



## Distrofia miotónica de Steinert: caso clínico de una familia y revisión de la bibliografía

### RESUMEN

La distrofia miotónica tipo I o enfermedad de Steinert es una enfermedad multisistémica de origen genético autosómica dominante, generada por la alteración de la expansión del trinucleótido CTG, ubicado en el 3' extremo del gen DPKM (*myotonic dystrophy protein kinase*) en el cromosoma 19q13.3 con alteraciones en el músculo esquelético, cardíacas, oculares, endocrinas y principalmente neurológicas. Tiene cuatro formas clínicas, el diagnóstico se establece con estudios genéticos, datos clínicos y electromiografía. Hasta ahora el tratamiento es únicamente sintomático y existen múltiples estudios en proceso de traslocaciones genéticas. Comunicamos el caso de una familia con enfermedad de Steinert en la que seis integrantes murieron a consecuencia de las manifestaciones clínicas de la enfermedad.

**Palabras clave:** enfermedad de Steinert, distrofia miotónica, enfermedad multiorgánica genética.

Eder Natanael Flores-López<sup>1</sup>  
Cintia Karina Tovilla-Ruiz<sup>2</sup>  
Esmeralda García-Padilla<sup>5</sup>  
Renata Beatriz Sandoval-Gutiérrez<sup>3</sup>  
Luis Carlos Álvarez-Torrecilla<sup>4</sup>

<sup>1</sup> Residente de primer año de Medicina Interna.

<sup>2</sup> Residente de tercer año de Medicina Interna.

<sup>3</sup> Neuróloga adscrita al servicio de Terapia Intensiva y Neurología.

<sup>4</sup> Médico Internista-Cardiólogo Intervencionista adscrito a la Unidad de Hemodinamia. Hospital General de Cuautitlán.

<sup>5</sup> Facultad de Estudios Superiores Iztacala.

## Steinert Myotonic Dystrophy: A Family Case Report and Literature Review

### ABSTRACT

Myotonic dystrophy type I or Steinert's disease is a multisystemic disease of autosomal dominant genetic origin, generated by an alteration at trinucleotide CTG expansion located in the 3' end of the gene DPKM (*myotonic dystrophy protein kinase*) on chromosome 19q13.3 with alterations in skeletal muscle, heart, eye, endocrine and, mainly, neurological. It has four clinical forms; its diagnosis is based on genetic studies, clinical data and electromyography. So far the treatment is just symptomatic and there are many ongoing studies of genetic translocations. This paper reports the case of a family with the Steinert's disease where six members were deceased secondary to the clinical manifestations of this disease.

**Key words:** Steinert's disease, myotonic dystrophy, genetic multisystem disease.

Recibido: 20 de agosto 2013

Acetaptado: noviembre 2013

### Correspondencia

Dr. Eder Natanael Flores López  
Alfonso Reyes s/n  
52910 Cuautitlán, Estado de México.  
dr.eder.natanael@msn.com

### Este artículo debe citarse como

Flores-López EN, Tovilla-Ruiz CK, García-Padilla E, Sandoval-Gutiérrez RB, Álvarez-Torrecilla LC. Distrofia miotónica de Steinert: caso clínico de una familia y revisión de la bibliografía. Med Int Méx 2014;30:195-203.

En general, las distrofias miotónicas se distinguen por ser enfermedades genéticas de herencia autosómica dominante, que causan alteraciones en los músculos, generan incapacidad y alteraciones multisistémicas. Se han descrito dos tipos principales de la enfermedad: enfermedad de Steinert o distrofia miotónica tipo I y la distrofia miotónica tipo 2, también llamada síndrome de Ricker; ambos tipos comparten cierto mecanismo similar fisiopatológico y clínico; sin embargo, existen diferencias muy marcadas entre ambos.<sup>1</sup>

### CASOS CLÍNICOS

Se trata de una familia de ocho integrantes, de los que seis padecieron distrofia muscular miotónica de Steinert. Fue diagnosticada en 1989, con medición de aldolasa y concentraciones altas de creatininfosfocinasa; se realizó también electromiografía que mostró datos de miotonía, así como alteraciones de la conducción. A todos los miembros de la familia se les realizaron estos estudios, además de biopsia muscular de los músculos distales, que evidenció datos compatibles con debilidad de las fibras musculares, atrofia de las mismas, exceso de núcleos de células musculares, entre otros rasgos. Se diagnosticó con enfermedad de Steinert a seis miembros de la familia, quienes iniciaron con síntomas desde 1989, con problemas de debilidad progresiva, lesiones habituales de los miembros pélvicos y problemas de conducción cardiaca.

Esta enfermedad fue transmitida por el padre, quien falleció a la edad de 87 años por causas ajenas a la distrofia de Steinert. Entre los integrantes de esta familia están:

1. Paciente femenina que falleció en marzo de 2009 a la edad de 54 años, con los diagnósticos de insuficiencia respiratoria aguda, neumonía e insuficiencia cardiaca.

2. Paciente masculino que falleció en julio de 2007 a la edad de 56 años con los diagnósticos de cáncer pulmonar e insuficiencia respiratoria aguda.
3. Paciente masculino que falleció en abril de 2007 a la edad de 54 años con los diagnósticos de insuficiencia respiratoria aguda, neumonía grave y choque cardiogénico.
4. Paciente femenina que falleció en marzo de 2004 a la edad de 50 años con los diagnósticos de insuficiencia respiratoria aguda, choque séptico e insuficiencia cardiaca.

Tuvimos la oportunidad de tratar en nuestras instalaciones a dos miembros más de la familia: una paciente que falleció en julio de 2013 a la edad de 51 años, quien tenía como antecedentes ser originaria del Distrito Federal, durante gran parte de su vida fue maestra, católica, con tabaquismo intenso a razón de 20 cigarros al día durante más de 20 años, lesión del tendón de Aquiles bilateral en varias ocasiones, con datos de insuficiencia cardiaca congestiva desde dos años previos, ingresó al servicio de Medicina Interna por datos de insuficiencia cardiaca congestiva con edema agudo pulmonar, así como edema de miembros importante; el electrocardiograma mostró datos de bloqueo trifascicular, la radiografía de tórax mostró cardiomegalia grado III, con datos indirectos radiológicos de hipertensión pulmonar. La química sanguínea reportó: glucosa 100 mg/dL, urea 20 mg/dL creatinina 1 mg/dL, sodio 145 mEq/L, potasio 3.1 mEq/L, cloro 97 mEq/L, ácido úrico 3 mg/dL, leucocitos 7 mil, a expensas de neutrófilos en 87%, hemoglobina 18 mg/dL, plaquetas de 180 mil, creatininfosfocinasa 450 unidades.

Durante su internamiento recibió tratamiento con oxígeno suplementario, diuréticos, vasodilatadores e inotrópicos, con lo que se logró mejoría extraordinaria durante el mes de junio de 2013, por lo que fue dada de alta con medicamentos



y cita abierta a urgencias. Sin embargo, tres días posteriores a su egreso, la paciente tuvo nuevamente datos de disnea, astenia, adinamia y edema. El 9 de julio la paciente sufrió daño respiratorio intenso y fue enviada al servicio de Urgencias del hospital donde recibió tratamiento con amins como dopamina, dobutamina y norepinefrina, sin mejoría clínica; su defunción se certificó por choque cardiogénico, insuficiencia cardíaca sistólica y enfermedad de Steinert.

También se trató a otro de los hermanos: masculino de 56 años, quien inició su padecimiento tres meses antes de su ingreso con disminución de la fuerza muscular de los miembros pélvicos y torácicos, que lo mantenían postrado en cama. El motivo por el que llegó al hospital fue una aparente hemiplejía de hemicuerpo derecho; acudió a un hospital privado, donde fue valorado por el servicio de Neurología y se sospechó un evento vascular isquémico. En ese hospital se realizó una tomografía de cráneo simple y contrastada con ausencia de evento vascular cerebral isquémico; los familiares decidieron el egreso de ese hospital y acudieron a nuestra institución, donde apreciamos clínicamente que la disminución de la fuerza muscular era simétrica, sin predominio por algún lado; se realizó una nueva tomografía cuatro días después de la primera y de la supuesta disminución de la fuerza muscular del hemicuerpo derecho que mostró ausencia de lesiones compatibles con evento vascular; sin embargo, el paciente tenía datos de lesión axonal difusa y atrofia cortical severa; en términos clínicos el paciente únicamente mostraba datos de disminución de la fuerza muscular, así como incapacidad para expresarse y deglutir. El electrocardiograma evidenció datos de bloqueo trifascicular, la radiografía de tórax mostró datos de cardiomegalia grado II y datos sugerentes de hipertensión pulmonar. Los resultados de laboratorio arrojaron: glucosa 105 mg/dL, urea 35, creatinina 0.7, sodio 134 mEq/dL, potasio 3.7 mEq/dL, cloro 89 mEq/L, leucocitos 8,400 a

expensas de neutrófilos 72%, hemoglobina 12 mg/dL, plaquetas 200 mil, creatininfosfocinasa 527 unidades. El paciente fue valorado en el servicio de Neurología, donde los médicos expresaron que los síntomas seguramente se debían a la enfermedad de Steinert. Se realizó cirugía para alimentación con sonda de gastrostomía y fue dado de alta sin mejoría neurológica, por máximo beneficio, con cuidados paliativos a su domicilio, donde falleció en el mes de julio.

## DISCUSIÓN

En general, las distrofias miotónicas son objeto de una amplia investigación debido a su importancia clínica e intrigante biología molecular. La degeneración progresiva de los músculos que lleva a la debilidad incapacitante y pérdida del tono muscular, en combinación con afectación multisistémica, son las principales características de la distrofia miotónica tipo 1 (también conocida como enfermedad de Steinert) y la distrofia miotónica tipo 2.<sup>1</sup>

La distrofia miotónica tipo 1 se reconoció clínicamente desde hace más de 100 años. Sin embargo, el tipo 2 se reconoció hace tan sólo 18 años, gracias a estudios genéticos realizados.<sup>2</sup>

Existen dos tipos de distrofias miotónicas: la tipo 1 o enfermedad de Steinert, que puede subdividirse en cuatro subgrupos clínicos, y la tipo 2, conocida también como miopatía miotónica proximal o síndrome de Ricker. A pesar de las características de diagnóstico básicas comparables y de los múltiples órganos en común participación, hay características clínicas específicas de ambos tipos que les permiten ser distinguidos.<sup>3</sup>

Los mecanismos fisiopatológicos que subyacen a la distrofia miotónica son considerablemente más complejos que previamente anticipados. Sin embargo, la mayor parte parece converger en la toxicidad del ARN.<sup>4</sup>

En los pacientes con distrofia miotónica tipo 1, hay alteraciones en el triplete citocina, tiamina y guanina (CTG), expansiones de éste que van desde 51 repeticiones a cientos de miles, mientras que los individuos sanos tienen 5 a 37 repeticiones.

Longitudes entre 38 y 50 se consideran alelos premutados, mientras que 51 a 100 repeticiones son protomutaciones.

Los pacientes con premutaciones o protomutaciones sólo padecen síntomas leves, como las cataratas. Los pacientes con distrofia miotónica tipo 1 tienen más de 100 repeticiones. Esta expansión desmedida ocurre en la región DMPK de la banda del cromosoma 19q13.3.<sup>5</sup>

La distrofia miotónica tipo 2 es causada por una expansión de (CCTG)<sub>n</sub> en la porción del gen CNBP intrón I del cromosoma 3q21.<sup>6,7</sup>

### Epidemiología

Antes de la identificación de las distintas mutaciones genéticas, la prevalencia combinada de las distrofias miotónicas se estimó en 1 por cada 8,000 (12.5/100,000), sobre la base de comprobación clínica.<sup>8</sup>

Sin embargo, las estimaciones de prevalencia pueden variar ampliamente según la población. Se ha reportado alta prevalencia en el norte de Suecia, Quebec y en la región vasca de España.

Los resultados de un estudio de la genética de poblaciones en Finlandia mostraron que la frecuencia de la distrofia miotónica tipo 2 (1/1,830) puede ser mucho más alta que la del tipo 1 (1/2,760) en la misma población.<sup>9</sup>

No existen datos de la prevalencia de esta enfermedad en México y no encontramos base bibliográfica para América Latina.

En términos clínicos la distrofia miotónica tipo 1 o enfermedad de Steinert puede clasificarse en cuatro diferentes subtipos: *a)* suaves, *b)* clásicos o de la edad adulta, *c)* juveniles y *d)* tipo congénito.

**Forma suave.** También llamada por otros autores como de inicio tardío oligosintomática; se distingue por síntomas leves, como cataratas prematuras y calvicie como las características clínicas únicas. Puede aparecer una miopatía de inicio tardío y la miotonía puede ser sólo detectable por electromiografía. Pueden surgir alteraciones de la conducción cardíaca, dando lugar a una vida más corta.

**Clásica o de la edad adulta.** La edad de inicio suele ser en la segunda o tercera décadas de la vida. Los síntomas más frecuentes son la debilidad distal, que implica los flexores largos de los dedos de los brazos y las dorsiflexores de las piernas, lo que da lugar a los síntomas relacionados con la fuerza de la mano de agarre y mayor incidencia de tropiezo. Además, los pacientes pueden tener cataratas y calvicie y las alteraciones de la conducción cardíaca están presentes en forma regular. Existe miotonía clínica, también pueden ocurrir síntomas gastrointestinales y fatiga. La apatía, falta de iniciativa, la somnolencia diurna y la fatiga pueden ser síntomas importantes. Estas características tienen un efecto significativo en la calidad de la vida.

Algunos autores consideran tres síntomas principales o cardinales: debilidad muscular, miotonía y cataratas.

La miotonía se manifiesta habitualmente como rigidez, los padres notan esta rigidez desde la edad escolar hasta la segunda o tercera década de la vida; en pacientes sin rigidez, ésta se ha identificado en un momento posterior durante exámenes clínicos o fisiológicos como la electromiografía, aunque en la edad adulta temprana



la debilidad muscular puede estar totalmente ausente.

Las cataratas se detectan con exámenes oftalmológicos y el tratamiento de elección es la extirpación quirúrgica de las mismas.<sup>1</sup>

En los pacientes con distrofia miotónica tipo 1 la debilidad muscular esquelética lleva a la inmovilidad y ésta, a su vez, a insuficiencia respiratoria, disartria y disfagia, que es la causa principal de discapacidad grave y de muerte en las últimas etapas de la distrofia miotónica tipo 1.

La debilidad muscular afecta la cara, el cuello y los músculos de las extremidades distales en paralelo con pérdida de masa muscular. Existe atrofia en el músculo temporal que, junto con la ptosis, contribuye al característico aspecto facial miopático, que se destaca por calvicie frontal en los hombres.

Invariablemente se encuentra miotonía en la presentación adulta de la distrofia miotónica tipo 1, en los datos clínicos y en la electromiografía. El signo más común es miotonía por percusión en el músculo tenar y, con menor frecuencia, la miotonía por agarre.<sup>10,11</sup>

En los casos comunicados, uno de los pacientes que atendimos tuvo disminución progresiva de la movilidad, disartria y disfagia, que en un inicio se confundieron con un evento vascular cerebral, mismo que fue descartado, además de disfagia; todos estos datos clínicos de características neurológicas correspondían con la clínica de nuestro paciente, ante la falta de deglución y la disfagia, se optó por la gastrostomía para alimentación, con un pronóstico ominoso para la vida.

Los defectos de la conducción cardíaca y las taquiarritmias podrían dar lugar a episodios cardíacos tempranos y muerte súbita. El principal hallazgo patológico es la fibrosis en el sistema de conducción y el nodo sinusal.

En términos clínicos los pacientes manifiestan miocardiopatía dilatada o hipertrófica que conduce a la insuficiencia cardíaca.

Otra de las principales manifestaciones de la distrofia miotónica son los trastornos de la conducción, entre ellos los bloqueos auriculo-ventriculares, de rama y hemifasciculares.<sup>12-15</sup>

Hermans y colaboradores efectuaron un estudio realizado con 80 pacientes con distrofia miotónica 1 a quienes realizaron resonancia magnética y estudios de marcadores de insuficiencia cardíaca; encontraron disfunción sistólica ventricular izquierda leve a moderada, dilatación ventricular, hipertrofia miocárdica, como fibrosis, cambios electrocardiográficos estrechamente asociados con alteraciones de la conducción. Sin embargo, 16% de los pacientes con un ECG normal siguió teniendo alteraciones miocárdicas. Estos resultados apoyan el concepto de que el miocardio está generalmente implicado en el proceso patogénico de la distrofia miotónica 1.<sup>16</sup>

Es de sumo interés este apartado porque los casos descritos y tratados en el hospital tuvieron cambios notorios en el sistema de conducción cardíaca, ambos con bloqueos trifasciculares, lo que, aunado al tabaquismo crónico, degenera en insuficiencia cardíaca congestiva y riesgo elevado de muerte súbita.

Las anomalías cerebrales en la distrofia miotónica del adulto con distrofia miotónica 1 son estructurales y funcionales. La más alterada es la función neuropsiquiátrica, que se distingue por personalidad que tiende a la evitación y la reducción de la percepción de los síntomas y signos de enfermedad, deterioro cognitivo leve y más tarde apatía.

La somnolencia diurna está siempre presente en la etapa de discapacidad física y sólo con poca frecuencia se debe a apnea obstructiva.

Juntos, estos cambios podrían dar lugar a un bajo nivel educativo y reducción de la actividad profesional. En las imágenes por resonancia magnética se observan diferentes cambios en la sustancia blanca, asimismo, es evidente la atrofia cortical.<sup>17-19</sup>

Un estudio de cohorte realizado por Weber y su grupo, que relacionó los cambios neurológicos entre pacientes con distrofia miotónica tipos 1 y 2, encontró que algunos déficits cognitivos característicos de estos pacientes están vinculados con los cambios estructurales cerebrales específicos. La disminución en la materia gris y el metabolismo son procesos independientes y las anomalías cerebrales generalizadas son más pronunciadas en el tipo 1.<sup>20</sup>

Esto fue muy marcado también en nuestros casos clínicos, porque pese a que ambos tenían carrera universitaria, sufrían deterioro de las capacidades intelectuales básicas: el paciente masculino tenía incapacidad de expresarse por completo, y la paciente mostraba dificultad para la memoria a corto plazo.

Kaminsky y su grupo valoraron a 108 pacientes con distrofia miotónica 1 y las características de disfunción orgánica de los mismos. Los principales trastornos endocrinos encontrados fueron: diabetes (17.1%), hipercolesterolemia (21%), hipertrigliceridemia (47.6%) e insuficiencia gonadal masculina (58%).<sup>21</sup>

Este estudio también reveló diversas alteraciones pulmonares, principalmente de características restrictivas con capacidad pulmonar total menor de 80% en 61.3%; esto se explica por la disminución de la capacidad de los músculos de la respiración, que habitualmente degenera en insuficiencia respiratoria severa.<sup>22</sup>

**Forma juvenil.** Los pacientes no tienen los síntomas musculares característicos; los niños

sufren debilidad muscular, pérdida de la fuerza o miotonía. En cambio, tienen dificultades en la escuela, que generalmente hacen buscar un neurólogo pediatra por retraso mental.

En múltiples casos, la verdadera naturaleza de la enfermedad cerebral no se entiende hasta que a uno de los padres, generalmente la madre, se le diagnostica distrofia miotónica tipo 1 en la edad adulta.

Al igual que con la enfermedad de tipo congénito 1, los niños con inicio de distrofia miotónica tipo 1 en la infancia padecerán síntomas musculares a una edad mayor, con discapacidades físicas comparables con las de la forma severa del adulto.<sup>23</sup>

**Forma congénita.** La forma más grave de distrofia miotónica congénita tipo 1 se manifiesta de manera prenatal mediante la reducción de los movimientos fetales, polihidramnios y varias deformaciones detectadas en la ecografía fetal.

Al nacer, los bebés tienen graves problemas de hipotonía en las extremidades, el tronco, respiratoria y facial, lo que lleva a insuficiencia respiratoria y dificultades para la alimentación.

Con cuidados intensivos los niños sobreviven y no necesitan ventilación asistida, algunos de ellos pueden llegar a caminar y retrasar el daño muscular hasta la segunda década de la vida.<sup>24</sup>

Los pacientes con distrofia miotónica tipo 2 tienen cuadros clínicos diversos. El fenotipo clínico es muy variable: discapacidades a la edad de 40 años en adelante, muerte cardíaca temprana, debilidad proximal leve que es apenas reconocible y concentraciones ligeramente elevadas de creatinina en pacientes de edad avanzada.

El primer síntoma subjetivo es, generalmente, la debilidad de la extremidad inferior proximal,



que causa dificultades para subir escaleras o dolor. Las características cardinales de la distrofia miotónica tipo 1, como la miotonía, pueden estar ausentes en pacientes con el tipo 2 de la enfermedad, incluso, los cambios en la electromiografía y las cataratas se observan en pocos individuos en el momento del diagnóstico.

La debilidad muscular en los pacientes con el tipo 2 comienza en una etapa posterior, el curso clínico es más favorable y la vida es casi normal.<sup>25</sup>

### Diagnóstico

*PCR y análisis de fragmentos de longitud.* El mejor método de análisis es la prueba en cadena de la polimerasa (PCR). Los alelos que contienen entre 5 y 100 a 125 unidades de repetición CTG- pueden detectarse y ubicarse con cebadores sintéticos marcados con fluorescencia que rodean la región de repetición CTG-, seguido por análisis directo de la longitud de los productos amplificados por electroforesis.

*Análisis de transferencia Southern.* Es la técnica más común utilizada para evaluar la mutación de expansión, que tiene la ventaja añadida de estimar el tamaño de la repetición. Sin embargo, este procedimiento tiene una pequeña tasa de falsos negativos debido a la sensibilidad reducida en casos de extrema heterogeneidad somática. Este método es el patrón de referencia para la detección de alelos DMPK que contienen 100 o más repeticiones del triplete citocina, tiamina y guanina (CTG). Por tanto, éste y la determinación de PCR son pruebas diagnósticas.

*Estudios sanguíneos.* La actividad de la creatinina en suero es, por lo general, ligera o moderadamente elevada en los pacientes con distrofia miotónica tipo 1 o 2, aunque las mediciones normales de esta enzimas son frecuentes en la enfermedad tipo 2. El aumento de las concen-

traciones de las enzimas hepáticas, en particular  $\gamma$ -glutamil transferasa, es hallazgo común, al igual que hipogammaglobulinemia por IgG por razones hasta ahora desconocidas.

*Electromiografía.* Antes de las pruebas genéticas de diagnóstico la electromiografía era una de las pruebas de elección, muestra la combinación de la miotonía y cambios miopáticos considerados patognomónicos para el diagnóstico de distrofia miotónica.

*Biopsia muscular.* Los hallazgos en la biopsia muscular de pacientes con distrofia miotónica tipo 1 están bien establecidos y son más pronunciados en el músculo distal que en el proximal, incluyendo un número sumamente aumentado de los núcleos internos, las masas sarcoplásmicas, anillo de fibras, y atrofia moderada de fibras con débil musculatura en términos clínicos.<sup>25-27</sup>

El diagnóstico de nuestros pacientes se realizó en 1989, cuando las pruebas genéticas aún no existían; las primeras pruebas genéticas se usaron en 1992, por tanto, en nuestros casos clínicos el diagnóstico se basó en las características clínicas, por la elevación de la creatinina fosfoquinasa y por los resultados de la electromiografía y la biopsia muscular.

### Tratamiento

Hay diversos enfoques terapéuticos de la distrofia miotónica tipo 1 que no se basan en la modificación de la enfermedad, sino en orientar la gestión exclusivamente sintomática. La mexiletina, que modula los canales de sodio y, por tanto, disminuye la miotonía, y los estimulantes del sistema nervioso central para combatir la fatiga son una alternativa de tratamiento.

Otras investigaciones sugieren que el factor de crecimiento similar a la insulina exógena (IGF1) podría mejorar la fuerza muscular y la función en

los pacientes adultos con distrofia miotónica tipo 1 probablemente debido a su efecto anabólico en el músculo; sin embargo, un estudio efectuado en 2009 comprobó su ineficacia.

Otras intervenciones se han cumplido con menos éxito. Un estudio de 12 semanas de la administración de dehidroepiandrosterona (DHEA) en pacientes con distrofia miotónica tipo 1 demostró que ésta no fue eficaz en términos de la medición de resultado de la prueba muscular manual (MMT).<sup>28-30</sup>

Actualmente toda la investigación terapéutica tiene enfoque traslacional para la modificación de la enfermedad; es decir, mediante la corrección de las repeticiones de los tripletes nucleótidos a nivel genético, entre estos enfoques se encuentran:

Orientación expansión de la repetición y la inestabilidad en el ADN, otras investigaciones están orientadas al ARN tóxico, la reestructuración de la horquilla del ARN y la búsqueda de proteínas de unión del ARN; algunas se encuentra en etapa teórica y otras en fase de investigación.<sup>31</sup>

El panorama de la investigación genética de esta enfermedad y su tratamiento será, sin duda, amplio en los próximos años; seguramente habrá logros importantes en la modificación del ARN que, incluso, reviertan la enfermedad.

## CONCLUSIONES

La investigación en distrofia miotónica tipo 1 ha abierto nuevas fronteras en la investigación médica. Han pasado 20 años desde el descubrimiento de la mutación DM1. Su descubrimiento ocurrió en las primeras etapas de un campo completamente nuevo en genética humana, a saber, el estudio de las mutaciones de expansión de repetición.

Hace poco, la investigación genética sugirió claramente la posibilidad potencial de revertir la distrofia miotónica tipo 1. En última instancia, las propiedades únicas de la patogénesis de esta enfermedad han llevado al desarrollo de varias estrategias terapéuticas prometedoras que hacen plausible imaginar una terapia diseñada para detener la progresión o incluso revertir el daño inducido por el ARN tóxico.

No encontramos en las bases de datos ni en la bibliografía otros casos clínicos en México; el objetivo de este artículo es generar conocimiento respecto a este padecimiento, fomentar la investigación y, por consiguiente, el desarrollo de mayor conocimiento.

Nuestros casos clínicos no tuvieron tratamiento genético porque aún está en vías de investigación, no se descarta que en algunos años esta enfermedad pueda ser reversible.

## Agradecimiento

Al señor Enrique Mercado que permitió tener un expediente detallado de este caso familiar, para la generación de mayor conocimiento.

## REFERENCIAS

1. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 2012;11:891-905.
2. Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, et al. Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts. *Neurology* 1994;44:1448-1452.
3. Kamsteeg EJ, Kress W, Catalli C, Hertz JM, et al. Best practice guidelines and recommendations on the molecular diagnosis of myotonic dystrophy types 1 and 2. *Eur J Hum Genet* 2012;20:1203-1208.
4. Lee JE, Cooper TA. Pathogenic mechanisms of myotonic dystrophy. *Biochem Soc Trans* 2009;37:1281-1286.
5. Osborne RJ, Thornton CA. RNA-dominant diseases. *Hum Mol Genet* 2006;15:162-169.
6. Liquori CL, Ricker K, Moseley ML, et al: Myotonic dystrophy type 2 caused by a CCTG expansion in intron 1 of ZNF9. *Science* 2001;293:864-867.





7. Ranum LP, Rasmussen PF, Benzow KA, Koob MD, Day JW. Genetic mapping of a second myotonic dystrophy locus. *Nat Genet* 1998;19:196-198.
8. Harper PS. *Myotonic dystrophy*. 3<sup>rd</sup> ed. London: WB Saunders, 2001.
9. Ricker K, Koch MC, Lehmann-Horn F, et al. Proximal myotonic myopathy: a new dominant disorder with myotonia, muscle weakness, and cataracts. *Neurology* 1994;44:1448-1452.
10. Mathieu J, Allard P, Potvin L, et al. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 1999;52:1658-1662.
11. Logigian EL, Blood CL, Dilek N, et al. Quantitative analysis of the "warm-up" phenomenon in myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 2005;32:35-42.
12. Groh WJ, Groh MR, Saha C, et al. Electrocardiographic abnormalities and sudden death in myotonic dystrophy type 1. *N Engl J Med* 2008;358:2688-2697.
13. Rodríguez UP, Rivas EG, Cabello A. Repercusión cardiaca de las enfermedades neuromusculares. *Rev Esp Cardiol* 2005;84:330-336.
14. Mammarella A, Paradiso M, Antonini G, Paoletti V, et al. Natural history of cardiac involvement in myotonic dystrophy (Steinert's disease): a 13-year follow-up study. *Adv Ther* 2000;17:238-251.
15. Antonini G, Giubilei F, Mammarella A, Amicucci P, et al. Natural history of cardiac involvement in myotonic dystrophy: correlation with CTG repeats. *Neurology* 2000 24;55:1207-1209.
16. Hermans MC, Faber CG, Bekkers SC, de Die-Smulders CE, et al. Structural and functional cardiac changes in myotonic dystrophy type 1: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:48.
17. Winblad S, Lindberg C, Hansen S. Temperament and character in patients with classical myotonic dystrophy type 1 (DM-1). *Neuromuscul Disord* 2005;15:287-292.
18. van der Werf S, Kalkman J, Bleijenberg G, et al. The relation between daytime sleepiness, fatigue, and reduced motivation in patients with adult onset myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003;74:138-139.
19. Minnerop M, Weber B, Schoene-Bake JC, et al. The brain in myotonic dystrophy 1 and 2: evidence for a predominant white matter disease. *Brain* 2011;134:3527-3543.
20. Weber YG, Roebing R, Kassubek J, Hoffmann S, et al. Comparative analysis of brain structure, metabolism, and cognition in myotonic dystrophy 1 and 2. *Neurology* 2010;74:1108-1117.
21. Kaminsky P, Poussel M, Pruna L, Deibener J, et al. Organ dysfunction and muscular disability in myotonic dystrophy type 1. *Baltimore: Medicine* 2011;90:262-268.
22. de Backer M, Bergmann P, Perissino A, Gottignies P, Kahn RJ. Respiratory failure and cardiac disturbances in myotonic dystrophy. *Eur J Intensive Care Med* 1976;2:63-67.
23. Angeard N, Jacqueline A, Gargiulo M, et al. A new window on neurocognitive dysfunction in the childhood form of myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Neuromuscul Disord* 2011;21:468-476.
24. Ashizawa T, Sarkar PS. Myotonic dystrophy types 1 and 2. *Handb Clin Neurol* 2011;101:193-237.
25. Udd B, Meola G, Krahe R, et al. Myotonic dystrophy type 2 (DM2) and related disorders report of the 180th ENMC workshop including guidelines on diagnostics and management 3-5 December 2010. Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord* 2011;21:443-450.
26. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, et al. 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.
27. Fu YH, Pizzuti A, Fenwick Jr RG, et al. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science* 1992;255:1256-1258.
28. Logigian EL, Martens WB, Moxley RT, McDermott MP, et al. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 74:1441-1448.
29. Penisson-Besnier I, Devillers M, Porcher R, Orlikowski D, et al. Dehydroepiandrosterone for myotonic dystrophy type 1. *Neurology* 2008;71:407-412.
30. Vlachopapadopoulou E, Zachwieja JJ, Gertner JM, Manzione D, et al. Metabolic and clinical response to recombinant human insulin-like growth factor I in myotonic dystrophy-a clinical research center study. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:3715-3723.
31. Foff EP, Mahadevan MS. Therapeutics development in myotonic dystrophy type 1. *Muscle Nerve* 2011;44:160-169.