1991). Estos quistes podrían estar en relación con el proceso de inmadurez existente en la enfermedad. Esta situación obliga a estudios cerebrales más amplios, con RNM para detectar otras anomalías y definir el papel de esta técnica en el tratamiento de la enfermedad.

Otra publicación describe el caso de hermanos con distrofia miotónica en el que ambos presentan un síndrome vascular agudo en relación a una malformación arteriovenosa. No se puede afirmar si se trata de una simple coincidencia o de un mecanismo etiológico común, por ejemplo, una anomalía de membrana (Tendan 1991).

DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

# AYUDAS E / INSERCIÓN

## DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

## AYUDAS E INSERCIÓN

«La Organización Mundial de la Salud ha recomendado restringir la definición de la minusvalía a los límites determinados por el resultado social de las enfermedades, lesiones y malformaciones, y por tanto, a los obstáculos derivados de ellas para una persona con discapacidad en una situación concreta. Se diferencia así la minusvalía de la anomalía (o deficiencia) física o psíquica que lo origina, de la enfermedad y también de las incapacidades o limitaciones de capacidad en aspectos de la vida cotidiana» (Fardeau, 1994).

Los problemas de accesibilidad dependen del grado de afectación de la cintura pélvica y de los miembros inferiores.

La orientación escolar debería dar prioridad a las tareas sedentarias. Se debe limitar o adaptar la educación física.

Es importante informar a las personas afectadas por una distrofia miotónica de Steinert de la existencia de prestaciones sociales y de las posibilidades socioprofesionales que pueden serles útiles. Se puede encontrar información en el área de servicios sociales de cada municipio, con los trabajadores sociales, etc.

El ocio se orienta de modo preferente hacia la cultura. La reducción de los desplazamientos en ocasiones restringe estas actividades.

## AYUDAS E INSERCIÓN EN ESPAÑA

- PRINCIPALES DERECHOS Y PRESTACIONES (datos del año 2003)

# AYUDAS EN ESPAÑA

## PRINCIPALES DERECHOS Y PRESTACIONES A LOS QUE PUEDEN ACOGERSE LAS PERSONAS RECONOCIDAS COMO MINUSVÁLIDAS

(datos del año 2003)

### CERTIFICADO DE DISCAPACIDAD (Minusvalía)

#### Concepto

El Certificado de discapacidad es la acreditación de la valoración y ratificación del grado de discapacidad de una persona.

#### Órgano gestor

Comunidades autónomas.

#### Requisitos

Tener un minusvalía física, psíquica o sensorial, o padecer una enfermedad incapacitante o crónica grave.

#### Documentación

- Impreso de solicitud
- Fotocopia del Documento Nacional de Identidad - DNI - o, si es el caso, de un documento equivalente
- Informes médicos y/o psicológicos actualizados
- Cartilla de asistencia sanitaria

#### Lugar de presentación de solicitudes

Servicios sociales de Atención primaria del Ayuntamiento de residencia, Centros de Salud, Delegaciones provinciales de Asuntos sociales, áreas de servicios sociales, Centros Bases de Discapacitados o servicios equivalentes en la Comunidad Autónoma.

#### Plazo de presentación

Todo el año.

## PRESTACIONES NO CONTRIBUTIVAS DE INVALIDEZ

### Concepto

Las pensiones no contributivas aseguran a todos los ciudadanos en situación de jubilación o invalidez y en estado de necesidad una prestación económica y asistencia médico-farmacéutica gratuita, aunque no hayan cotizado o lo hicieran de forma insuficiente para tener derecho a una pensión contributiva.

### Destinatarios

Ciudadanos españoles, equiparados o de la Unión Europea.

### Requisitos

- Ser mayor de 18 años y menor de 65 años
- Residir legalmente en el territorio español al menos durante cinco años, dos de los cuales deberán ser inmediatamente anteriores a la fecha de solicitud de la pensión
- Estar afectado por una discapacidad o padecer una enfermedad crónica, en un grado igual o superior a 65%

Nota: para el cobro de esta prestación existen límites de acumulación de recursos. Información en los centros indicados en el apartado «Certificado de discapacidad»

### Complemento de otra persona

Destinatarios: personas mayores de 18 años o menores de 65, afectadas por una discapacidad o enfermedad crónica en un grado igual o superior a 75% y que, como consecuencia de pérdidas anatómicas o funcionales, necesiten la ayuda de una tercera persona para realizar los actos más esenciales de la vida diaria como vestirse, desplazarse, comer o análogos.

### Cantidad

Percibirán, además de la pensión de invalidez, un complemento de 50% del importe de la pensión.

### Incompatibilidades

- Percibir otra prestación de igual o superior cuantía
- Pensiones asistenciales
- Subsidio de Garantía de Ingresos Mínimos y de Ayuda a Tercera Persona (LISMI)
- Prestación de protección por hijo a cargo discapacitado.

### Recuperación de la prestación

Los beneficiarios de esta prestación que inician una actividad laboral por cuenta propia o ajena, recuperarán automáticamente dicha pensión cuando cesen la actividad.

Nota: para más información, dirigirse a los servicios correspon-

dientes en las comunidades autónomas

## PRESTACIÓN FAMILIAR POR HIJO A CARGO

### Concepto

Asignación económica por cada hijo discapacitado menor de 18 años con una discapacidad igual o superior al 33%. Para los mayores de 18 años, el grado de discapacidad es igual o superior al 65%. A cargo del beneficiario.

### Requisitos

- Residir legalmente en territorio nacional.
- No tener derecho ni el padre ni la madre a prestaciones de la misma naturaleza en cualquier otro régimen público de protección social.
- Tener reconocida una minusvalía correspondiente al grado establecido.

## PRESTACIONES DERIVADAS DE LA LISMI

### Subsidio de garantía de ingresos mínimos

### Subsidio de movilidad y compensación por gastos de transporte

### Concepto

Ayuda económica destinada a cubrir los gastos de desplazamiento fuera del domicilio habitual, cuando el discapacitado tiene graves problemas de movilidad para utilizar por sí mismo los servicios colectivos de transporte.

Beneficiarios: personas mayores de 3 años con un grado de discapacidad igual o superior al 33% y con graves dificultades de movilidad.

### Asistencia sanitaria y farmacéutica

### Concepto

Prestación de asistencia médico-farmacéutica gratuita, en las mismas condiciones que el Régimen General de la Seguridad Social, para uso exclusivo del discapacitado.

### Requisitos

- Tener la nacionalidad española, salvo convenio de reciprocidad.
- Estar reconocido discapacitado con un grado igual o superior al 33%.
- No tener derecho a esta prestación, ni como titular ni como beneficiario, por otro sistema público.

## AYUDAS INDIVIDUALES NO PERIÓDICAS

### Concepto

Ayudas no periódicas, convocadas anualmente, por los servicios correspondientes de algunas comunidades autónomas, para contribuir a financiar los gastos de:

### Rehabilitación

Estimulación precoz, recuperación médico-funcional y tratamiento psicoterapéutico.

### Asistencia especializada

Asistencia personal, adaptación funcional del hogar, ayudas para el internado, etc.

### Movilidad y comunicación

Adaptación de vehículos a motor, eliminación de barreras arquitectónicas o de comunicación, adquisición de ayudas técnicas.

- De promoción profesional: recuperación profesional
- Complementarias: transporte, comedor, residencia.

### Requisitos

- Estar afectado por una discapacidad física, psíquica o sensorial reconocida con un grado igual o superior al 33%.

### Criterios de valoración

- Nivel de renta familiar
- Continuidad de la prestación
- Circunstancias familiares y sociales del solicitante
- Carencias de servicios sociales especializados en el ámbito de residencia del solicitante.

### Lugar y plazo de presentación

- Dirigirse a los servicios sociales de cada comunidad autónoma.

## TRABAJADORES DISCAPACITADOS

Existen ayudas a las empresas para la contratación, ayudas para el autoempleo y para los centros especiales de empleo.

- Beneficios para los empresarios que contraten, de manera indefinida, a personas calificadas con minusvalía.
- Acceso al empleo público: para acceder a las pruebas selectivas para los cuerpos o escalas de funcionarios o a las categorías de personal laboral convocadas por las distintas Administraciones, estarán exentos del pago de las tasas las personas reconocidas con un grado de minusvalía igual o mayor del 33%.
- Reserva de plazas para las personas reconocidas con una minusvalía igual o superior al 33%, en las distintas oposiciones que convoque la Administración.

Información en los Servicios ligados al INEM y en los Servicios Sociales.

## DECLARACIÓN DE LA RENTA

### General

Existen RENTAS EXENTAS ligadas a la situación de discapacidad así como PLANES DE PENSIONES EXENTOS a favor de personas con discapacidad.

### Desgravación por minusvalía en el IRPF

Existen reducciones en los casos de aquellos trabajadores en activo que tengan un grado de minusvalía igual o superior al 33% e inferior al 65%. Para los trabajadores en activo con un grado de minusvalía igual o mayor del 33% y menor del 65%, que para desplazarse a su lugar de trabajo o para desempeñarlo acrediten necesitar ayuda de terceras personas o movilidad reducida. Para aquellos trabajadores activos que acrediten un grado de minusvalía igual o superior al 65%.

## IMPUESTO SOBRE SUCESIONES Y DONACIONES

Existen exenciones.

Ver la Ley de protección patrimonial de las personas con discapacidad (Ley 41/2003 de 18 de noviembre).

## IMPUESTO DE MATRICULACIÓN DE VEHÍCULOS

Exención en el pago del impuesto de circulación a la hora de comprar un vehículo.

## IMPUESTO SOBRE VEHÍCULOS DE TRACCIÓN MECÁNICA

(Sistema tributario local)

Consultar ayuntamientos.

## TASAS

Para acceder a las pruebas selectivas para los cuerpos o escalas de funcionarios o a las categorías de personal laboral convocadas por la Administración Pública estatal. Así como a las pruebas de aptitud como requisito previo para el ejercicio de profesiones reglamentadas por la Unión Europea estarán exentas del pago de tasas las personas que tengan una discapacidad igual o superior al 33%.

## TRANSPORTE

- RENFE: Tarjeta Dorada anual con reducción de precios en condiciones determinadas (informarse en RENFE).
- Existe el BONOBUS en algunos ayuntamientos. Es necesario informarse en su lugar de residencia.

## TARJETA DE ESTACIONAMIENTO Y DE ACCESIBILIDAD

Son tarjetas europeas.

Existen dos tipos de tarjetas para discapacitados. Ambas se solicitan actualmente en los ayuntamientos. Es imprescindible presentar el certificado de minusvalía que dan los Centros Bases provinciales de Minusválidos.

Según el grado de discapacidad, la necesidad de tercera persona, etc. la tarjeta tendrá una vigencia mayor o menor:

- tarjeta de estacionamiento: da derecho a utilizar las correspondientes plazas reservadas de aparcamiento
- tarjeta de accesibilidad: da derecho a utilizar las correspondientes facilidades para discapacitados en el transporte público.

## VIVIENDA

Ver ayudas en cada comunidad.

## EDUCACIÓN

- Puntuación en las solicitudes de admisión de alumnos en centros docentes no universitarios sostenidos con fondos públicos.
- Los centros universitarios deben reservar un 3% de sus plazas a las personas con una discapacidad hasta cierto grado.

## Exámenes escritos

Se puede solicitar un aumento en el tiempo de la duración de los



exámenes, así como la utilización de material adaptado.

### Duración de los cursos

Informarse de la posibilidad de que poder hacer un curso en dos años.

### Transporte escolar

En el caso de necesitar transporte, si no existiese transporte adaptado, debe solicitarse en la Delegación Provincial de Educación la ayuda económica para transporte (por ejemplo, taxis) o para la persona que lleva al escolar en coche (por ejemplo, los padres).

Esta subvención puede solicitarse desde la edad de la escolarización obligatoria y hasta la finalización de los estudios (formación profesional, universidad).

## ORIENTACIÓN PROFESIONAL

Es importante, a la hora de elegir un trabajo, tener en cuenta las dificultades particulares ligadas a la enfermedad: estar de pie varias horas seguidas, levantar cargas, trabajar con ordenadores, etc.

Es más fácil elegir desde el comienzo un trabajo compatible con la enfermedad para no estar obligado más adelante a una reconversión no siempre fácil.

## FAMILIA NUMEROSA

Esta información debe verse específicamente en cada comunidad ya que pueden variar cuantías y conceptos.

Ver también la Ley de Protección a las Familias Numerosas (Ley 40/2003, de 18 de noviembre).

DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

# FISIOPATOLOGÍA

## DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

## FISIOPATOLOGÍA

FORMA ADULTA  
COMÚN

La fisiopatología de la forma adulta común puede considerarse desde dos puntos de vista (Samson, Tomé, Fardeau, 1990): el de la miotonía o el de la afectación muscular multisistémica. En la mujer embarazada, la sobrecarga hormonal parece modificar el estado tónico de las membranas. Si bien se ha identificado la proteína cuya anomalía es responsable de los problemas (miotónina proteín quinasa), no se ha descubierto todavía el papel que desempeña.

- FORMA ADULTA COMÚN
- DISTROFIA MIOTÓNICA CONGÉNITA

## ● FISIOPATOLOGÍA DE LA MIOTONÍA

Desde los primeros estudios sobre la miotonía realizados a partir de los datos electromiográficos se ha localizado la alteración responsable en la membrana muscular.

Numerosos estudios electrofisiológicos han intentado definir mejor esta anomalía. Los estudios *in vitro* sobre fibras musculares o sobre las membranas eritrocitarias de pacientes con DMM han permitido demostrar la existencia de una disminución del potencial de reposo de 10 a 15 mV y un aumento de la concentración intracelular de sodio.

Estos resultados concuerdan con un aumento de la conductancia sódica en reposo y con anomalías estequiométricas de la bomba (Na+K+) ATPasa dependiente. Parece producirse una

reducción del número de bombas Na-K y, sin embargo, la conductancia sódica inhibida por la tetrodotoxina es normal. La resistencia de membrana está aumentada en la DMM.

Los estudios electrofisiológicos sobre cultivos musculares de pacientes con DMM han mostrado: disminución del potencial de reposo, reducción de la amplitud del potencial de acción y del potencial de acción *overshoot*, tendencia de los miotúbulos a descargar potenciales de acción múltiples y disminución de la corriente de rectificación de salida.

La alteración de la permeabilidad iónica de la membrana muscular y, por tanto, del potencial de reposo, podría estar ligada a la presencia de receptores de apamina en las membranas de los miocitos procedentes de individuos con DMM.

Se han realizado numerosos estudios bioquímicos y biofísicos en la membrana de los eritrocitos de pacientes con DMM. Los resultados son inconstantes y de interpretación difícil. Un estudio realizado en 1987 sobre un número relativamente elevado de enfermos (23 individuos de 21 a 64 años) puso de manifiesto una perturbación de la estructura físicoquímica de los lípidos de las membranas. Parece existir una similitud, desde este punto de vista, entre las membranas celulares de los adultos miotónicos y las de los niños normales. Esto podría sugerir la ausencia de un factor de maduración en las células de los pacientes.

Ante la existencia de una intolerancia a la glucosa y de hiperinsulinismo en algunos pacientes adultos con DMM, numerosos trabajos han abordado el estudio de la homeostasis glucoinsulínica, de la relación de la insulina con su receptor específico y del propio receptor. Si el número de receptores de insulina es normal, la relación de la insulina con su receptor específico aparece disminuida en los pacientes con DMM. Podría existir una correlación entre estas anomalías y la constatación de una disminución de síntesis de las proteínas musculares que puede estar ligada a una disminución de entrada de aminoácidos y/o de glucosa en la célula (Samson, 1990).

El polimorfismo de las alteraciones observadas en esta enfermedad y los numerosos argumentos que se han aportado sobre una afectación de membrana apoyan la existencia de una anomalía en una proteína ubicua de membrana que desempeñaría un papel en la organización estructural de la misma. Ahora se conocen numerosos ejemplos de modulación de la actividad de receptores o de canales iónicos por su entorno lipídico.

La identificación del gen de la DMM ha permitido identificar la proteína cuya disfunción es responsable de las alteraciones. Se trata de una proteína de la familia de las proteínas quinasas (Mahadevan, 1992), la mionina proteína quinasa (MT-PK). Su

gen, situado en 19q 13,3 está limitado por una secuencia de ADN repetitiva de los nucleótidos: citosina-timina-guanina (CTG). Esta ampliación anormal (de 50 a más de 2000 veces), de longitud variable, es más importante en las formas más graves (ver: «Localización del gen, en Genética»).

El estudio de la función de esta proteína está en sus inicios. Las anomalías funcionales o de la regulación de una determinada molécula concuerdan con la diversidad fenotípica de la distrofia miotónica. Falta por estudiar de manera más precisa la (las) funciones de esta proteína y de los diferentes dominios que la componen (Lavedan, 1992).

## ● FISIOPATOLOGÍA DE LA AFECTACIÓN MULTISISTÉMICA

### ■ FISIOPATOLOGÍA DE LA AFECTACIÓN DIGESTIVA

En algunos pacientes con DMM con predominio de los signos clínicos digestivos, se ha descrito una disfunción motora del colon que podría relacionarse con una neuropatía visceral que implica a la sustancia P y a las fibras inmunorreactivas a las encefalinas del músculo liso (Yoshida, 1988). En efecto, el estudio histológico del colon mostraba una disminución importante del número de neuronas en el plexo mientérico, y con impregnación argéntica, una degeneración y disminución del número de neuronas argirófilas.

Esto abre nuevas perspectivas de investigación sobre la fisiopatología de la afectación digestiva de la DMM e incluso para la fisiopatología general de esta enfermedad.

Parece que la formación de litiasis biliar está en relación a una disfunción vesicular o a una alteración del metabolismo del colesterol y de los ácidos biliares (Harper, 1989).

### ■ FISIOPATOLOGÍA DE LA AFECTACIÓN CARDIOVASCULAR

- La hipotensión arterial y la disminución de la tensión intracelular evocan la importancia del trastorno del tono del músculo liso.

La hipotensión arterial pone de manifiesto la posibilidad de un beneficio selectivo del gen en los individuos con afectación débil, quizás también relacionada con la baja incidencia de toxemia gravídica.

### • Histopatología de las anomalías cardíacas

No existen anomalías específicas:

- afectación del tejido de conducción: se observa fibrosis e infiltración grasa y linfocitaria del tejido nodal
- afectación del miocardio: las principales anomalías observadas son la atrofia y la fibrosis; en ocasiones existe infiltración grasa; también se ha descrito un aumento del tejido intersticial, hipertrofia de los miocitos y escasos signos inflamatorios. En microscopía electrónica: aspecto de degeneración miofibrilar, vacuolización del retículo sarcoplasmático, alteraciones de las miofibrillas con irregularidad de las bandas Z. Sin embargo, las anomalías histológicas miocárdicas suelen ser mínimas comparadas con las anomalías clínicas o eléctricas, lo que refuerza la idea de que las alteraciones cardíacas están relacionadas preferentemente con una afectación del tejido de conducción más que con una cardiomiopatía.

- La enfermedad coronaria no se incluye en la génesis de los trastornos cardíacos de la distrofia miotónica, a pesar de que un reciente descubrimiento relaciona la miotonía y las cataratas con los hipocolesterolemiantes, así como la hipótesis que implica una deficiencia primaria en el metabolismo de los lípidos pudiese estar implicada en la distrofia miotónica.

### ■ FISIOPATOLOGÍA DE LA AFECTACIÓN OCULAR

No existen suficientes estudios bioquímicos de las anomalías del cristalino para poder comprender la fisiopatología de la afectación ocular.

*El único dato actual es el nivel de potasio del cristalino: 10,9 mg por 100 ml (de 92 a 309 en el individuo mayor y 635 en el individuo normal,) (Harper, 1989).*

### ■ FISIOPATOLOGÍA DE LA AFECTACIÓN GONADAL

Morel (1985) considera que la afectación testicular podría estar ligada a una anomalía de membrana que implicase a:

- las células de Sertoli, cuyo papel fundamental en la espermatogénesis es bien conocido
- las células mioideas de los tubos seminíferos, que tienen los caracteres de células musculares lisas y que, además, parecen desempeñar un papel importante, especialmente en los intercambios con las células de Sertoli.

En relación con la afectación endocrina central, Culebras en 1977, ha descrito inclusiones en las neuronas talámicas e hipotalámicas que podrían encontrarse en algunas regiones del cerebro de los individuos muy mayores. Se desconoce la naturaleza de estas inclusiones, pero se puede suponer que están ligadas a las alteraciones hipotalámicas de los individuos con la enfermedad de Steinert.

El papel desempeñado por una posible hiperprolactinemia tampoco debe ser subestimado, ya sea por acción central antigona-dotropa o por acción directa sobre las gónadas.

### ■ FISIOPATOLOGÍA DE LA AFECTACIÓN CEREBRAL

Según Rosman y Kakulas (1966), es probable que un trastorno del desarrollo cortical que aparece en la vida fetal puede ser el responsable de las anomalías que se observan en la forma congénita.

En la forma adulta común estas anomalías, para las que se postula un origen genético, siguen estando insuficientemente explicadas. Parece que podrían relacionarse con los trastornos del sueño y con las alteraciones cognitivas.

#### • Datos anatomopatológicos

##### Macroscopía

En algunos casos se ha observado:

- reducción significativa del peso del cerebro
- cerebro globuloso con diámetro anteroposterior reducido
- paquigiria.

##### Microscopía óptica

- Desorganización de la estructura cortical con células piramidales ectópicas y numerosas heterotopias neuronales a lo largo de la sustancia blanca.
- Presencia muy abundante de inclusiones eosinófilas en las neuronas talámicas; estas inclusiones existen solamente en pequeñas cantidades en el adulto normal.

##### Microscopía electrónica

- Alternancia de bandas paralelas electrón-densas y electrón-lúcidas en el citoplasma, que no se parece a ninguna inclusión conocida.

#### • Metabolismo

Un estudio tomográfico con emisión de positrones (Fiorelli, 1992) ha demostrado en evidencia una disminución de la tasa de utilización cortical de glucosa de alrededor de un 20%.

### ● FISIOPATOLOGÍA DE LA DISTROFIA MIOTÓNICA EN LA MUJER EMBARAZADA

El mecanismo fisiopatológico seguirá siendo una hipótesis hasta que no se conozca el grado exacto de alteración muscular.

La concentración intra y extracelular del potasio y el potencial de membrana se verán afectados por la progesterona circulante, cuya producción aumenta considerablemente a lo largo del embarazo.

# DISTROFIA MIOTÓNICA CONGÉNITA

**La forma congénita de la DMM plantea un problema fisiopatológico particular.**

**El perfil de la lesión evoca esencialmente una anomalía del crecimiento y de la diferenciación del tejido muscular. En algunos casos de DMC se ha descrito una maduración anormal de otros tejidos: persistencia del blastema renal e hiperplasia de los islotes pancreáticos con nesidioblastosis.**

Desde el punto de vista genético la existencia de la distrofia miotónica congénita (DMC) plantea las siguientes preguntas:

- ¿Por qué los aspectos clínicos de la DMC son tan diferentes de los de la forma adulta?
- ¿Cuál es la relación entre la forma congénita y la forma adulta? ¿Están implicados genes diferentes?
- ¿Cómo se explica la transmisión exclusivamente materna de la forma congénita?

Para P.S. Harper (1989), la respuesta está en el fenómeno de transmisión materna. Está aceptado que la DMC es el resultado de la combinación de dos factores:

- el gen responsable de la forma adulta común;
- un factor materno desconocido, que actúa en la vida intrauterina, podría explicar el cuadro neonatal gravísimo con ausencia de miotonía al nacer. El niño superaría este factor tras su nacimiento sobreviviendo al periodo neonatal, lo que permitiría explicar la mejora del pronóstico vital a pesar de la aparición de la miotonía en la infancia.

Sin embargo, el estudio de gemelos dicigotos, uno afectado y el otro indemne, sugiere que este factor del entorno uterino no parece actuar más que en el feto portador del gen y no en el feto sano.

Se han planteado diversas hipótesis sobre este factor materno:

- un factor inmunológico comparable al de la incompatibilidad Rhesus (RH) o de la miastenia congénita.

- la acción de ciertos metabolitos maternos que afectan al feto por vía transplacentario, como en la fenilcetonuria. Sin embargo, en este caso todos los niños deberían estar afectados.

- se ha eliminado un factor viral que podría afectar al genoma.  
- un factor humoral de naturaleza desconocida: en efecto, cinco días después de la inyección de suero de dos madres de niños con afectación congénita a ratones recién nacidos, se observa un retraso del desarrollo muscular y anomalías histoquímicas idénticas a las que se han observado en niños con DMC.

Esta experiencia sugiere que a partir del momento en el que el factor se ha inyectado directamente, el genotipo del receptor no tiene importancia si las membranas fetales, barreras habituales al paso transplacentario, están indemnes.

- se puede tener en cuenta asimismo la transmisión del ADN mitocondrial, exclusivamente materna. Se conoce la secuencia del genoma mitocondrial, así como la relación de ciertas miopatías con anomalías del ADN mitocondrial. Sin embargo, esto no explica que la mitad de la descendencia esté afectada, ni la débil correlación que existe entre las mujeres de una misma familia en relación con el riesgo del niño afectado.

- un último mecanismo de gran interés es el de la huella genómica, que describe los efectos parentales que resultan de una activación diferencial de partes específicas del genoma, en función de que sean transmitidas por vía materna o paterna.

Se cree que el apoyo de estos fenómenos reside en diferencias de metilación del ADN, lo que está investigado en ratones y propuesto como base de los efectos parentales en las enfermedades genéticas.

Pronto se podrá detectar este efecto diferencial en la región del gen de la DMM, lo que permitirá explicar la transmisión exclusivamente materna de la DMC.

El hecho de que todas las madres afectadas no tengan forzosamente hijos con afectación congénita, así como la coexistencia en una misma fratría de niños afectados precozmente y otros de forma más tardía, muestra que el factor materno no actúa del mismo modo en todos los niños portadores del gen y sugieren un efecto gradual de este factor.

DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

# INVESTIGACIÓN

# INVESTIGACIÓN

## ESTUDIOS EXPERIMENTALES SOBRE LA MIOTONÍA

(Harper, 1989)

- ESTUDIOS EXPERIMENTALES SOBRE LA MIOTONÍA (Harper, 1989)
- ESTUDIOS DE LA POBLACIÓN CANADIENSE DE SAGUENAY-LAC-SAINT-JEAN
- INVESTIGACIÓN GENÉTICA

De entrada, es necesario precisar dos cuestiones:

- en la actualidad está claro que el fenómeno de la miotonía es heterogéneo y que la miotonía de la DMM no tiene que ver con el mismo mecanismo que los modelos experimentales de miotonía (en especial en la cabra miotónica)
- existen muy pocos trabajos sobre la miotonía de la DMM en el hombre.

### ● MODELOS ANIMALES

Se utilizan para el estudio de la miotonía inducida.

Existen diversas anomalías genéticas en los animales, que aportan datos en relación con la anomalía humana de la DMM.

- **Cabra:** amplios estudios fisiológicos; modelo comparable a la miotonía congénita; no hay anomalía distrófica.
- **Ratón:** las alteraciones distróficas parecen, a grandes rasgos, resultar de la denervación; las descargas miotónicas desaparecen con curare.



- **Perro:** se ha descrito miotonía y distrofia en labradores retrievers y una miotonía no progresiva en chow-chows.
- **Caballo:** sólo un ejemplo de miotonía progresiva.

### • Estudios electrofisiológicos

En el hombre los tipos de miotonía (distrofia miotónica de Steinert, miotonía congénita, parálisis periódica y paramiotonía) difieren unos de otros en la manera en que se producen. La identificación de las moléculas implicadas y de los genes responsables, permitirá obtener explicaciones moleculares específicas.

Para la DMM, el déficit molecular parece menos específico y todavía deben realizarse numerosos estudios electrofisiológicos para esclarecer el mecanismo de la miotonía.

Diversos medicamentos pueden inducir una miotonía por disminución de la conducción de cloro en la membrana muscular. Esta disminución puede deberse a diferentes mecanismos bioquímicos. Aunque no existe un modelo de miotonía inducida que sea una réplica exacta de las miotonías clínicas transmitidas, su estudio permite analizar los factores implicados en la miotonía, así como los procesos metabólicos subyacentes.

### • Respuesta al tratamiento de la miotonía

En un primer momento se ha propuesto la quinina y la procainamida que disminuyen clínicamente la miotonía. Experimentalmente, los esteroides suprarrenales y la perfusión de glucosa con insulina reducen igualmente la miotonía. Por el contrario, el curare no tiene efectos y la prostigmina parece agravar la miotonía.

La fenitoína es en la actualidad el agente terapéutico más satisfactorio, por la seguridad de su uso y la ausencia de efecto en la conducción cardíaca. Sin embargo, no se han estudiado en profundidad los mecanismos electrofisiológicos de sus efectos sobre la miotonía.

Hay que destacar la posible relación entre equilibrio hidroelectrico y miotonía. Una discreta miotonía puede asociarse a una deshidratación, a un aumento del hematocrito, de la osmolaridad plasmática y de la natremia, pero sin alteración de la calcemia ni de la kalemia. La administración de potasio no aporta una mejora clara como en la parálisis hipokalémica. Sin embargo, la hipokalemia inducida por la clorotiazida parece que puede mejorar la miotonía, aunque la relación entre estos efectos no parece clara. Esta relación entre estado hidroelectrico y miotonía no está clara. No se descarta que el agravamiento de la miotonía durante el embarazo esté ligada a una retención de agua.

### • Factores asociados a la miotonía

Los defectos de los canales iónicos en la membrana muscular no pueden por sí solos explicar la miotonía. Entran en juego otros factores.

La relación de la miotonía con la percusión directa, su disminución durante la actividad repetida y la aparición de ataques generalizados de miotonía, especialmente en una anestesia general, no están todavía explicados.

Es probable que otros componentes de la membrana, además del sarcolema, como el sistema de los túbulos transversos, estén implicados en la producción miotónica.

Otro mecanismo podría ser una anomalía en el proceso excitación-contracción.

## ● ESTUDIO BIOQUÍMICO

La miotonía procede de una anomalía de estructura y de funcionamiento de la membrana de las células musculares y quizá de otros tejidos, lo que explicaría la generalización de la enfermedad.

Se han constatado déficits enzimáticos de membrana en los pacientes con DMM (Harper, 1989):

- disminución de fosforilación de las proteínas de la membrana de los glóbulos rojos en pacientes con DMM, quizás por un déficit de funcionamiento de las proteínas quinasas. En efecto, existe un déficit de una fracción de glicoproteína responsable de la disminución de la fosforilación, incluso si no constituye más que un 0,3% del total de las proteínas de membrana
- disminución de la actividad adenilciclase en la membrana del sarcolema de pacientes con DMM
- la actividad ATPasa Na-K es normal en las biopsias musculares de los pacientes con DMM. Sin embargo, en estequiometría existe una anomalía de transporte Na-K con disminución de la salida Na en relación con la recaptación de K. Esta anomalía de estructura de la ATPasa podría no afectar a su actividad.

Existen trastornos del transporte de calcio:

- en el músculo: aumento de Ca recaptado en las vesículas sarcoplasmáticas de pacientes con DMM; aumento de la cantidad total de Ca acumulada en las vesículas; disminución del flujo cálcico que sale de las vesículas.
- en los glóbulos rojos miotónicos: aumento del Ca acumulado en los glóbulos rojos con aumento del flujo cálcico, que sugieren modificaciones de la permeabilidad de la membrana más que un déficit real de transporte.

Actualmente estas anomalías no están ligadas a las alteraciones de fosforilación de la membrana, ni a las bases electrofisiológicas de la miotonía.

Apoyan simplemente la existencia de una anomalía de membra-

na generalizada en la DMM. No se han encontrado anomalías evidentes de las propiedades físicas y ultraestructurales de la fluidez membranaria.

En microscopía electrónica, se constatan ciertas anomalías morfológicas de los glóbulos rojos no específicas y demasiado débiles para crear déficits bioquímicos o biofísicos.

El conjunto de los estudios muestra que la composición lipídica de la membrana de los glóbulos rojos en la DMM es esencialmente normal.

La impresión global de los estudios bioquímicos, biofísicos y ultraestructurales en los glóbulos rojos y otras membranas celulares en la DMM es la de variabilidad y ausencia de reproducibilidad.

Esta aproximación no parece ser fructífera en la búsqueda de un déficit primario.

## ● ESTUDIO DE CULTIVOS CELULARES

Los cultivos celulares permiten estudiar el crecimiento y el desarrollo del músculo adulto normal, a la vez con histoquímica y ultraestructura.

Los estudios del músculo con distrofia miotónica no han aportado ningún resultado.

Sin embargo, gracias a las nuevas técnicas moleculares que han permitido localizar el gen de la DMM, se estudiará cómo su producto génico está ligado al desarrollo estructural y funcional del músculo normal y cómo éste está alterado en las distrofias musculares.

# ESTUDIO DE LA POBLACIÓN CANADIENSE DE SAGUENAY-LAC- SAINT-JEAN

**La prevalencia de la enfermedad es anormalmente elevada en esta región del noreste de Quebec, ya que es de 1 por 670 habitantes.**

**Esta región está compuesta por una población homogénea de aproximadamente 300 000 personas, canadienses francófonos blancos y católicos, que proceden de una ola de inmigración a mediados del siglo XVII.**

**Todos los casos analizados en esta región tienen el mismo origen, lo que ilustra de manera clara que todos los fenotipos se pueden observar a partir de una única mutación.**

**En efecto, un estudio realizado en 1990 ha conseguido reconstruir la genealogía de esta población (Mathieu, De Braekeleer, 1990). En esta región se han identificado 746 pacientes que pertenecen a 88 familias. Gracias a una investigación minuciosa se ha podido establecer que todos estos pacientes descienden de una pareja ancestral única común que inmigró a esta región en 1657. El gen de la DMM ha pasado a través de 10 a 14 generaciones entre 1657 y 1990.**

Esta reconstrucción genealógica es un argumento fundamental a favor de la homogeneidad genética de la DMM en esta región de Saguenay-Lac-Saint-Jean.

Los estudios canadienses aportan algunos datos (Veillette, 1989):  
- tasa elevada de solteros, sobre todo entre los hombres, pero de fertilidad normal o incluso elevada en los hombres casados  
- predominio de la transmisión masculina de la enfermedad

- bajo número de individuos afectados en el tercio de la población de más edad
- número elevado de enfermos sin empleo y con bajo nivel educacional.

Sin embargo, según un estudio realizado en 295 pacientes, la evolución de la enfermedad no está en relacionada ni con el sexo del progenitor afectado ni con la edad de inicio de la enfermedad. Tampoco se ha encontrado relación entre el sexo del paciente, el sexo del progenitor afectado y la edad de inicio de la enfermedad (Mathieu 1992).

Lo estudios de genética molecular muestran un haplotipo único APOC2-CKMM-ERCCI prácticamente exclusivo de estas familias canadienses de origen francés, lo que confirma el origen de la enfermedad en una mutación única para toda esta población (Korneluk, Munich, 1990).

Desde 1988, esta población ha sido objeto de una búsqueda sistemática de la enfermedad. Este proyecto realizado en todos los individuos con riesgo se ha llevado a cabo gracias al Quebec Network for Genetic Medicine, bajo la dirección de Claude Laberge.

Desde el punto de vista ético, no se trata de realizar un identificación genética sistemática de esta población, sino tan sólo de hacer frente a un problema epidemiológico de gran envergadura. Únicamente los individuos que lo desean obtienen el resultado de los análisis del ADN. Se han identificado 72 pacientes no portadores, lo que les ha permitido tener una vida afectiva y profesional de la que se creían excluidos. Por el contrario se han encontrado 12 pacientes portadores, 2 de los cuales eran asintomáticos. De un total de 324 pacientes, 259 no han querido conocer el resultado del análisis de ADN. Laberge deduce de este hecho que existe una gran solidaridad entre las familias.

# INVESTIGACIÓN GENÉTICA

## ● DMMY HOMOCIGOSIS

Si se pudiese probar la existencia de un único homocigoto afectado de DMM, tendría una gran importancia para estudiar la función del gen de la DMM.

A lo largo de los diversos estudios, no se ha encontrado la noción de cosanguinidad más que en un familia originaria de Quebec, en la que los dos progenitores afectados (que tenían un ancestro común) tuvieron 4 hijos afectados que viven (uno de los cuales presentaba la forma congénita).

Se están realizando estudios moleculares que buscan un posible individuo homocigoto en esta familia. Desgraciadamente el padre ha muerto, lo que hace que las conclusiones fenotípicas sean menos seguras. Además es posible que ninguno de los niños sea homocigoto.

## ● ESTUDIO EN GEMELOS

Desgraciadamente se tienen pocos datos relativos a gemelos.

El análisis de un par de gemelos monocigotos que presentaban un cuadro clínico diferente, con diferente edad de inicio y gravedad de la enfermedad, sugiere la influencia de un factor ambiental de probable origen materno (Harper, 1989).

El estudio reciente de 2 pares de gemelos monocigotos, en los que la homocigosis se ha confirmado por el estudio del ADN, ha permitido concluir que los factores genéticos son los primeros responsables de la modulación de la expresión del gen de la enfermedad, aunque factores ambientales puedan intervenir (Dubel 1992).

DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

# CRITERIOS / DIAGNÓSTICOS

## DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

**Hasta ahora se habían aplicado un cierto número de criterios clínicos y paraclínicos para establecer el diagnóstico de DMM.**

**En la actualidad, el desarrollo de la genética molecular permite establecer un diagnóstico certero.**

Hasta febrero de 1992, fecha de la localización del gen, el diagnóstico de la DMM se realizaba gracias a:

- un examen clínico (presencia de miotonía)
- una electromiografía
- un examen con lámpara de hendidura.

Además, el establecimiento del diagnóstico se reforzaba por la existencia de otros casos en la familia.

Si, tras los diferentes estudios, el diagnóstico seguía siendo dudoso se recurría a la biopsia muscular y al electrocardiograma para investigar la afectación multisistémica, así como al estudio genético molecular de los marcadores.

Desde la localización del gen de la DMM, se puede realizar un diagnóstico directo de la enfermedad buscando la presencia del gen de la DMM. Gracias a la expansión de las técnicas de biología molecular, el método directo se ha difundido de manera rápida y fiable lo que permite confirmar o no el diagnóstico.

DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

# BIBLIOGRAFÍA

## DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

## BIBLIOGRAFÍA

- 1 • ANDREWS PI, WILSON J. "Relative disease severity in siblings with myotonic dystrophy". Journal of Child Neurology. 1992 Abr;7:161-7.
- 2 • ASLANIDIS C, JANSEN G, AMEMIYA C, SHUTLER G, MAHADEVAN M, TSILFIDIS C, CHEN C, ALLEMAN J, WORMSKAMP NGM, VOOJDIS M, BUXTON JJ, JOHNSON K, SMEETS H, LENNON GG, CARRANO AV, KORNELUK RG, WIERINGA B, DE JONG PJ Cloning of the essential myotonic dystrophy region and mapping of the putative defect. Nature. 1992;355:548-551.
- 3 • BIRD TD, FOLLETT C, GRIEP, E. Cognitive and personality function in myotonic muscular dystrophy. Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry. 1983;46:971-80.
- 4 • BLANLOEILY, ROCHEDREUX A, ARNOULD JF, SOURON R, DIXNEUF B. Complications respiratoires post-opératoires de la myotonie dystrophique (maladie de Steinert). Ann. Fr. Anesth. Réanim. 1984;3:303-5.
- 5 • BOUCHARD J-P. La variabilité du phénotype dans la dystrophie myotonique de Steinert. Can. J. Neurol. Sci. 1989;16:93-98.
- 6 • BOSMA JF, BRODIE DR. Cineradiographic demonstration of pharyngeal area myotonia in myotonic dystrophy patients. Radiology. 1969 En;92:104-9.
- 7 • BROOK JD, MCCURRACH ME, HARLEY HG, BUCKLER AJ, CHURCH D, ABURATANI H, HUNTER K, STANTON VP, THIRION JP, HUDSON T, SOHN R, ZEMELMAN B, SNELL RG, RUNDLE SA, CROW S, DAVIES J, SHELBOURNE P, BUXTON J, JONES C, JUVONEN V, JOHNSON K, HARPER PS, SHAW DJ, HOUSMAN DE. Molecular basis of Myotonic Dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3'

end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell*. 1992;68:799-808.

• 8 • BROUGHTON R, STUSS D, KATES M, ROBERTS J, DUNHAM W. Neuropsychological deficits and sleep in myotonic dystrophy. *Can. J. Neurol. Sci.* 1991;17:410-5.

• 9 • BRUNNER HG, SPAANS F, SMEETS HJM, COERWINKEL-DRIESSEN M, HULSEBOST, WIERINGA B, ROPERS HH. Genetic linkage with chromosome 19 but not with chromosome 17 in a family with myotonic dystrophy associated with hereditary motor and sensory neuropathy. *Neurology*. 1991;41:8-4.

• 10 • BUXTON J, SHELBOURNE P, DAVIES J, JONES C, VAN TONGEREN T, ASLANIDIS C, DE JONG P, JANSEN G, ANVRET M, RILEY B, WILLIAMSON R, JOHNSON K. Detection of an unstable fragment of DNA specific to individuals with myotonic dystrophy. *Nature*. 1992;355:547-8.

• 11 • CAMBIER J, MASSON M, DEHEN H. *Abrégé de Neurologie*. 5<sup>e</sup> ed. Masson; 1985.

• 12 • CASKEY CT, PIZZUTI A, FU YH, FENWICK RG, NELSON DL. Triplet repeat mutations in human disease. *Science*. 1992;256:784-9.

• 13 • CENSORI B, DANNI M, DEL PESCE M, POVINCIALI L. Neuropsychological profile in myotonic dystrophy. *Journal of Neurology*. 1990;237:251-256.

• 14 • COSI V, BERGAMASCHI R, VERSINO M, CALLIECO R, SANDRINI G, RUIZ L. Multimodal evoked potentials in myotonic dystrophy. *Neurophysiol Clin*. 1992 Mar;22(1):41-50.

• 15 • DUBEL JR., ARMSTRONG RM., PERRYMAN MB., EPSTEIN HF., ASHIZAWA T. Phenotypic expression of the myotonic dystrophy gene in monozygotic twins. *Neurology*. 1992;42:1815-7.

• 16 • DUQUENNE M, ORTEGA F, GUÉRIN V, BRICHET B, WERYHA G, KLEIN M, LECLERE J, WEBER W, HARTEMANN P. *Maladie de Steinert et endocrinopathies*. *Ann. Med. Int.* 1991;148 (8):609-18.

• 17 • DUVENECK MJ, PORTWOOD MM, WICKS JJ, LIEBERMAN JS. Depression in Myotonic Muscular Dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil. Dic.* 1986; 67:875-877.

• 18 • ECKARDT VF, NIX W. The anal sphincter in patients with Myotonic Muscular Dystrophy. *Gastro-Enterology*. 1991;100:424-30.

• 19 • ENGVALL M, KILIARIDIS S, MEJERSJO C. Dental needs of patients with myotonic dystrophy. *Swed Dent. J.* 1991;15(4):171-8.

• 20 • FIORELLI M, DUBOC D, PAPPATA S, TRAN-DIHN S, EYMARD B, FARDEAU M. Intracranial arachnoid cysts in myotonic dystrophy. *Neuroradiology*. 1991;33(3):258-9.

• 21 • FIORELLI M, DUBOC D, MAZOYER BM, BLIN J, EYMARD B, FARDEAU M, SAMSON Y. Decreased cerebral glucose utilization in myotonic dystrophy. *Neurology*. 1992;42(1):91-4.

• 22 • FITTING JW, LEUENBERGER P. Procainamide for dyspnea in myotonic dystrophy. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:1442-5.

• 23 • FORSBERG H, OLOFSSON BO, ERIKSSON A, ANDERSSON S. Cardiac involvement in congenital myotonic dystrophy. *Br Heart J*. 1990;63:119-121.

• 24 • FRAGOLA PV, AUTORE C, MAGNI G, ANTONINI G, PICELLI A, CANNATA D. The natural course of cardiac conduction disturbances in myotonic dystrophy. *Cardiology*. 1991;79:93-98.

• 25 • FREYCHET L. *Maladies neuromusculaires et atteinte cardiaque*. Tesis doctoral en Medicina, Université Paris V, Facultad Cochin, 1990.

• 26 • FREIDMAN RD, JOE J, BODAK-G LZ. Myotonic dystrophy: report of a case. *Oral Surg*. 1980 Sept:229-232.

• 27 • GAUDICHE O, MEISTELMAN C. Anesthésie du myopathe. *Encycl. Méd. Chir., Anesthésie-Réanimation* 36657 D10, 10-1990, 6 p.

• 28 • GILGENKRANTZ S. Conseil génétique et diagnostic prénatal. *Réadaptation*. 1990;374:22-26.

• 29 • GOODSHIP J, GIBSON DE, BURN J, HONEYMAN J, CUBEY RB, SCHOFIELD I. Genetic risks for children of women with myotonic dystrophy. *Am. J. Hum. Genet.* 1992;50:1340-1.

• 30 • GOSPAVIC JJ, KUJACIC VG, KUJACIC MA, SIMIN ND, BUGARSKI-PROKOPLJEVIC CV. Echocardiographic assessment of left ventricular function in myotonic dystrophy. *Acta Cardiologica Il.* 1990;1:35-44.

• 31 • GRANIER F, GIRARD M, SCHMITT L, ARNALALCARAS F, ESCANDE M. Manifestations psychiatriques de la maladie de Steinert. *Société médico-psychologique*. 1986 Abr:504-514.

• 32 • GRIGGS RC, WOOD DS. Criteria for establishing the validity of genetic recombination in Myotonic Dystrophy. *Neurology*. 1989;39:420-421.

• 33 • HARLEY HG, BROOK JD, RUNDLE SA, CROW S, REARDON W, BUCKLER AJ, HARPER PS, HOUSMAN DE, SHAW DJ. Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy. *Nature*. 1992;355:545-546.

• 34 • HARLEY HG, RUNDLE SA, REARDON W, MYRING 82 J, CROW S, BROOK JD, HARPER PS, SHAW DJ. Unstable DNA sequence in Myotonic Dystrophy. *Lancet*. 1992;339:1125-8. trophy. *Neurology*. 1992;42(1):91-4.

• 35 • HARPER PS. *Myotonic Dystrophy*, 2<sup>a</sup> ed. WB Saunders Company; 1989.

• 36 • HARPER PS, HARLEY HG, REARDON W, SHAW DJ. Anticipation in myotonic dystrophy: new light on an old problem. *Am J. Hum. Genet.* 1992;51:10-6.

• 37 • den HEIGER JC, van DIJK JG, BOS JE, WINTZEN AR. Assessment of autonomic function in myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1991;54 (6):531-4.

• 38 • HÖWELER CJ, BUSCH HFM, GERAEDTS JPM, NIER-



- MEIJER MF, STAAL A. Anticipation in myotonic dystrophy : fact or fiction ?. *Brain*. 1989;112:779-797.
- 39 • HUBER SJ, KISSEL JT, SHUTTLEWORTH EC, CHAKRES DW, CLAPP LE, BROGAN MA. Magnetic resonance imaging and clinical correlates of intellectual impairment in Myotonic Dystrophy. *Arch Neurol*. 1989 May;46:536-540.
  - 40 • HURET MC. Questionnaire sur la maladie de Steinert. Enquête réalisée auprès de 200 malades, AFM, 1990-1991.
  - 41 • KAPLAN JC, DELPECH M. Biologie moléculaire et médecine. Flammarion: Paris; 1989.
  - 42 • KOCH MC, GRIMM T, HARLEY HG, HARPER PS. Genetic risks for children of women with myotonic dystrophy. *Am. J. Hum. Genet*. 1991;48:1084-91.
  - 43 • de KONINCK X, FIASSE R, JONARD Ph, DEMELENNE J, PRINGOT J, DIVE CH. Les manifestations digestives dans la maladie de Steinert. *Acta Gastro-Enterologica Belgica*. 1990; 53: 3-15.
  - 44 • LABERGE CM. Ethics of a genetic program for myotonic dystrophy. *Am. J. Hum. Genet*. 1991;48:1204-6.
  - 45 • LAVEDAN C, HOFMANN H, SHELBOURNE P, DUROS C, SAVOY D, JOHNSON K, JUNIEN C. Prenatal diagnosis of myotonic dystrophy using closely linked flanking markers. *J. Med Genet*. 1991;28 (2):89- 91.
  - 46 • LAVEDAN C. La dystrophie myotonique de Steinert: Étude moléculaire, analyse génétique, et diagnostic. Tesis doctoral Ciencias, Université de Paris, 1992.
  - 47 • LENMAN JAR, RITCHIE AE, in: *Electromyographie clinique*. Masson; 1985.
  - 48 • LIANDRAT S, VEYRAT A, BELLEMIN JP, BOUBEE M, CONVERT G. Anomalies cardiaques dans la maladie de Steinert. *Ann. Card. Angéiol*. 1990;39 (8):471- 477.
  - 49 • LIENHART A. Anesthésie des myotonies. *Ann. Fr. Anesth. Réanim*. 1989; 8:469-484.
  - 50 • LOSPIED C. Handicapés, quels sont vos droits? Loi d'orientation du 30 juin 1975 et vie sociale. 4<sup>a</sup> ed. Lavauzelle; 1990.
  - 51 • LUCAS JC. Guide Néret pour les handicapés 1991. 17<sup>e</sup> ed. Lamarre; 1991.
  - 52 • LUNDERVOLD A, REFSUM S, JACOBSEN W. The EEG in dystrophia myotonica. *Europ. Neurol*. 1969;2:279-284.
  - 53 • MAHADEVAN M, TSILFIDIS C, SABOURIN L, SHUTLER G, AMEMIYA C, JANSEN G, NEVILLE C, NARANG M, BARCELO J, O'HOY K, LEBLOND S, EARLEMACDONALD J, DE JONG PJ, WIERINGA B, KORNELUK RG. Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science*. 1992;255:1253-1255.
  - 54 • MATHIEU J, DE BRAEKELEER M, PREVOST C. Genealogical reconstruction of myotonic dystrophy in the Saguenay-Lac-Saint-Jean area (Quebec, Canada). *Neurology*. 1990;40:839-842.
  - 55 • MATHIEU J, DE BRAEKELEER M, PRÉVOST C, BOILY C. Myotonic dystrophy : clinical assesment of muscular disability in an isolated population with presumed homogenous mutation. *Neurology*. 1992 En;42(1):203-8.
  - 56 • MOORE JK, MOORE AP. Post-operative complications of dystrophia myotonica. *Anesthesia*. 1987;42:529-533.
  - 57 • MOREL J, GENTON P, DOUSSET B, MOREL O, THOMAS JL, LECLERE J, HARTEMANN P. La fonction gonadique dans la maladie de Steinert. *Rev. Franç. Endocrinol. Clin*. 1985;26(3):219-228.
  - 58 • Myélopathies, neuropathies et myopathies, acquisitions récentes : Actualités neuromusculaires. Expansion Scientifique Française; 1988.
  - 59 • OLOFSSON BO, FORSBERG H, ANDERSSON S, BJERLE P, HENRIKSSON A, WEDIN I. Electrocardiographic findings in myotonic dystrophy. *Br. Heart J*. 1988;59:47-52.
  - 60 • PARIS G, LAFRAMBOISE R, BOUCHARD J-P. La mère et l'enfant atteints de dystrophie myotonique de Steinert. *Can. J. Neurol. Sci*. 1989;16:104-108.
  - 61 • PERINI GI, COLOMBO G, ARMANI M, PELLEGRINI A, ERMANI M, MIOTTI M, ANGELINI C. Intellectual impairment and cognitive evoked potentials in myotonic dystrophy. *J. of Nervous and Mental Disease*. 1989;177(12):750-4.
  - 62 • PERRON M, VEILLETTE S, MATHIEU J. La dystrophie myotonique : caractéristiques socioéconomiques et résidentielles des malades. *Can. J. Neurol. Sci*. 1989;16:109-113.
  - 63 • PERRON M, VEILLETTE S, DESBIENS F, MATHIEU J. Comportements socio-démographiques des individus atteints de dystrophie myotonique. *Cahier Québécois de démographie*. 1986 Abr;15(1):76- 110.
  - 64 • PORTWOOD MM, WICKS JJ, LIEBERMAN JS, FOWLER WM. Psychometric Evaluation in Myotonic Muscular Dystrophy. *Arch Phys Med Rehabil*. 84 Sept;65:533-536.
  - 65 • RAGGAZONI A, PINTO F, TAIUTI R, SILVERI MC. Myotonic dystrophy: an electrophysiological study of cognitive deficits. *Can J Neurol Sci*. 1991 Aug;18(3):300-6.
  - 66 • RENAUD JP, DESNUELLE C, SCHMID-ANTOMARCHI H, HUGUES M, SERRATRICE G, LAZDUNSKI M. Expression of apamin receptor in muscles of patients with myotonic dystrophy. *Nature*. 1986;319:678- 680.
  - 67 • RENAULT F, FEDIDA A. Les signes électromyographiques précoces de la dystrophie myotonique congénitale. Étude de dix cas. *Neurophysiol Clin*. 1991;21:201-11.
  - 68 • RODRIGUEZ JR, CASTILLO J, LEIRA R, PARDO J, LEMA M, NOYA M. Bone anomalies in myotonic dystrophy. *Acta Neurol Scand*. 1991 Jun;83(6):360-3.
  - 69 • ROSMAN NP, KAKULAS BYRON A. Mental deficiency associated with muscular dystrophy, a neuropathological study. *Brain*. 1966;89:769-791.
  - 70 • ROUSSELOT JP, MARTINET M, CHARLIN A. Les aspects psychiatriques de la maladie de Steinert à début néona-

tal chez l'enfant. Société médicopsychologique. Communication du 21-06-1976:256- 269.

• 71 • SAMSON F, TOMÉ FMS, FARDEAU M. Dystrophie myotonique de Steinert. EMC. 1990;17178 B10:10-90.

• 72 • SCHOOL JS, HUGHEY MJ, HIRSCHMANN RA. Myotonic muscular dystrophy associated with ritodrine vocolysis. Am J. Obstet Gynecol. 1985;151:83-86.

• 73 • SERRATRICE G, GASTAUT JL, PELLISSIER JF, POUGET J, DESNUELLE C, CROS D. Dystrophie myotonique de Steinert. In: Maladies Musculaires. Masson; 1982.

• 74 • SHELBOURNE P, WINQVIST R, KUNERT E, DAVIES J, LEISTI J, THIELE H, BACHMANN H, BUXTON J, WILLIAMSON B, JOHNSON K. Unstable DNA may be responsible for the incomplete penetrance of the myotonic dystrophy phenotype. Hum Mol Gen. 1992 Ag;1(7):467-73.

• 75 • SINFORIANI E, SANDRINI G, MARTELLI A, MAURI M, UGETTI C, BONO G, NAPPI G. Cognitive and neuroradiological findings in myotonic dystrophy. Funct. Neurol. 1991;6:377-84.

• 76 • SPEER MC, PERICAK-VANCE MA, YAMAOKA L, HUNG WY, ASHLEY A, STAJICH JM, ROSES AD. Presymptomatic and prenatal diagnosis in myotonic dystrophy by genetic linkage studies. Neurology. 1990;40:671-676.

• 77 • STUSS DT, KATES MH, POIRIER CA, HYLTON D, HUMPHREYS P, KEENE D, LAFLECHE G. Evaluation of information processing-speed and neuropsychological functioning in patients with myotonic dystrophy. J. Clin. Exper Neuropsychology. 1987;9(2):131-46.

• 78 • SUZUMURA A, YAMADA H, MATSUKOYA Y, SOBUE I. Immunoglobulin abnormalities in patients with myotonic dystrophy. Acta Neurol Scand. 1986;74:132-139.

• 79 • TAKASE S, OKITA N, SAKUMA H, MOCHIKUZI H, OHARA Y, MIZUNO Y, SATO T, HANEW K. Endocrinological abnormalities in myotonic dystrophy : consecutive studies of eight tolerance tests in 26 patients. Tohoku J. exp Med. 1987;153:355-374.

• 80 • TENDAN R, MOHIRE MD, DORWART RH. Intracranial arteriovenous malformations in two brothers with myotonic dystrophy. Clin Neurol Neurosurg. 1991;93(2):143-7.

• 81 • TOUZET C, DUMAS P, FREIDEL M, CROS P, ROCHE M. Incidences stomatologiques de la maladie de Steinert, à propos d'une observation. Rev. Stomatol. Chir. maxillo-fac. 1984;85,1:28-33.

• 82 • TROCQUE F, CORVAISIER F. Dystrophie myotonique (maladie de Steinert) néonatale, étude clinique, diagnostic anténatal. Tesis doctoral en Medicina. Université de Caen; 1990.

• 83 • VAN DER MERCHÉ FGA, BOOGAARD JM, VAN DEN BERG B. Treatment of hypersomnolence in myotonic dystrophy with a CNS stimulant. Muscle and Nerve. 1986 May;9:341-4.

• 84 • VEILLETES M. La dystrophie myotonique : statut marital, fertilité et transmission du gène. Can. J. Neurol. Sci. 1989;16:114-118.

• 85 • VEILLETTE S, PERRON M, MATTHIEU J. La dystrophie myotonique : nuptialité, fécondité et transmission du gène. Can J. Neurol. Sci. 1989;16:114-118.

• 86 • VERHAGEN WIM, TER BRUGGEN JP, HUYGEN PLM. Oculomotor, auditory, and vestibular responses in myotonic dystrophy. Arch Neurol. 1992;49:954- 960.

• 87 • WOODWARD JB, HEATON RK, SIMON DB, RINGEL SP. Neuropsychological findings in Myotonic Dystrophy. Journal of Clinical Neuropsychology. 1982;4(4 ):335-342.

• 88 • WRIGHT RB, GLANTZ RH, BUTCHER JB. Hearing loss in Myotonic Dystrophy. Ann. Neurol. 1988;23:202-203.

• 89 • YOSHIDA M M, KRISHNAMURTHY S, WATTCHOW D A, FURNESS JB, SCHUFFLER M D. Megacolon in Myotonic Dystrophy caused by a degenerative neuropathy of the myenteric plexus. Gastroenterology. 1988;95:820-7.

• 90 • ZUCCA MR, MARTINETTI M, OTTOLINI A, LANZI G, TARTARA A. Hypersomnia in dystrophia myotonica: a neurophysiological and immunogenetic study. Acta Neurol Scand. 1991;84:498-502.

DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

# SIGLAS

## DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

## SIGLAS

## ● SIGLAS

BM: biopsia muscular  
 CMT: enfermedad de Charcot-Marie-Tooth  
 CTG.: citosina, timina, guanina  
 DMC: distrofia miotónica congénita  
 DMD: distrofia muscular de Duchenne  
 DMM: distrofia muscular miotónica  
 ECG: electrocardiograma  
 E.F.R. : exploration fonctionnelle respiratoire  
 EMG: electromiograma, electromiografía  
 ERG: electrorretinograma  
 FO: fondo de ojo  
 IgA, IgG, IgM: inmunoglobulina A, G, M  
 LH: lámpara de hendidura  
 MMPI: Minnesota Multiphasic Personality Inventory  
 MTPK: miotonina proteína quinasa  
 ORL: otorrinolaringología  
 PEV: potenciales evocados visuales  
 RP: radiografía pulmonar  
 SNA: sistema nervioso autónomo  
 WAIS: Wechsler Adult Intelligence Scale

DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

# DIRECCIONES / ÚTILES

**LISTADO DE LAS DIRECCIONES DE ASEM EN ESPAÑA****ASEM CENTRAL**

Gran Vía de Les Corts Catalanes, 562 pral. 2ª - 08011 Barcelona  
 Tel.: 93 451 65 44 - Fax: 93 451 69 04

**asem15@suport.org**      **www.asem-esp.org**

**ASEM GRANADA**

Aptdo. 963 - 18080 Granada  
 Tel.: 958 28 96 47

**Asemgranada@mixmail.com**

**ASEM ASTURIAS**

Aptdo. 8090 - 33210 Gijón  
 Sede: Avda. Gaspar García Laviana/esq. c/Severo Ochoa, Bl.40 bajo - 33210 Gijón  
 Tel.: 98 516 56 71

**ASEM CANTABRIA**

COCEMFE. c/ Gutiérrez Solana, 7 - 39011 Santander  
 Tel.: 942 32 38 56 Fax: 942 32 36 09

**ropole30@hotmail.com**

**ASEM CASTILLA Y LEÓN**

FAMOSA. Pl. San Vicente, 6 - 37007 Salamanca  
 Tel.: 923 58 18 50

**ASEM CATALUNYA**

c/ Cuba, 2 - 08030 Barcelona  
 Tel.: 93 274 49 83 Fax: 93 274 13 92

**asemcatalunya@terra.es**      **www.asemcatalunya.com**

**ASEM GALICIA**

C/ Párroco José Otero, 6 bajo - 36206 Vigo - Aptdo. 116 - 36200 Vigo (PO)  
 Tel. y Fax: 986 37 80 01

**asemga@teleline.es**

**ASEM MADRID**

C/ entre Arroyos, nº 29, local 3 - 28030 Madrid  
 Tel.: 91 361 38 95 Fax: 91 725 24 84

**asem\_madrid@hotmail.com**

**ASEM VALENCIA**

Avda. Barón de Carcer, nº 48, Piso 8º, Despacho F - 46001 Valencia  
 Tel.: 963 94 28 86

**asemCV@iespana.es**