



**Universidad**  
Zaragoza

# Trabajo Fin de Grado

**ENFERMEDAD DE STEINERT:**

**Distrofia Miotónica tipo 1**

---

**Myotonic Dystrophy type 1**

**AUTORA: Laura Horna Cañete**

**DIRECTOR: Prof. Feliciano J. Ramos Fuentes**

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física.

Universidad de Zaragoza

Curso 2016-2017

# ÍNDICE

1. RESUMEN/ABSTRACT.....	3
2. INTRODUCCIÓN.....	4
3. CASO CLÍNICO.....	6
4. ENFERMEDAD DE STEINERT (DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1)	
4.1 ETIOLOGÍA, HERENCIA Y CONSEJO GENÉTICO.....	11
4.2 VARIABILIDAD FENOTÍPICA.....	15
4.3 CLÍNICA.....	16
4.4 DIAGNÓSTICO.....	23
4.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	27
4.6 TRATAMIENTO.....	29
4.7 PREVENCIÓN COMPLICACIONES.....	31
4.8 SEGUIMIENTO DURANTE EL EMBARAZO.....	31
4.9 SEGUIMIENTO.....	32
4.10 PRONÓSTICO.....	32
5. COMENTARIOS FINALES.....	33
6. GLOSARIO.....	34
7. ANEXO.....	35
8. BIBLIOGRAFÍA.....	35

## 1. RESUMEN

La Distrofia Miotónica tipo 1 es una enfermedad hereditaria (autosómica dominante), causada por la expansión de una secuencia inestable de CTGs en el gen *DMPK* (19q13). Es una enfermedad multisistémica que afecta sobre todo al músculo esquelético y al liso pero también puede haber afectación a nivel ocular, cardíaco, endocrino, respiratorio y de sistema nervioso central, entre otros. Lo más característico es la debilidad muscular distal, la miotonía y la debilidad de los músculos faciales. Los hallazgos clínicos permiten diferenciar tres fenotipos: leve, clásico y congénito (de menor a mayor gravedad). Se ha descrito el fenómeno de anticipación por el cual la severidad de los síntomas es mayor y la edad de debut es más precoz en generaciones sucesivas.

El diagnóstico inicialmente se establece por la sospecha clínica en individuos que presentan debilidad muscular y se confirma a partir de test de genética molecular (capaces de identificar a casi el 100% de los individuos afectados). Se considera patológico presentar más de 34 repeticiones del triplete CTG.

El factor pronóstico más importante es la edad de debut de la enfermedad. Se ha demostrado que tanto la edad de debut como la severidad de los síntomas están relacionados con el número de repeticiones del triplete CTG. De esta manera, la forma congénita (>1.000 repeticiones) es la que presenta un debut más precoz (0-10 años), síntomas más severos y una menor esperanza de vida (45 años). Las principales causas de muerte son: el fracaso de la función respiratoria, las enfermedades cardiovasculares, la muerte súbita y las neoplasias.

Actualmente, no existe un tratamiento específico ni curativo de la enfermedad. Los objetivos terapéuticos son conseguir un manejo adecuado de los síntomas, una mayor independencia del afectado, una disminución de las complicaciones y conseguir la mejor calidad de vida posible.

Palabras clave: Distrofia Miotónica tipo 1, Enfermedad de Steinert, gen *DMPK*, CTG, 19q13.

## **ABSTRACT**

Myotonic Dystrophy type 1 is inherited in an autosomal dominant manner and it is caused by the expansion of a CTG unstable repeat in the non-coding region of the *DMPK* gene (19q13). Steinert's disease is a multisystem disorder that affects not only skeletal and smooth muscle but also the eye, heart, endocrine system, respiratory system and central nervous system. Distal muscle weakness, myotonia and weakness of the facial muscles are the most characteristic findings in this disease. Clinical findings allow for the distinction of three phenotypes: mild, classic and congenital (from mild to severe). The phenomenon of anticipation has been associated with this disease and it consists in an increasing disease severity and a decreasing age of onset in successive generations.

Diagnosis is suspected in individuals with distal muscle weakness and is confirmed by molecular genetic testing (identification rate near 100% of affected individuals). A CTG repeat length of >34 is considered pathological.

Age of onset is the most important prognostic factor of DM1. CTG repeat length is associated with the age of onset and the severity of the symptoms. Therefore, the congenital form of the disease (>1.000 CTG repeats) is the one that presents with the earliest onset (0-10 years), the most severe symptoms and the lowest life expectancy (45 years). The main causes of death are: respiratory failure, cardiovascular disease, sudden death and cancer.

Nowadays, there is no specific or curative treatment. The main therapeutic goals are to provide symptomatic relief, to make these patients more independent, to reduce the number of complications and to help them achieve the best possible quality of life.

Keywords: Myotonic Dystrophy type 1, Steinert's disease, *DMPK* gene, CTG, 19q13.

## 2. INTRODUCCIÓN

La Enfermedad de Steinert, también conocida como Distrofia Miotónica tipo 1, es una enfermedad multisistémica de herencia autosómica dominante y penetrancia incompleta, causada por la expansión de un triplete de nucleótidos inestables (CTG) en el gen *DMPK* (que codifica una serina-treonina protein-kinasa) localizado en el cromosoma 19q13. La población sana tiene entre 5 y 30 repeticiones de CTG. Entre 35 y 49, se da una situación de premutación en la que no hay síntomas y la esperanza de vida no se afecta. En el caso de los pacientes con Enfermedad de Steinert encontramos más de 50 repeticiones CTG.<sup>1</sup>

Es la distrofia muscular más frecuente en el adulto, con una prevalencia de 1:100.000 habitantes en Japón, 1:10.000 en Islandia y 3-15:100.000 en Europa <sup>(2)</sup>. Fue descrita por primera vez por Steinert en 1909 quien la consideró una variante de la miotonía congénita. Posteriormente, ese mismo año *Ballén y Bibb* la consideraron una entidad única.<sup>1</sup>

El descubrimiento en 1992 de la mutación responsable demostraba la existencia de una tercera enfermedad por la expansión anormal de tripletes de nucleótidos en un gen (tras la identificación inicial del Síndrome X Frágil y posteriormente de la Amiotrofia Bulboespinal o Enfermedad de Kennedy). Nueve años más tarde se descubrió que la Distrofia Miotónica tipo 2 también tenía esta base etiológica. Actualmente se conocen más de 25 enfermedades.<sup>3</sup> (*Anexo 1*)

La Distrofia Miotónica tipo 1 es una de las enfermedades hereditarias con presentación clínica más variable ya que su fenotipo varía desde adultos completamente asintomáticos hasta neonatos con afección congénita muy grave.<sup>4</sup>

Es una enfermedad que presenta el denominado “fenómeno de anticipación” que consiste en que en las sucesivas generaciones se van acumulando un mayor número de repeticiones dando lugar a manifestaciones clínicas más intensas y precoces. También se ha descrito algún caso esporádico.<sup>1</sup>

Se trata de una enfermedad multisistémica que afecta de forma predominante al músculo esquelético y que progresa lentamente. Lo más característico es la miotonía,

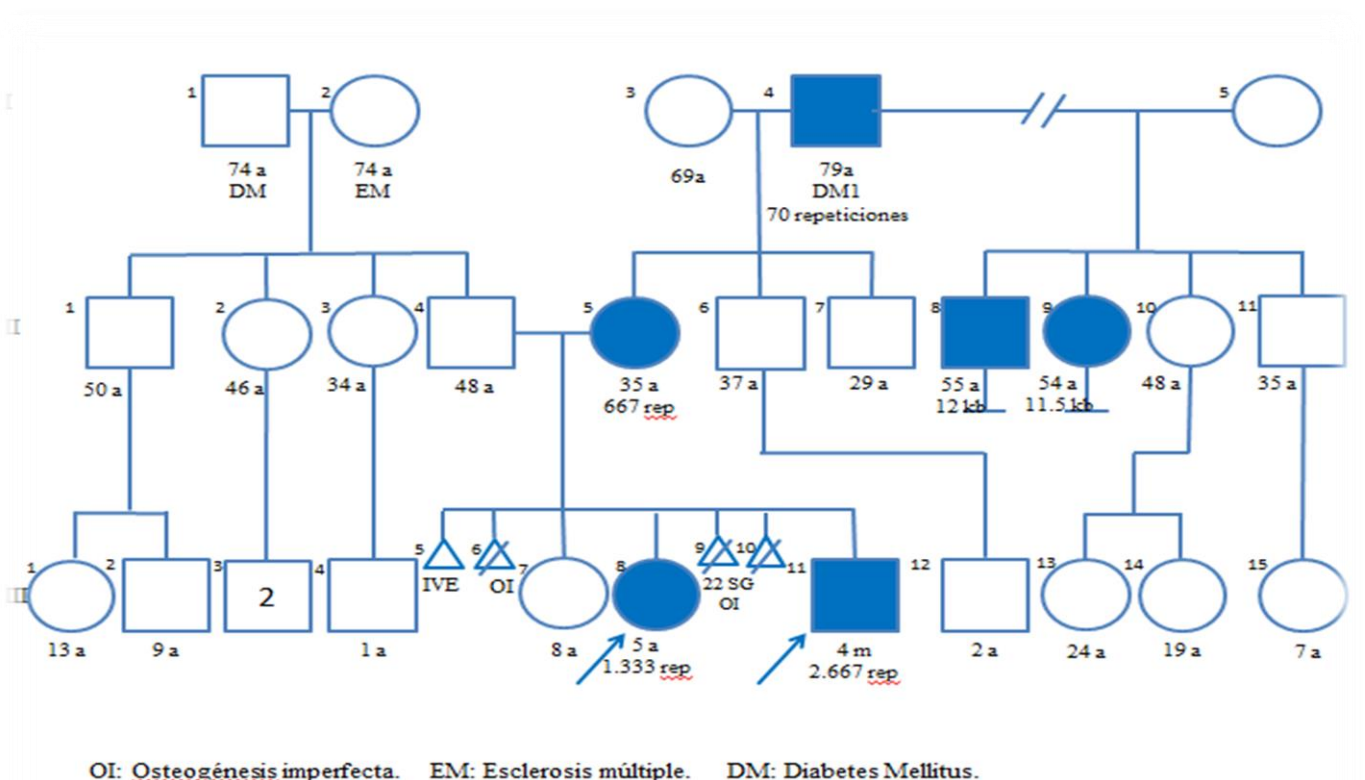
la atrofia, la debilidad muscular distal, ptosis palpebral y debilidad de los músculos faciales.<sup>1</sup>

Se han descrito tres fenotipos diferentes:<sup>2</sup>

- **LEVE:** esta forma se caracteriza por la presencia de cataratas e hipotonía leve (capacidad contráctil conservada), llevan una vida completamente normal y la esperanza de vida está conservada. Está muy infradiagnosticada.
- **CLÁSICA:** esta forma debuta en la edad infantil o la adolescencia. Se caracteriza por debilidad muscular, miotonía, cataratas, escasez del pelo frontal, disartria, retraso escolar y, a menudo, arritmias y miocardiopatías. La esperanza de vida podría encontrarse algo acortada respecto a la población sana.
- **CONGÉNITA:** se produce por transmisión materna. Presentan hipotonía severa generalizada ya en el momento del nacimiento, ptosis, pies cavos, insuficiencia respiratoria, retraso psicomotor y una menor esperanza de vida, con alta mortalidad en edades tempranas.

En la actualidad no existe un tratamiento específico curativo.

### 3. CASO CLÍNICO



Para la elaboración de este trabajo se ha tomado como referencia una familia con seis casos identificados de enfermedad de Steinert, pudiendo observar las tres formas clínicas distintas de la misma.

### **3.1 PROBANDO**

**Motivo de consulta:** Lactante de 2 años y 11 meses en seguimiento en Neuropediatría por retraso psicomotor, pies zambos, hiperlaxitud e hipotonía.

#### **Antecedentes personales:**

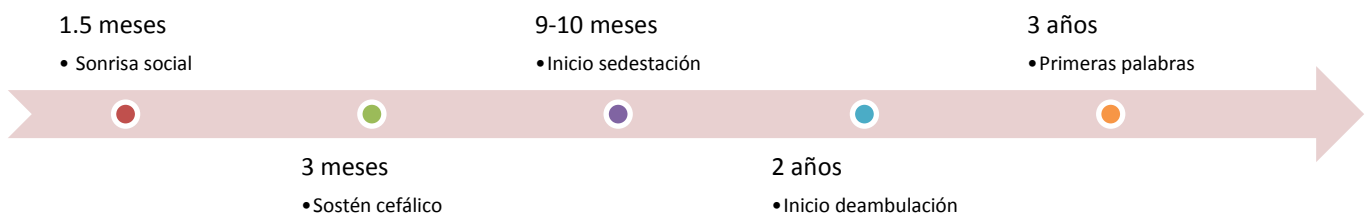
##### ▪ **Antecedentes obstétricos:**

- Embarazo controlado.
- Cesárea por no progresión a las 38 semanas de gestación.
- Líquido teñido.
- Test Apgar: 9/10.
- Peso: 3.200 g (P50). Longitud: 51 cm (P85). Perímetro cefálico: 35.5 cm (P92).

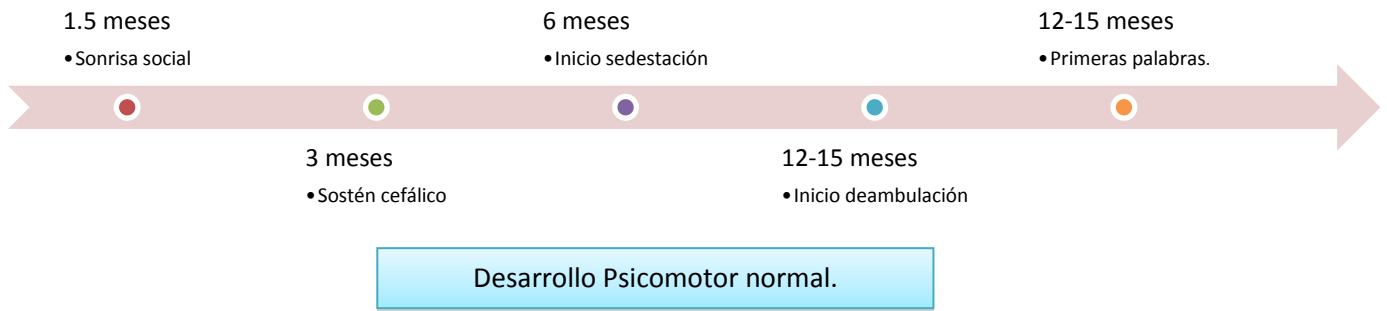
##### ▪ **Antecedentes postnatales:**

#### **Desarrollo psicomotor:**

- Sostén cefálico (3 meses) y sonrisa social (1.5 meses): normales.
- Inicio tardío de la sedestación a los 9-10 meses (N: 6 meses).
- Inicio tardío de la deambulaci3n a los 24 m (N: 12-15 meses) con aumento de la base de sustentaci3n.
- Emiti3 sus primeras palabras a los 2-3 a3os con retraso respecto a la normalidad (12-15 meses).



Desarrollo Psicomotor en la paciente.



En el contexto de este retraso psicomotor se le deriv3 a la consulta de Atenci3n temprana, recibió rehabilitaci3n desde los 3 meses. Posteriormente, fue a la guardería, donde mejor3 mucho su psicomotricidad y sociabilidad. M3s tarde, ha sido escolarizada en un centro de Educaci3n Especial con fisioterapia y logopedia. En estos ańos se ha apreciado una buena evoluci3n relacion3ndose mejor con sus compańeros aunque con aprendizaje lento.

**Exploraci3n f3sica por aparatos:** fenot3picamente presenta una facies triangular, arm3nica, proporcionada, con la frente abombada, sinofridia (implantaci3n continua y anormal de las cejas), ojos hundidos, puente nasal alto; nariz corta, respingona y alas nasales antevertidas, paladar alto, malposici3n dentaria, microrretrognatia y cuello normal.

En las manos, presenta sindactilia (fusi3n cong3nita) del 2º y 3º dedo bilateral y clinobraquidactilia del 5º dedo de ambas manos (5º dedo corto en proporci3n con el resto de dedos de la mano y desviado hacia el anular).

Se observa t3rax plano y excavado, as3 como hirsutismo en espalda y brazos.

En las EEII al nacimiento ten3a pies zambos y, desde entonces, est3 en seguimiento por traumatolog3a. Llev3 escayola los primeros d3as, que fue sustituida por f3rulas en ambos pies y que mantiene en la actualidad. Se han corregido los pies zambos y el arco del pie es totalmente normal. Adem3s, destaca una marcada hiperlaxitud articular. Por otro lado, presenta hipoton3a generalizada con ROTS normales.

En la auscultaci3n card3aca se detect3 soplo sist3lico II-III/VI en seguimiento por Cardiolog3a pedi3trica con controles normales desde el inicio.



Además, se le realizan exploraciones oftalmológicas periódicas con agudeza visual 10/10 y 10/10, visión estereoscópica normal, ausencia de catarata y fondo de ojo dentro de la normalidad.

Cabe destacar que no ha tenido enfermedades importantes y sólo ha sido ingresada en una ocasión para la realización de una RMN cerebral, en el contexto del estudio de su retraso psicomotor. Dicha RMN demuestra la existencia de una laguna hiperintensa, paraventricular izquierda, temporo-parietal sin otras anomalías destacables.

Al diagnosticar a su madre de Enfermedad de Steinert, y ante las manifestaciones clínicas que presentaba se le realizó estudio genético de la enfermedad. El análisis directo mediante PCR y TP-PCR demostró la presencia de un alelo de unas 12 +/- 1 repeticiones de CTGs y un segundo alelo expandido de >200 copias. Posteriormente, para conocer el número exacto de repeticiones se lleva a cabo el análisis de Southern Blot con el resultado de **1.333 repeticiones del trinucleótido CTG**. Así, se le diagnostica de Enfermedad de Steinert clásica.

### **3.2 HERMANO**

**Motivo de consulta:** neonato con sospecha de enfermedad de Steinert que presentó grave hipotonía al nacimiento.

#### **Antecedentes personales:**

- **Obstétricos:**
  - Prematuridad (35 semanas de gestación).
  - Cesárea electiva.
  - Polihidramnios.
  - Peso: 2.250 g (P50-75). Longitud: 48,5 cm (P90-95). Perímetro cefálico: 35.3 cm (>P95).
  - Test de Apgar: 4/7/7

**Antecedentes familiares:** en la rama materna se han diagnosticado varios casos de Distrofia Miotónica tipo 1 (abuelo materno y dos hermanos de la madre). La madre del neonato fue diagnosticada de la misma enfermedad durante esta gestación, al mismo tiempo que la hermana de 5 años del neonato.

**Exploración física por aparatos:** macrocefalia con desproporción cráneo-facial, hendiduras palpebrales pequeñas, microoftalmia, paladar ojival, facies inexpresiva e hipotónica.

Nace con una marcada y generalizada hipotonía y edemas generalizados. Por otro lado, abdomen excavado sin visceromegalias, criptorquidia bilateral y pies con tendencia a equino-varo; así como hipotonía e hiporreflexia a nivel de las extremidades.

Ante los hallazgos, la sospecha de Enfermedad de Steinert y por la ausencia de esfuerzo respiratorio al nacimiento, se decide la intubación endotraqueal y la instauración de ventilación mecánica. Durante el ingreso en neonatología se llega a los siguientes diagnósticos: acidosis respiratoria, macrocefalia, pie equino-varo, atelectasia lóbulo superior derecho, criptorquidia, litiasis biliar, ictericia del prematuro, sepsis tardía, hipoplasia istmo aórtico, íleo paralítico, perforación intestinal.

Su estado hace necesario la administración de dobutamina para mantener el gasto cardíaco, así como la colocación de sonda nasogástrica y vesical.

Debido a la alta sospecha se le realiza estudio genético. En el estudio molecular mediante PCR se detectaron más de 50 repeticiones del triplete CTG en el gen *DMPK*. Por el método de Southern Blot se detectan 2.667 repeticiones CTG por lo que se confirma el diagnóstico de Enfermedad de Steinert congénita grave.

### **3.3 MADRE**

**Antecedentes personales:** ha tenido 7 gestaciones. Una interrupción voluntaria del primer embarazo, una interrupción por osteogénesis imperfecta en 2006, 2 cesáreas por no progresión en 2009 y 2011 y una cesárea electiva en 2016. Sin alergias conocidas.

**Antecedentes familiares:** abuelo paterno, padre y dos hermanos afectados de enfermedad de Steinert con estudio genético positivo.

**Exploración física:** presenta una ptosis palpebral bilateral con facies miopática e inexpresiva y disminución de los surcos nasogenianos. Por otro lado, tiene disartria y refiere ligera astenia de años de evolución. En las EESS, la fuerza proximal está conservada (4/5); y la distal, disminuida. Los ROTs están disminuidos. En las manos se aprecia miotonía, que la paciente refiere de años de evolución. Mientras que en las EEII presenta disminución de la fuerza distal y ROTs abolidos. Cuenta que con frecuencia tiene dificultad para incorporarse después de agacharse (“tengo que apoyarme en los muebles para levantarme”). Por último, tiene parestesias en las piernas sobre todo tras largos periodos de inactividad.

Debido a los antecedentes y la sospecha clínica se le realiza estudio genético con resultado de >200 repeticiones CTG en el estudio por PCR y TP-PCR y 667 CTGs en el Southern Blot, por lo que se le diagnostica de la forma leve de Enfermedad de Steinert.

#### **3.4 HERMANA:**

Debido a la numerosa afectación familiar se le realizó el estudio genético a pesar de estar asintomática. Se concluyó que no presentaba la expansión dinámica de CTGs.

### **4. ENFERMEDAD DE STEINERT (DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1)**

#### **4.1 ETIOLOGÍA, HERENCIA Y CONSEJO GENÉTICO**

##### **ETIOLOGÍA**<sup>5</sup>

Es una enfermedad de transmisión genética en la que el gen afecto es el *DMPK* que codifica la miosin-kinasa de los músculos esqueléticos. Este gen se localiza en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13).

Se incluye dentro de las denominadas “Enfermedades por expansión de trinucleótidos”, en este caso es la secuencia citosina-timina-guanina (CTG). Algunas áreas del ADN tienen secuencias repetidas de dos o tres nucleótidos. El número de repeticiones en un sujeto sano es de entre 5 y 34 y son transmitidas como segmentos estables. Sin embargo, en ocasiones cuando esas secuencias repetidas de

ADN se replican durante la división celular, se agrega una copia extra de esa repetición a la secuencia. De esa manera, cuando el número de repeticiones supera los 35, la secuencia se vuelve inestable y los deslizamientos se producirán con una mayor probabilidad en la transmisión genética. Este hecho es el que explica el “fenómeno de anticipación”, ya que la inestabilidad de la secuencia de ADN hará que durante la gametogénesis se produzca un mayor número de deslizamientos, por lo que los hijos heredaran un alelo con un mayor número de repeticiones de las que presentaba su progenitor. La población afecta de DM1 presenta entre 50 y 2000 repeticiones del triplete CTG.

Cabe destacar que en el caso de la Enfermedad de Steinert se ha observado que las consecuencias son diferentes en función de si el que está afectado es el padre o la madre, ya que la forma congénita de la enfermedad es transmitida casi exclusivamente por la madre sin conocerse las causas muy bien todavía. Se ha observado que las mujeres con hijos afectados de la forma congénita tienen un número de repeticiones mayor (600) que aquellas cuya descendencia presenta otras formas de la enfermedad (250). Sin embargo, menos del 10% de las madres afectas tienen hijos con la forma congénita.<sup>6</sup>

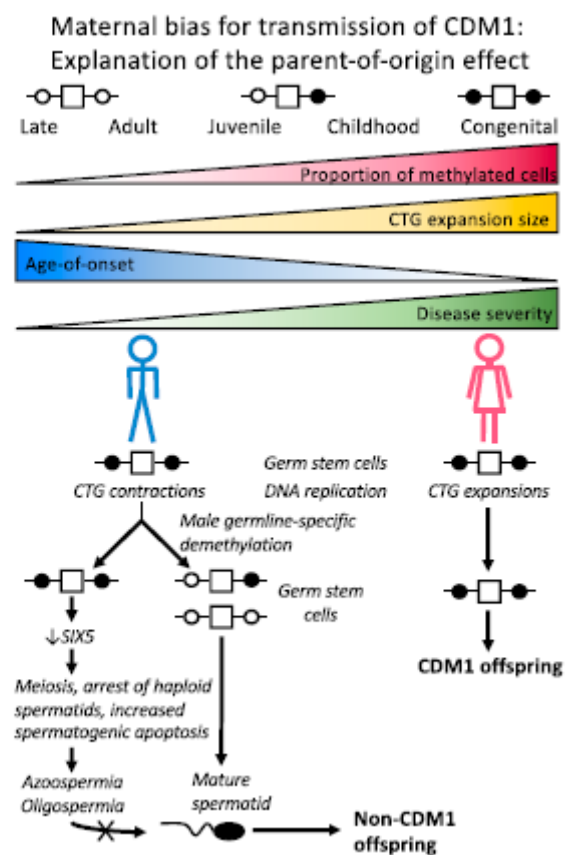


Figura 1. CpG Methylation, Parent-of-origin effect for maternal biased transmission of CDM1.<sup>5</sup>

Por otro lado, la mayoría de los pacientes con Enfermedad de Steinert tienen una expansión anormal continua de los tripletes en la región 3' no codificante del gen *DMPK*. Sin embargo, algunos estudios recientes han demostrado mediante técnicas de TP-PCR que hay pacientes que presentan interrupciones en esa secuencia de repeticiones del trinucleótido CTG. La única diferencia que se ha encontrado es que

aquellos que tienen la interrupción en la secuencia no presentan una discapacidad intelectual significativa.<sup>6,7</sup>

### **HERENCIA Y CONSEJO GENÉTICO**

Se hereda con patrón autosómico dominante de forma que la descendencia de una persona afectada heredará el alelo afecto con una probabilidad del 50%. Por ello, el consejo genético es esencial y consiste en aportar información acerca de la etiología, la herencia, las manifestaciones clínicas y las consecuencias de una enfermedad genética para ayudar a la toma de decisiones a las familias.<sup>4</sup> Se basa en el estudio del árbol genealógico, identificando a los individuos afectados y a los aparentemente sanos. A nivel molecular, se analiza el ADN para llevar a cabo la identificación genética de la enfermedad y la carga genética de cada individuo.<sup>8</sup>

Para valorar el riesgo genético es necesario tener en cuenta el patrón de herencia de la enfermedad, la historia familiar y los test genéticos. La Distrofia Miotónica tipo 1 se hereda con un patrón autosómico dominante.<sup>4</sup>

Prácticamente todos los individuos con Enfermedad de Steinert han heredado la expansión anormal de uno de sus padres que también presentaba un alelo con una expansión de >34 repeticiones CTG. Hay que destacar que es poco frecuente que aparezca un alelo con expansión anormal a partir de un alelo con < de 34 repeticiones.<sup>4</sup>

Algunos de los casos diagnosticados de DM1 tienen un progenitor claramente afectado por la enfermedad; sin embargo, en otras ocasiones los progenitores tienen manifestaciones leves que nos pasan desapercibidas o incluso permanecen asintomáticos (presentan la alteración genética pero suelen tener un número pequeño de repeticiones). Es en estos casos, cuando el diagnóstico nos resulta más difícil.<sup>4</sup>

Por otro lado, aunque ambos progenitores estén asintomáticos es necesario plantear la realización de los test de genética molecular para poder dar un adecuado consejo genético a otros miembros de la familia. Si se demuestra la afectación genética de los progenitores asintomáticos, es necesario informarles de que sus familiares (no solo la descendencia) tienen riesgo de presentar la alteración genética.<sup>4</sup>

En el caso de los hermanos de la persona afecta de Enfermedad de Steinert es necesario destacar que el riesgo de que sufran la enfermedad depende de la genética de los progenitores. Y que si uno de los padres presenta la expansión anormal de los tripletes CTG del gen *DMPK*, la probabilidad de que tenga la enfermedad es del 50%<sup>(4)</sup>.

Además, tenemos que tener en cuenta que por el “fenómeno de anticipación”, como se ha explicado anteriormente, durante la gametogénesis se puede producir una mayor expansión de ese alelo dando lugar a una enfermedad con un debut más precoz y unas manifestaciones más severas en la descendencia.<sup>4</sup>

Los objetivos del consejo genético son:

- Planificación familiar: el momento óptimo para evaluar el riesgo y plantear la necesidad de los test diagnósticos es antes del embarazo. Por lo que debemos planteárselo a aquellos adultos que estén afectados o que tengan riesgo potencial de estarlo.
- Establecer el riesgo de las formas congénitas: diversos estudios han investigado la probabilidad del desarrollo de una forma congénita a partir del número de repeticiones CTG de la madre. En un estudio se concluyó que si la madre tenía 100 copias o más, el riesgo de que su descendencia tuviera 730 copias o más y por lo tanto una forma congénita, era del 62%. En otro estudio se observó que las mujeres con 300 copias o menos, tenían una probabilidad del 10% de que su descendencia presentara la forma congénita de la enfermedad; mientras que la probabilidad ascendía hasta el 59% en las que tenían más de 300 repeticiones.<sup>4</sup>
- Identificar a los progenitores asintomáticos o con manifestaciones leves que pasan desapercibidas hasta que tienen un hijo con una forma más severa.

Cabe destacar que llevar a cabo los test diagnósticos en personas asintomáticas tiene como fin establecer el riesgo pero no el diagnóstico de la enfermedad. Estas pruebas no son útiles para predecir la edad de inicio, la severidad, el tipo de síntomas o la forma de progresión de la enfermedad en personas asintomáticas.<sup>4</sup>

## 4.2 VARIABILIDAD FENOTÍPICA

En la Distrofia Miotónica tipo 1 existe una fuerte relación entre la longitud de la expansión de CTGs y la gravedad de la enfermedad, aunque existen algunas excepciones en la práctica clínica ya que la variabilidad individual es alta. También se ha encontrado relación, aunque no tan fuerte, con la edad de inicio.<sup>6,7</sup>

- Los individuos con 50-100 repeticiones desarrollan formas leves y con un inicio más tardío (20-70 años). Además, algunos permanecen asintomáticos. El EMG puede ser normal o no.
- Entre 100 y 1.000, encontramos la forma clásica de la enfermedad con inicio entre los 10-30 años.
- Si tienen >1.000 CTGs, desarrollan la forma congénita (desde el nacimiento) o en los primeros años de vida (<10 años).

<b>FENOTIPO</b>	<b>Nº COPIAS CTG</b>
PREMUTACIÓN	35-49
LEVE	50-100
CLÁSICA	100-1.000
CONGÉNITA	>1.000

*Tabla 1. Relación genotipo-fenotipo.*<sup>4</sup>

Si analizamos lo que ocurre en el caso de nuestra familia a estudio:

El primer caso era el bisabuelo por parte materna con 60 copias y asintomático. En la generación II, encontramos al abuelo de la probando que tenía 70 repeticiones CTG y también estaba asintomático. En la generación III encontramos 3 casos: la madre de los niños con 667 repeticiones y una forma leve (ptosis palpebral, debilidad muscular distal leve, astenia...) que pasó desapercibida hasta que no se diagnosticó a sus hijos; y dos hermanos de ésta, uno con 12 Kb y otro con 11.5 Kb y también prácticamente sin manifestaciones con una forma leve de la enfermedad. Y en la generación IV, encontramos a la probando de 5 años, con 1.333 copias y que presentó al nacimiento

pies zambos sin ninguna otra manifestación destacable. Con el paso del tiempo sí que demostró retraso psicomotor, facies hipotónica,... de forma que se le catalogó como una forma clásica de la enfermedad. Y, finalmente su hermano de 4 meses presenta 2.667 copias CTG y ha desarrollado una forma congénita y grave de la enfermedad. Tienen otra hermana de 7 años cuyo estudio genético no demostró la presencia del alelo mutado.

Por lo que aquí podemos observar como con el paso de las generaciones el número de repeticiones va aumentando de 60 a 2.667 y el fenotipo también va evolucionando hacia forma más graves de la enfermedad con un debut más precoz: las generaciones I, II, III o son asintomáticas o presentan la forma leve; y ya en la IV, encontramos un caso de forma clásica y otro de congénita.

### **4.3 CLÍNICA**

La Distrofia Miotónica tipo 1 o Enfermedad de Steinert, es una enfermedad multisistémica que afecta tanto al músculo esquelético como al liso. También es posible encontrar alteraciones a otros niveles como los ojos, el corazón, el sistema endocrino y el sistema nervioso central.<sup>4</sup> Clásicamente, se habla de tres formas clínicas de diferente gravedad, normalmente relacionadas con el número de repeticiones del triplete CTG <sup>3</sup> (Tabla 2) <sup>9,10</sup>:

<b>FENOTIPO</b>	<b>Nº COPIAS CTG</b>	<b>EDAD DE INICIO</b>	<b>EDAD MEDIA DE FALLECIMIENTO</b>
<b>PREMUTACIÓN</b>	35-49	Asintomáticos	No se afecta la esperanza de vida.
<b>LEVE</b>	50-100	20-70	>60
<b>CLÁSICA</b>	100-1000	10-30	48-55
<b>CONGÉNITA</b>	>1000	0-10	45

*Tabla 2. Edad de debut y esperanza de vida en cada fenotipo.<sup>4</sup>*



- **FORMA LEVE (50-150 repeticiones CTG):** Pueden presentar cataratas, hipotonía leve y otras manifestaciones como diabetes mellitus. La capacidad contráctil del músculo está mantenida, llevan vidas completamente normales y la esperanza de vida es la misma que la de la población sana.<sup>11</sup>
- **FORMA CLÁSICA (150-1.000 repeticiones CTG):** Las manifestaciones suelen incluir hipotonía muscular importante, miotonía, cataratas y alteraciones en la conducción cardíaca.<sup>4, 12</sup> Esta patología, suele debutar entre los 10 y los 30 años. Sin embargo, algunos de los signos pueden estar presentes ya en la infancia como es el caso de la ptosis o la debilidad del cierre palpebral.

A continuación, se describen las distintas alteraciones que podemos encontrar en esta forma clásica de la enfermedad:

- **Muscular**<sup>2, 8, 12, 13, 14, 15, 16</sup>: lo más característico es la debilidad muscular distal que es leve en los primeros años de vida. Evolutivamente se produce atrofia de los músculos distales sobre todo de los músculos intrínsecos de las manos: las eminencias tenar e hipotenar están aplanadas y la atrofia de los músculos interóseos dorsales da lugar a un surco profundo entre los dedos. También se atrofian los músculos dorsales del antebrazo y los del compartimento anterior de las piernas. Encontramos una lengua fina y atrófica.

Con el paso del tiempo, los músculos proximales pueden atrofiarse dando lugar a manifestaciones como las “escápulas aladas”. Todo ello condiciona que, de forma progresiva, aparezca la dificultad para subir escaleras y el signo de Gowers. Este último refleja la dificultad que tienen para levantarse, necesitando apoyarse con las manos sobre sí mismos. También tienen dificultad para deambular, muchas veces presentan pies caídos y sufren traspies y caídas con frecuencia. En algunos casos incluso se recogen datos de mialgias (sobre todo a nivel de las EEII), pero no es un hallazgo común.

La distribución distal de la atrofia muscular es un rasgo que diferencia a la enfermedad de Steinert de otras enfermedades que producen hipotonía como son la Enfermedad de Duchenne o la Atrofia Muscular Espinal (AME).

La atrofia y la debilidad muscular son lentamente progresivas durante la infancia, la adolescencia y la vida adulta y guardan estrecha relación con el número de repeticiones CTG que tenga el paciente. Sin embargo, es raro que pierdan completamente la capacidad de caminar (no suelen necesitar silla de ruedas), aunque pueden necesitar ortesis para estabilizar los tobillos.

Otra de las manifestaciones es la miotonía que no está presente en el lactante y que no suele aparecer ni clínica ni electromiográficamente hasta los 5 años.

Consiste en la relajación muy lenta del músculo tras la contracción, independientemente de si ésta es voluntaria, inducida por un reflejo o por la estimulación eléctrica. En la exploración podemos observar esta miotonía pidiéndole que apriete los puños y que después abra las manos rápidamente (observaremos como la extensión de la mano se lleva a cabo de forma lenta y costosa) o por otro lado, también podemos presionar el borde de la lengua con un depresor de madera observando como aparece un surco profundo que desaparecerá lentamente.<sup>23</sup> Bien es cierto que tanto la rigidez como la debilidad muscular mejoran con la actividad, gracias a lo que se conoce como “fenómeno warm-up”. También mejoran con el calor; y empeoran con el frío, la fatiga, la menstruación y el embarazo.

Por otro lado, el fenotipo facial es característico y consiste en la falta de expresión, un labio superior con forma de V invertida, ptosis palpebral, mejillas finas y músculos temporales hundidos y cóncavos. La cabeza es estrecha y el paladar, ojival. Finalmente, estos pacientes suelen presentar disartria debido a la afectación de los músculos de la cara, la lengua y la faringe.

- **Cardíaco:** No todos presentan alteraciones de la misma gravedad. Lo más frecuente son las alteraciones en la conducción y el ritmo, siendo una de las causas más importantes de la muerte precoz en esta enfermedad. Algunas alteraciones son:<sup>2, 17, 18, 19</sup>

- Fibrilación o flutter auricular.
- Bloqueo AV de segundo o tercer grado.
- Bloqueo de rama derecha con hemibloqueo.
- Bradicardia sinusal sintomática.
- Hipotensión.

Otra manifestación menos frecuente es la miocardiopatía dilatada.

- **Gastrointestinal:** a consecuencia de la debilidad de la musculatura lisa se produce un enlentecimiento del vaciamiento gástrico, disminución del peristaltismo, alteraciones del ritmo deposicional (tanto estreñimiento como diarrea) o la pseudobstrucción intestinal. También pueden presentar disfagia. Un hallazgo común es la elevación de las transaminasas, aunque no se conoce muy bien la causa. Por otro lado, puede producirse una hipertonía del esfínter de la vesícula biliar condicionando la aparición de cálculos biliares.<sup>12, 20</sup>
- **Respiratorio:** puede manifestarse en forma de neumopatías por aspiración o debilidad y miotonía de los músculos respiratorios. Sufren infecciones de repetición, dificultad para toser o tos débil, así como tos y/o dificultad respiratoria nocturna. Existe grave riesgo anestésico de broncoaspiración.<sup>2, 8, 21</sup>
- **SNC y cognitivo**<sup>12, 22, 23, 24</sup>: aproximadamente, la mitad tienen deterioro intelectual, pero el retraso mental grave es raro. Cabe destacar que la epilepsia no es una manifestación frecuente. Por otro lado, se han recogido datos acerca de déficits a nivel del lóbulo frontal; así como, atrofia cortical y alteraciones de la sustancia blanca.

En algunos estudios se describe el hallazgo de la proteína TAU en las neuronas de personas enfermas al realizar la autopsia.<sup>3</sup>

La hipersomnias diurna y las apneas del sueño son manifestaciones que aparecen de forma más tardía, y se han descrito todo tipo de alteraciones del sueño.

La ansiedad y la depresión se encuentran en muchos casos; así como las alteraciones de la personalidad, con mayor frecuencia de: trastorno por evitación, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno de la personalidad dependiente y trastorno de personalidad paranoide. Se estima que hasta un 27% presentan alto riesgo de desarrollar una enfermedad psiquiátrica.

- **SNP:** en un estudio realizado en 2013 se encontró neuropatía periférica en 1/3 de los casos estudiados. Sin embargo, no es un hallazgo común.<sup>4</sup>
  
- **Ocular:** son muy típicas las cataratas precoces con aspecto multicolor. Con menor frecuencia se han descrito casos de oftalmoplejía externa incompleta como consecuencia de la debilidad de la musculatura extraocular.<sup>4,12</sup>
  
- **Aparato genital:** infertilidad, atrofia testicular, dismenorreas, embarazos de “riesgo” (abortos espontáneos) y riesgo de parto difícil o complicado.<sup>21</sup>
  
- **Endocrino:** se han descrito muchas alteraciones diferentes que afectan a una gran variedad de glándulas aunque no suelen presentar manifestaciones clínicas importantes. Pueden aparecer en cualquier momento de la evolución de la enfermedad, por eso son importantes las revisiones anuales. Algunas son:  
12, 25
  - El hipotiroidismo es frecuente; el hipertiroidismo, excepcional.
  - La insuficiencia suprarrenal.
  - Diabetes mellitus (algunos niños no tienen producción deficitaria de la insulina si no que presentan un trastorno de liberación de la misma).
  - El inicio de la pubertad es tardío en muchas ocasiones, aunque también se han observado casos de pubertad precoz.
  - Atrofia testicular y déficit de testosterona, causantes de las altas tasas de infertilidad masculina.
  - Alopecia frontal androgénica de inicio en la adolescencia.
  - Alteraciones de secreción de la GH.

- En más del 18% de los casos se ha observado un hiperparatiroidismo secundario con calcemias normales y déficit de 25-hidroxivitaminaD.
  
- **Sistema Inmunitario**: son alteraciones frecuentes en esta enfermedad. De hecho, los niveles de inmunoglobulina G suelen ser bajos.<sup>12</sup>
  
- **Piel**: son comunes tanto el pilomatrixoma como los epitelomas.<sup>26</sup>
  
- **Cáncer**: algunos estudios han demostrado un mayor riesgo de cáncer de tiroides, cáncer de próstata y cáncer de testículos. Sin embargo, la asociación no está clara y son necesarios nuevos estudios.<sup>19</sup>
  
- **FORMA CONGÉNITA**: esta variante es de extraordinaria gravedad y se produce por transmisión materna, aunque hay descritos algunos casos de transmisión paterna. En estos casos el número de copias del CTG es >1.000, esto condiciona una edad de presentación más temprana que oscila entre el nacimiento y los 10 años. De la misma forma, son casos en los que las manifestaciones clínicas son más severas y la esperanza de vida está acortada con una edad media al fallecimiento de 45 años. A continuación, se describen algunas de las manifestaciones que podemos encontrar en las diferentes etapas del desarrollo:<sup>12, 27, 28, 29, 30</sup>
  - **Prenatal**: en algunos casos la Distrofia Miotónica tipo 1 puede detectarse incluso antes del nacimiento a partir de signos ecográficos como polihidramnios, disminución de los movimientos fetales y la presentación fetal distócica.
  
  - **Neonatal**: el parto suele ser prolongado y con frecuencia instrumental. Al nacer, destaca una hipotonía severa y generalizada y en muchos casos, compromiso respiratorio. Se estima que la ventilación mecánica es necesaria en el 80% de los casos (aquellos que la necesitan en un periodo <30 días tienen

menor morbimortalidad, y mejor desarrollo motor y del lenguaje). También presentan una facies sugestiva, poco expresiva, alargada (por la atrofia de los músculos maseteros y temporales), el labio superior en forma de V invertida y paladar ojival. Pueden presentar deformidades aisladas como el pie zambo o en otros casos, contracturas congénitas más extensas que involucran a muchas articulaciones e incluso a la columna cervical.

La mortalidad es alta y puede llegar al 50% cuando las manifestaciones son graves; la principal causa de muerte es la insuficiencia respiratoria producida por la debilidad del diafragma y las anomalías en el centro de control de la respiración.

- **Infancia:** Los niños que sobreviven presentan una mejora progresiva del tono y de la fuerza muscular. La mayoría adquieren una marcha autónoma; sin embargo, desarrollan una miopatía distal progresiva al igual que sucede en la forma clásica. Son niños con retraso psicomotriz.

También presentan otras alteraciones como: cataratas, astigmatismo, baja agudeza visual, anomalías en la conducción cardíaca... El retraso cognitivo está presente en el 50-60% de los individuos con la forma congénita. La base de este retraso no está clara; sin embargo, sí que se han descritos atrofas cerebrales y dilatación ventricular al nacimiento. Algunos estudios defienden que la base de esta alteración podría estar en la combinación del fallo respiratorio precoz y la acumulación del alelo mutado del gen *DMPK* en las neuronas corticales y su efecto tóxico directo.

#### **4.4 DIAGNÓSTICO**

Una buena historia clínica que nos ayude a identificar los síntomas junto con una buena historia familiar suelen ser suficientes para el diagnóstico clínico de la enfermedad. Sin embargo, es necesario confirmar la mutación del gen *DMPK* mediante pruebas genéticas.<sup>31</sup> En estos estudios, encontrar un número superior a 34

repeticiones del triplete CTG ya se considera anormal. Las técnicas de diagnóstico molecular detectan la presencia de estos alelos patológicos en cerca del 100% de los casos.<sup>4</sup>

- Existen una serie de datos de sospecha en adultos:<sup>31</sup>
  - Debilidad muscular, especialmente de la región distal de las extremidades, el cuello y la cara.
  - Miotonía.
  - Catarata subcapsular posterior.
- Datos de sospecha en neonatos<sup>(31)</sup>:
  - Hipotonía.
  - Facies típica.
  - Debilidad muscular generalizada.
  - Malformaciones como el pie zambo.
  - Insuficiencia respiratoria.

### **PRUEBAS COMPLEMENTARIAS**<sup>5, 10, 12, 31, 32</sup>

- Electromiograma (EMG): Las descargas miotónicas clásicas normalmente no se detectan en los lactantes pero podemos apreciarlas en los niños que comienzan a caminar o durante el inicio de la edad escolar. Antes de la aparición de las pruebas genéticas, la presencia de miotonía junto con los cambios miopáticos del EMG eran patognomónicos para el diagnóstico.<sup>33</sup>
- Concentración de CPK en sangre: suele ser normal en asintomáticos y ligeramente elevadas cuando aparece la debilidad muscular.<sup>4</sup>
- Biopsia muscular: es una prueba muy característica de la enfermedad. Ayuda mucho a la hora de hacer el diagnóstico, sobre todo cuando se realiza en la musculatura distal. A pesar de ello en la actualidad no es muy utilizada.<sup>31</sup>

En niños más mayores muestra una gran cantidad de fibras musculares con núcleos centrales y atrofia selectiva de las fibras tipo I. Sin embargo, las fibras con degeneración suelen ser escasas y estar muy diseminadas y a diferencia de otras distrofias musculares, no existe necrosis. También se observan anomalías en las fibras intrafusales de los husos. (12)

Por otro lado, en niños más pequeños afectados de la forma clásica de la enfermedad, la biopsia es normal o al menos no presenta necrosis.

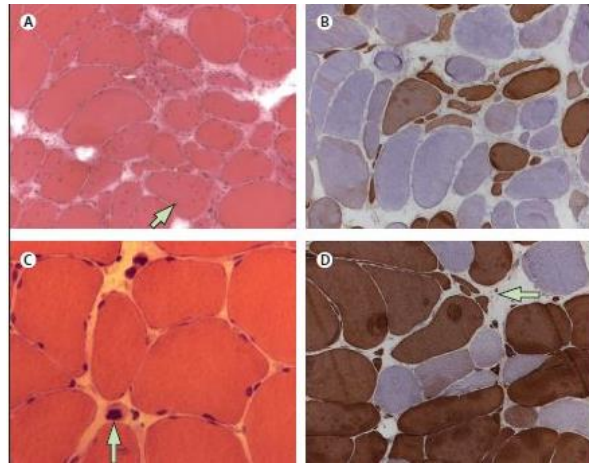


Figura 2. Hallazgos biopsia muscular. <sup>33</sup>

En la forma neonatal grave, se observan dos patrones distintos: algunos presentan detención de la maduración en distintas fases del desarrollo de las fibras musculares y otros, desproporción congénita del tipo de fibras musculares. <sup>12, 34</sup>

- Pruebas genéticas: El diagnóstico definitivo se establece mediante la identificación de variantes alélicas patológicas del gen *DMPK* a través de pruebas de genética molecular. <sup>4</sup>

El número de repeticiones del triplete CTG y su significado se estableció en el “*Second International Myotonic Dystrophy Consortium (IDMC)*” en 1999: <sup>10, 32</sup>

- Entre 5-34 repeticiones CTG se considera NORMAL. Se habla de alelos estables no patológicos. <sup>5</sup>
- Entre 35 y 49 CTGs, se considera PREMUTACION. Permanecen asintomáticas pero sus hijos, por el “fenómeno de anticipación”, tienen riesgo de heredar un mayor número de repeticiones y con ello, desarrollar síntomas.
- Si presenta >50 repeticiones se consideran alelos de penetrancia completa. Cuando tienen entre 51-150, puede permanecer asintomático o desarrollar



una forma leve o clásica de la enfermedad. Sin embargo, si es >150 se ha demostrado asociación con formas más severas.<sup>5</sup>

Existen diferentes técnicas en el diagnóstico genético:

- PCR (Reacción en cadena de polimerasa) y análisis de fragmentos:<sup>31</sup> es la técnica más sencilla y barata. Se utiliza para la detección y cuantificación del número de repeticiones de CTG de los alelos no patológicos y de los alelos con expansiones pequeñas. Esta técnica es de elección en el caso de que exista un número reducido de repeticiones (hasta 125) que son identificadas a través de una sonda de fluoresceína que marca la región anómala del alelo afectado.<sup>5</sup>

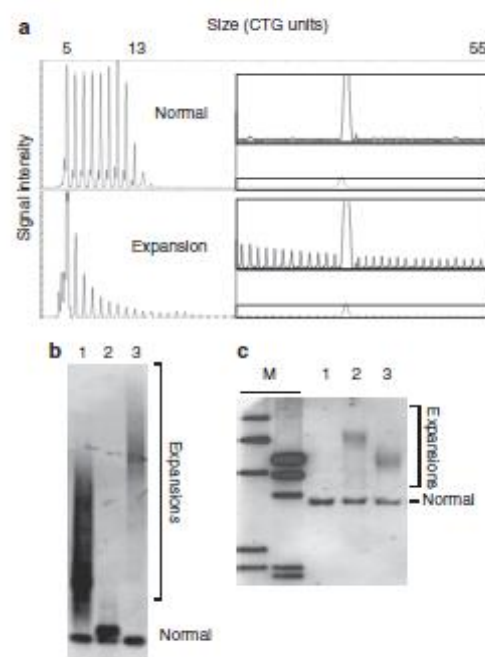


Figura 3. Diagnóstico molecular en DM1.<sup>5</sup>

- TP-PCR: esta técnica puede detectar expansiones de todos los tamaños. Sin embargo, la presencia de interrupciones en la secuencia de CTG puede dar lugar a fallos en la cuantificación. Por ello, para evitar falsos negativos se recomienda la realización de un test adicional como el Southern Blot.<sup>6</sup>
- Análisis de transferencia Southern Blot: es la técnica más utilizada ya que permite detectar la presencia de la mutación y también cuantificar de forma exacta el número de repeticiones de CTG en el alelo afectado. Se utiliza para evaluar expansiones más amplias, desde 100 hasta 2.500 repeticiones CTG. Sin embargo, tiene una pequeña tasa de falsos negativos debido a una baja sensibilidad en los casos de extrema heterogeneidad somática. Es menos precisa que la PCR, más compleja y más cara.<sup>31,33</sup>

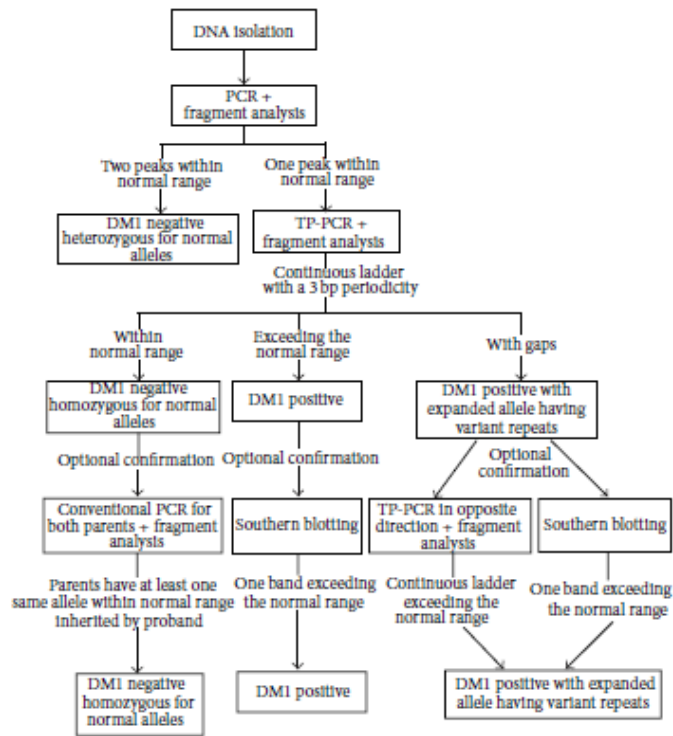


Figura 4. Diagrama del diagnóstico genético de la DM1. <sup>6</sup>

Una vez que se ha llegado al diagnóstico de Distrofia Miotónica tipo 1, es recomendable hacer una serie de evaluaciones para determinar la extensión de la enfermedad. <sup>4</sup>

- Examen neurológico y oftalmológico para establecer un punto de referencia inicial que nos permita llevar un control sobre la evolución de la enfermedad.
- Evaluación de la función tiroidea, endocrina, pulmonar, de las habilidades cognitivas; así como, una evaluación de la fuerza muscular. <sup>35</sup>
- ECG, Holter, Ecocardiograma para una correcta valoración cardíaca.

### DIAGNÓSTICO PRENATAL <sup>31</sup>

Se indica cuando uno de los progenitores es portador de una expansión de CTGs del gen *DMPK* y quieren saber si el feto es portador o no de la mutación patológica antes del nacimiento. Se realiza mediante estudio del ADN del feto y de los progenitores o mediante biopsia corial. Antes de realizar el estudio, es necesario llevar a cabo un adecuado consejo genético valorando todos los posibles resultados.

- **Alto riesgo:** son aquellos casos en los que se ha detectado un alelo con un gran número de repeticiones CTG en algún miembro de la familia. En estos casos existe indicación para realizar técnicas de diagnóstico prenatal. Es muy importante analizar también el ADN materno para excluir contaminación materna en las muestras fetales.

Sin embargo, obtener resultados patológicos en estas pruebas no predice la edad de debut o la gravedad de la enfermedad, ya que no siempre existe una correlación entre el número de repeticiones y la severidad de las manifestaciones clínicas. Sin embargo, un número de copias de 730-1.000 o más tienen una mayor probabilidad de asociarse a una forma congénita de la enfermedad. En estos casos, las ecografías del segundo y tercer trimestre podrían revelar disminución de los movimientos fetales y polihidramnios, posibles indicadores de la forma congénita.

- **Bajo riesgo:** en aquellos fetos en los que en principio no existe un riesgo aumentado de Enfermedad de Steinert, se deberá considerar hacer técnicas de diagnóstico prenatal solo si objetivamos la presencia de polihidramnios y/o disminución de los movimientos fetales en las ecografías de control del embarazo.
- **Diagnóstico genético preimplantacional:** se puede solicitar cuando uno de los miembros de la pareja es portador de una expansión patológica, con el fin de evitar la transmisión a la descendencia seleccionando embriones no portadores de expansiones patológicas del gen *DMPK*.

#### **4.5 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL**

- **Distrofia Miotónica tipo 2:** el 90% de los afectados presenta miotonía y alteraciones musculares como debilidad, dolor y rigidez. Menos frecuentes son las alteraciones de la conducción cardíaca, catarata subcapsular posterior, diabetes mellitus tipo 2, y fallo testicular. A diferencia de la la DM1, en la DM2 la forma congénita grave no se ha descrito.

En algunos casos, la miotonía debuta en la primera década de vida; sin embargo, es más frecuente en la tercera década en forma de episodios de dolor y debilidad muscular a nivel de los músculos flexores del cuello y de los flexores de los dedos. Posteriormente, afecta a los músculos extensores del codo y flexores y extensores de la cadera. La debilidad muscular facial es menos frecuente. En la DM2 encontramos una miopatía proximal, frente a la distal de la tipo 1.

Esta enfermedad está causada por una expansión del CCTG en el intrón 1 del gen *CNBP* (3q21). Sin embargo, en este caso no se relaciona el número de copias de CCTG con la edad de aparición o la severidad de las manifestaciones. De forma aislada, se ha descrito un leve fenómeno de anticipación en algunas familias, pero no es algo constante. Ambas se heredan con un patrón autosómico dominante.

En resumen, podríamos decir que la DM2 se diferencia de la Enfermedad de Steinert en que: no existe la forma congénita de la enfermedad ni la relación genotipo-fenotipo, hay afectación mínima del SNC, la topografía es proximal, las mialgias son más frecuentes y la afección cardíaca menos severa.

- Enfermedad de Duchenne: se trata de una distrofia muscular causada por una mutación a nivel del gen que codifica la distrofina (Xp21.2). Es una patología que se manifiesta antes de los 5 años de vida y que es rápidamente progresiva. A diferencia de la Enfermedad de Steinert, cursa con una debilidad muscular proximal y son pacientes que antes de los 15 años necesitan silla de ruedas. Es una enfermedad con herencia ligada al cromosoma X, las mujeres son portadoras y los varones la padecen. Otra diferencia con la DM1 es que aquí la CPK siempre está muy elevada, del orden de 10 veces más alta de lo normal.
- Miotonía congénita presenta dos patrones de herencia, uno autosómico dominante (enfermedad de Thomsen) y el otro, autosómico recesivo (enfermedad de Becker). Se produce por una mutación en el gen *CLCN1*. Las primeras manifestaciones aparecen poco después del nacimiento y consisten

en miotonía, dificultad para deambular por rigidez de las EEII, cierta torpeza del movimiento e incluso caídas espontáneas.<sup>33</sup>

- Atrofia muscular espinal: producida por deleciones del exón 7 del gen *SMN1* (5q 12-13). Presenta un patrón de herencia autosómica recesiva. La forma más frecuente y grave es la tipo I que debuta antes de los 6 meses de vida y tiene un pronóstico fatal, con una supervivencia menor a los 2 años. Cursa con hipotonía generalizada, artrogriposis, ROTs disminuidos o ausentes, problemas respiratorios y alimentarios, atrofia muscular grave y fasciculaciones de la lengua, entre otros.<sup>36</sup>

#### 4.6 TRATAMIENTO

- o Tratamiento de las manifestaciones:<sup>4, 37</sup>

Actualmente no existe un tratamiento específico ni curativo para la enfermedad. Por ello, se trata con diversos medios farmacológicos y/o técnicos para conseguir el alivio de los síntomas, mayor autonomía y lograr una mejor calidad de vida.

En el caso de las alteraciones musculo-esqueléticas las ortesis, bastones, andadores y en pocos casos sillas de ruedas son de utilidad en los problemas de movilidad e incluso podría valorarse la cirugía para el manejo de las deformidades esqueléticas.<sup>38</sup>

En lo que respecta a la miotonía, suele ser de intensidad leve o moderada y en raras ocasiones necesita tratamiento. Sin embargo, se ha observado que algunos pacientes han respondido al uso de fármacos como carbamacepina o mexilitene<sup>12</sup> que aumentan el umbral de despolarización de las membranas musculares. Sin embargo, si la discapacidad se debe a la debilidad muscular más que a la miotonía estos fármacos no han demostrado utilidad.

Una de las partes más importantes del tratamiento es la que concierne al manejo del dolor. Existen diferentes medicamentos que podrían ser eficaces en algunos casos: mexilitene (modulador de los canales de sodio), gabapentina, AINEs, corticoides a

dosis bajas y antidepresivos tricíclicos. La fisio-rehabilitación es una terapia que les ofrece un mayor bienestar y que es muy apreciada por estos pacientes. También hay tratamientos farmacológicos eficaces para los trastornos del carácter.<sup>8</sup>

Por otro lado, si tienen cataratas puede valorarse la intervención quirúrgica. Se han documentado frecuentes recidivas tras la misma. Esto, junto con la cirugía de los párpados caídos contribuye a una mejora importante de la visión. Asimismo, el tratamiento quirúrgico es el de elección en el caso de que presenten pilomatrixoma (38).

Se ha demostrado que la administración de DHEAS (dehidroepiandrosterona) produce una mejoría de la fuerza muscular, de la miotonía, de los trastornos cardíacos y por ello, de la calidad de vida.<sup>8</sup>

Se han llevado a cabo estudios acerca de la eficacia del tratamiento de la hipersomnia con psicoestimulantes típicos pero no se ha demostrado su eficacia.

Finalmente, otros tratamientos que se pueden aplicar son: medicamentos y dietas para el estreñimiento y otros problemas del tracto digestivo, ejercicios para el fortalecimiento del tono muscular, masajes tonificantes, ejercicios para incrementar la percepción auditiva y lograr adiestrar al oído, psicoterapia para entender y manejar la enfermedad, dinámica de familia...<sup>38</sup>

Es necesario el control y seguimiento para establecer el tratamiento de las complicaciones que puedan aparecer.

- Situaciones que evitar:<sup>4</sup>
  - En estos pacientes debemos evitar el uso de estatinas como tratamiento hipolipemiente ya que pueden causar dolor y debilidad muscular.
  - Por otro lado, se han descrito complicaciones perioperatorias asociadas al uso de algunos fármacos anestésicos como tiopentano, suxametonio, neostigmina y halotano.<sup>39</sup>

La mayoría de estas complicaciones son pulmonares: atelectasias, neumonía e incluso fallo respiratorio agudo con necesidad de ventilación mecánica. Por eso se recomienda una monitorización estrecha de las constantes durante el postoperatorio, protección de la vía aérea superior... sobre todo en cirugía abdominal y con afectación muscular grave ya que en estos casos la frecuencia de las complicaciones es mayor.

- Se han observado casos de hipertermia maligna con el uso de vecuronio pero no es un hallazgo frecuente.
- Está contraindicado el uso de fármacos curarizantes despolarizantes como la succinilcolina por el riesgo de hiperpotasemia asociado.
- Por último, la pauta de quimioterapia basada en el uso de doxorubicina que se usa en el tratamiento del linfoma ha demostrado producir fibrilación auricular en estos pacientes.

#### **4.7 PREVENCIÓN DE COMPLICACIONES** <sup>4</sup>

- Para evitar las complicaciones derivadas de la anestesia se ha propuesto: protección de la vía aérea, bloqueo neuromuscular, anestesia local monitorización de la temperatura y evitar el uso de succinilcolina.
- Evitar fármacos sedantes e hipnóticos debido a la alta frecuencia de trastornos del sueño que se presentan en esta enfermedad.
- Para prevenir aquellas arritmias que pueden poner en peligro la vida se ha planteado la utilización de marcapasos o de DAI (desfibrilador automático implantable).
- Evitar los factores de estilo de vida que se han relacionado formas más severas de la enfermedad como son la obesidad, el tabaquismo, la inactividad física, el alcohol y otras drogas. <sup>40</sup>

#### **4.8 SEGUIMIENTO DURANTE EL EMBARAZO**

Las mujeres con enfermedad de Steinert tienen una mayor probabilidad de complicaciones durante el embarazo como el aumento de la tasa de abortos espontáneos, parto prematuro, parto prolongado, mayor incidencia de cesárea, retención placentaria, placenta previa y hemorragia postparto. Por ello, se lleva a cabo un seguimiento exhaustivo durante la gestación mediante ecografías, evaluación placentaria, anticipación frente a la aparición de parto prolongado, valorando la necesidad de cesárea, etc.

Respecto a los hallazgos que podemos encontrar si el feto sufre la enfermedad son: disminución de los movimientos fetales y polihidramnios. <sup>4</sup>

#### **4.9 SEGUIMIENTO** <sup>4, 37</sup>

- ECG anual para detectar defectos de conducción cardíaca asintomáticos. En algunos centros se utiliza el Holter una vez al año para monitorizar a los pacientes asintomáticos. En otras ocasiones, monitorización mediante Doppler.
- Controles habituales de la tensión arterial.
- Determinación anual de la glucosa sérica y de la hemoglobina glicosilada.
- Revisión neurológica anual incluyendo la evaluación de la apnea del sueño (polisomnografía) y los diferentes factores de riesgo.
- Revisión oftalmológica cada dos años para vigilar la formación de cataratas y evitar que la ptosis palpebral interfiera con el campo visual.
- Gasometría arterial, espirometría para valorar la fuerza y la función de la musculatura respiratoria. También se recomienda la vacunación para disminuir la incidencia de infecciones.
- Evaluación de la movilidad y estimación del riesgo de caídas proporcionando las medidas físicas necesarias.
- Seguimiento y revisión por parte de los diferentes especialistas en función de las complicaciones que desarrolle cada paciente.



#### 4.10 PRONÓSTICO<sup>4</sup>

- **Evolución de la enfermedad:** como se ha dicho anteriormente es poco frecuente que la evolución de esta enfermedad termine con el paciente en silla de ruedas. Sin embargo, la debilidad muscular progresiva conlleva a alteraciones funcionales en el diafragma y a mayor probabilidad de aspiración lo que condiciona que en casos de enfermedad avanzada sí que exista un mayor compromiso del sistema respiratorio.

El factor más importante para el pronóstico es la edad de aparición de la enfermedad.

- **Esperanza de vida y mortalidad:**<sup>41, 42, 43, 44</sup> se ha demostrado que tanto la edad de debut como la disminución de la supervivencia están estrechamente relacionadas con el número de repeticiones de CTG. De hecho, la forma congénita que es la que mayor número de repeticiones presenta es también el subtipo con edad de debut más precoz y con esperanza de vida menor, con una supervivencia media de 45 años.

Las principales causas de muerte que se han descrito son: el fracaso de la función respiratoria, la enfermedad cardiovascular, arritmias, muerte súbita (riesgo elevado cuando se asocian problemas de la conducción auriculo-ventricular (PR > 200 ms) y ventricular (QRS > 100ms)) y las neoplasias.

#### 5. COMENTARIOS FINALES

- La Distrofia Miotónica tipo 1 es una enfermedad con herencia autosómica dominante causada por una expansión anormal de tripletes CTG en la región no codificante del gen *DMPK* del cromosoma 19q13.
- Existe una gran variabilidad en las manifestaciones clínicas y en la severidad, en relación con el número de repeticiones de CTG. Se definen tres fenotipos diferentes: leve, clásico y congénito (de menor a mayor gravedad).

- El diagnóstico se lleva a cabo a partir de las manifestaciones clínicas y la demostración de la expansión anormal del triplete CTG en el gen *DMPK*, a través de pruebas genéticas como la PCR, TP-PCR o el test de Southern-Blot. Es importante ofrecer consejo genético en las familias portadoras de la enfermedad por las potenciales consecuencias en la descendencia debidas al “fenómeno de anticipación”. También es posible llevar a cabo el diagnóstico prenatal de la enfermedad a través de signos ecográficos o mediante amniocentesis o biopsia corial.
- En algunas ocasiones, sobre todo en pacientes con un número pequeño de repeticiones CTG que desarrollan una forma asintomática o poco sintomática de la enfermedad, el diagnóstico puede retrasarse o incluso no producirse porque pasan desapercibidos y no nos hacen sospechar ni buscar la enfermedad. Estas formas de la enfermedad están infradiagnosticadas.
- Actualmente no existe un tratamiento curativo de la enfermedad, todos los disponibles están dirigidos al alivio sintomático y a lograr una mayor independencia y una mejor calidad de vida.

## 6. GLOSARIO

- **CTG**: Citosina-Timina-Guanina.
- **DM1**: Distrofia Miotónica tipo 1.
- **DM2**: Distrofia Miotónica tipo 2.
- **DMPK**: Myotonic Dystrophy Protein Kinase. Este es el gen que codifica la miosin-kinasa.
- **EMG**: Electromiograma.
- **ROTs**: Reflejos osteotendinosos.

## 7. ANEXO

**Tabla I.** Enfermedades producidas por expansión de trinucleótidos: secuencias y localización.

	Locus	Gen	Producto	Alelos			Secuencia
				Normales	Intermedios	Mutados	
Por expansión en regiones no codificadoras							
FRAXA	Xq27.3	<i>FMR1</i>	FMRP-1	6-50	50-200	>200	CGG
FRAXE	Xq28	<i>FMR2</i>	FMRP-2	6-35	61-200	>200	GCC
FRA11B (Jacobsen)	11q23.3	<i>CBL2</i>		11-20		>100	CGG
FRA16A	16p11			16-49		100-1.900	CCG
Ataxia de Friedreich	9q13-21.1	<i>X25</i>	Frataxina	7-34	35-80	100->1.700	GAA
Distrofia miotónica	19 q13	<i>DM</i>	Proteincinasa	5-35		50-> 200	CTG
Ataxia espinocerebelosa 8	13q21	<i>SCA8</i>		15-50	50-70	80-> 800	CTG
Ataxia espinocerebelosa 12	5q31-32	<i>SCA12</i>	PPP2r2B	31-45		55-78	CAG
Por expansión en regiones codificadoras (exónicas)							
Enfermedad de Huntington	4p16.3	<i>HD</i>	Huntingtina	6-35	30-38	38-180	CAG
Atrofia muscular bulboespinal (Kennedy)	Xq11-12	<i>AR</i>	Receptor de andrógenos	9-36		38-65	CAG
Ataxia espinocerebelosa 1	6p	<i>SCA1</i>	Ataxina-1	6-39		40-88	CAG
Ataxia espinocerebelosa 2	12q	<i>SCA2</i>	Ataxina-2	14-32		33-77	CAG
Ataxia espinocerebelosa 3 (Machado-Joseph)	14q	<i>SCA3</i>	Ataxina-3	12-40		55-86	CAG
Ataxia espinocerebelosa 6	19p13		Proteína canal de calcio	4-18		21-33	CAG
Ataxia espinocerebelosa 7	3p12-13	<i>SCA7</i>	Ataxina-7	7-17		34->200	CAG
Atrofia dentatorrubropalidoluisiana (Haw-River)	12p12	<i>DRP</i>	Atropina-1	3-35	35-48	49-93	CAG
Ataxia-esquizofrenia				12-28		>1.200	CAG

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- Ramírez Sosa Pedro, Valladares Jiménez Vilma Esther. Síndrome de distrofia miotónica tipo I. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2013 Ago [citado 2017 Feb 15]; 17(4):172-179. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942013000400018&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942013000400018&lng=es).
- Rosado Bartolomé Alfredo, Sierra Santos Lucía. Steinert myotonic dystrophy. Rev Clin Med Fam [Internet]. 2015 Feb [cited 2017 Feb 10]; 8(1): 79-83. Available from: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1699-695X2015000100012&lng=en](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2015000100012&lng=en). <http://dx.doi.org/10.4321/S1699-695X2015000100012>.
- Thornton CA. Myotonic dystrophy. Neurol Clin. 2014;32:705–19.
- Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K. GenerReviews [Internet].

- Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2017. 1999 Sep 17 [updated 2015 Oct 22].
5. Kamsteeg K, Wolfram E, Catalli C, Hertz J, Witsch-baumgartner M, et al. European Journal of Human Genetics: EJHG; Leiden. (Dec 2012): 1203-8.
  6. BioMed Research International Volume 2013 (2013), Article ID 391821, 13 pages: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/391821>
  7. Pascual J, Rosenberg R. (2015). Rosenberg's molecular and genetic basis of neurological and psychiatric disease. 1<sup>st</sup> ed. London, England: Academic Press, pp.1153-1168.
  8. Asem-esp.org. (2017). ¿Qué es la Distrofia miotónica o de Steinert). [Online] Available at: <http://www.asem-esp.org/index.php/investigacion/43-iquis-distrofia-miota-o-de-steinert>. [Accessed 6 Feb. 2017].
  9. Gharehbaghi-Schnell EB, Finsterer J, Korschineck I, Mamoli B, Binder BR. Genotype-phenotype correlation in myotonic dystrophy. Clin Genet. 1998;53:20–6.
  10. Moxley RT, Meola G. The myotonic dystrophies. In: *The Molecular and Genetic Basis of Neurologic and Psychiatric Disease*. Rosenberg RN, DiMauro S, Paulson HL, Ptacek L, Nestler EJ, eds. Philadelphia, PA: Wolters Kluwer; 2008:532-41.
  11. Arsenault ME, Prevost C, Lescault A, Laberge C, Puymirat J, Mathieu J. Clinical characteristics of myotonic dystrophy type 1 patients with small CTG expansions. Neurology. 2006;66:1248–50.
  12. Kliegman, R, Nelson W. (2009). Nelson. Tratado de Pediatría. 1st ed. Barcelona: Elsevier, pp.3811-3824.
  13. Bouchard JP, Cossette L, Bassez G, Puymirat J. Natural history of skeletal muscle involvement in myotonic dystrophy type 1: a retrospective study in 204 cases. J Neurol. 2015;262:285–93.
  14. Caillet-Boudin ML, Fernandez-Gomez FJ, Tran H, Dhaenens CM, Buee L, Sergeant N. Brain pathology in myotonic dystrophy: when tauopathy meets spliceopathy and RNAopathy. Front Mol Neurosci. 2014;6:57.
  15. Kalkman JS, Schillings ML, van der Werf SP, Padberg GW, Zwarts MJ, van Engelen BG, Bleijenberg G. Experienced fatigue in facioscapulohumeral dystrophy, myotonic dystrophy, and HMSN-I. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2005;76:1406–9.
  16. Logigian EL, Blood CL, Dilek N, Martens WB, Moxley RT 4th, Wiegner AW, Thornton CA, Moxley RT 3rd. Quantitative analysis of the "warm-up" phenomenon in myotonic dystrophy type 1. Muscle Nerve. 2005;32:35–42.
  17. Bassez G, Lazarus A, Desguerre I, Varin J, Laforet P, Becane HM, Meune C, Arne-Bes MC, Ounnoughene Z, Radvanyi H, Eymard B, Duboc D. Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1. Neurology. 2004;63:1939–41.

18. Lau JK, Sy RW, Corbett A, Kritharides L. Myotonic dystrophy and the heart: A systematic review of evaluation and management. *Int J Cardiol.* 2015;184:600–8.
19. Lund M, Diaz LJ, Gørtz S, Feenstra B, Duno M, Juncker I, Eiberg H, Vissing J, Wohlfahrt J, Melbye M. Risk of cancer in relatives of patients with myotonic dystrophy: a population-based cohort study. *Eur J Neurol.* 2014;21:1192–7.
20. Bellini M, Biagi S, Stasi C, Costa F, Mumolo MG, Ricchiuti A, Marchi S. Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy. *World J Gastroenterol.* 2006;12:1821–8.
21. Asem-esp.org. (2017). Federación ASEM. [Online] Available at: <http://www.asem-esp.org/> [Accessed 6 Feb.2017].
22. Antonini G, Soscia F, Giubilei F, De Carolis A, Gragnani F, Morino S, Ruberto A, Tatarelli R. Health-related quality of life in myotonic dystrophy type 1 and its relationship with cognitive and emotional functioning. *J Rehabil Med.*2006;38:181–5.
23. Dauvilliers YA, Laberge L. Myotonic dystrophy type 1, daytime sleepiness and REM sleep dysregulation. *Sleep Med Rev.* 2012;16:539–45.
24. Modoni A, Silvestri G, Vita MG, Quaranta D, Tonali PA, Marra C. Cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1 (DM1): a longitudinal follow-up study. *J Neurol.* 2008;255:1737–42.
25. García de Andoin N, Echeverría J, Cobo AM, Rey A, Paisán L, López de Munain A. A neonatal form of Steinert's myotonic dystrophy in twins after in vitro fertilization. *Fertil Steril.* 2005;84:756.
26. Geh JL, Moss AL. Multiple pilomatrixomata and myotonic dystrophy: a familial association. *Br J Plast Surg.*1999;52:143–5.
27. De Temmerman N, Sermon K, Seneca S, De Rycke M, Hilven P, Lissens W, Van Steirteghem A, Liebaers I. Intergenerational instability of the expanded CTG repeat in the *DMPK* gene: studies in human gametes and preimplantation embryos. *Am J Hum Genet.* 2004;75:325–9.
28. Distrofia miotónica congénita en una UCI neonatales: series de casos. (2014). *Archivos Argentinos de Pediatría*, [Online] 112(1). Available at: <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.e18>. [Accesses 6 Feb.2017]
29. Harper PS. *Major Problems in Neurology: Myotonic Dystrophy*. London, UK: WB Saunders; 2001.
30. Rakocević-Stojanović V, Savić D, Pavlović S, Lavrnić D, Stević Z, Basta I, Romac S, Apostolski S. Intergenerational changes of CTG repeat depending on the sex of the transmitting parent in myotonic dystrophy type 1. *Eur J Neurol.*2005;12:236–7.
31. Salvador Ramírez D, Zambrano P. Distrofia Miotónica Tipo 1 o Enfermedad de Steinert: Reporte de un caso clínico en la atención primaria de la salud.

- Intramed Journal [Online]. Available at: [journal.intramed.net/index.php/Intramed\\_Journal/article/viewFile/365/147](http://journal.intramed.net/index.php/Intramed_Journal/article/viewFile/365/147)
32. Martorell L, Cobo AM, Baiget M, Naudó M, Poza JJ, Parra J. Prenatal diagnosis in myotonic dystrophy type 1. Thirteen years of experience: implications for reproductive counselling in DM1 families. *Prenat Diagn.* 2007;2007;27:68–72.
  33. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol.* 2012;11:891–905.
  34. Turner C, Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81:358–67.
  35. Whittaker RG, Ferenczi E, Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: practical issues relating to assessment of strength. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2006;77:1282–3.
  36. Le Ber I, Martinez M, Campion D, Laquerriere A, Betard C, Bassez G, Girard C, Saugier-veber P, Raux G, Sergeant N, Magnier P, Maisonobe T, Eymard B, Duyckaerts C, Delacourte A, Frebourg T, Hannequin D. A non-DM1, non-DM2 multisystem myotonic disorder with frontotemporal dementia: phenotype and suggestive mapping of the DM3 locus to chromosome 15q21-24. *Brain.* 2004;127:1979–92.
  37. Gagnon C, Chouinard MC, Laberge L, Veillette S, Bégin P, Breton R, Jean S, Brisson D, Gaudet D, Mathieu J., DMI Expert Panel. Health supervision and anticipatory guidance in adult myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord.* 2010;20:847–51.
  38. Ramirez P, Valladares V. Myotonic dystrophy type I. *Rev Ciencias Médicas* [Internet]. 2013 Aug [cited 2017 Feb 10]; 17 (4): 172-179. Available from: <http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sciarttext&pid=S15613194201300040008&Ing=en>.
  39. Mathieu J, Allard P, Gobeil G, Girard M, De Braekeleer M, Begin P. Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy. *Neurology.* 1997;49:1646–50.
  40. Gagnon C, Chouinard MC, Laberge L, Brisson D, Gaudet D, Lavoie M, Leclerc N, Mathieu J. Prevalence of lifestyle risk factors in myotonic dystrophy type 1. *Can J Neurol Sci.* 2013;40:42–7.
  41. Groh WJ, Groh MR, Shen C, Monckton DG, Bodkin CL, Pascuzzi RM. Survival and CTG repeat expansion in adults with myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve.* 2011;43:648–51.
  42. Johnson NE, Abbott D, Cannon-Albright LA. Relative risks for comorbidities associated with myotonic dystrophy: A population-based analysis. *Muscle Nerve.* 2015;52:659–61.
  43. Mathieu J, Allard P, Potvin L, Prevost C, Begin P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology.* 1999;52:1658–62.

44. Mladenovic J, Pekmezovic T, Todorovic S, Rakocevic-Stojanovic V, Savic D, Romac S, Apostolski S. Survival and mortality of myotonic dystrophy type 1 (Steinert's disease) in the population of Belgrade. *Eur J Neurol.* 2006;13:451–4.