

UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**UNA DISTROFIA MUSCULAR
PREVALENTE POCO
DIAGNOSTICADA: SERIE DE CASOS
CLÍNICOS DE DISTROFIA
MIOTÓNICA TIPO 1 (DM1).**

Tatiana Gabriela Aldaz López

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna
Bogotá D.C Colombia
2017

UNA DISTROFIA MUSCULAR PREVALENTE POCO DIAGNOSTICADA: SERIE DE CASOS CLÍNICOS DE DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1 (DM1).

Tatiana Gabriela Aldaz López

Trabajo de investigación presentado como requisito parcial para optar al título de:
Especialista en Neurología Clínica

Director:

Dr. Pablo Lorenzana Pombo

Profesor Titular de Neurología Clínica

Línea de Investigación:

Distrofias Musculares

Universidad Nacional de Colombia

Facultad de Medicina, Departamento de Medicina Interna

Bogotá D.C., Colombia

2017

A mis padres por la ardua tarea de educar a una hija fuera de su país, a mis profesores por creer en mí y darme la oportunidad de alcanzar el sueño de ser neuróloga, a mis compañeros por su incondicional apoyo durante estos años de residencia y a mi hermana a quien cito a continuación; por ser mi motivación.

“La vida está llena de misterios, no tiene sentido sumergirse en las aguas turbias de un pasado irrelevante, cuando aún quedan cosas por descubrir.”

Ariana Aldaz López

Alas de Arcángel

Resumen

ANTECEDENTES: La Distrofia Miotónica Tipo 1 (DM1), es la distrofia muscular más frecuente en adultos, esta serie de casos clínicos es la segunda conocida en Colombia, la primera realizada en 1983 por Pradilla.

METODOLOGÍA: La información se obtuvo de voluntarios con DM1 por entrevista directa y examen físico; se aplicaron, el Montreal-Cognitive Assessment (MoCA test), Fatigue Severity Scale (FSS), la Escala de Somnolencia Epworthel (ESS), el Inventario de depresión de Beck (BDI); la severidad del compromiso muscular se evaluó según la Muscular Impairment Rating Scale (MIRS); se realizaron análisis de frecuencias; se buscaron correlaciones usando el coeficiente de correlación de Spearman, la prueba Chi-cuadrado y el test exacto de Fisher.

RESULTADOS: Treinta y siete pacientes fueron seleccionados con diagnóstico clínico, electrofisiológico y/o genético de DM1, siendo los pilares diagnósticos la debilidad muscular y las descargas miotónicas. Entre las principales complicaciones sistémicas se encontraron: alteraciones cardíacas (53,8%), respiratorias (66,6%), endocrinológicas (38,5%), digestivas (59,5%), psiquiátricas (27%) y cognitivas (29,7%). Los síntomas más frecuentes fueron: somnolencia excesiva diurna (78,4%) y fatiga (81,1%). Los pacientes masculinos presentaron un fenotipo más severo tanto en manifestaciones motoras como no motoras de la enfermedad.

CONCLUSIÓN: Esta serie de casos demuestra la prevalencia de las principales características clínicas de la DM1 y las correlaciones entre ellas; también provee la base de datos necesaria para desarrollar estudios prospectivos, con modificadores sintomáticos y preventivos. Se debe ofrecer un manejo multidisciplinario a las personas con DM1 siendo el primer paso, conocer las diferentes formas de expresión clínica, priorizando controles médicos periódicos para la prevención y detección temprana de complicaciones multisistémicas, mejorando así la calidad y la esperanza de vida de estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: Distrofia Miotónica Tipo 1, Enfermedad de Steinert, serie de casos, Colombia, complicaciones sistémicas

Abstract

BACKGROUND: Myotonic Dystrophy Type 1 (MD1) is the most frequent muscular dystrophy in adults, this case series is the second known in Colombia, the first was described by Pradilla in 1983.

METHODS: The information was obtained from volunteers with MD1, by direct interview, physical examination and clinical records. Patients were administered the Montreal-Cognitive Assessment (MoCA test), Fatigue Severity Scale (FSS), Epworth Sleepiness Scale (ESS), Beck Depression Inventory (BDI). Severity of muscular involvement was assessed using the Muscular Impairment Rating Scale (MIRS). Statistical frequency analysis was performed and correlations were calculated between two variables using Spearman's correlation tests, Chi-square test and if appropriate Fisher's exact test.

RESULTS: Thirty-seven patients were selected with clinical, electrophysiological and / or genetic diagnosis of MD1, being the clinical pillars: muscular weakness and myotonic discharges. The main comorbidities identified were: cardiac (53,8%), respiratory (66,6%), endocrinological (38,5%), digestive (59,5%), psychiatric (27%) and cognitive (29,7%) compromise. The most frequent symptoms found were excessive daytime sleepiness (78,4%) and fatigue (81,1%). It was found that male patients have a more severe phenotype in both motor and non-motor manifestations of the disease.

CONCLUSION: This case series demonstrates the prevalence of clinical features of patients with MD1 and correlations between them. It also provides the database to develop prospective studies, with symptomatic and preventive modifiers. A multidisciplinary approach should be offered to people with MD1. The first step is to know the different forms of clinical expression, prioritizing periodic medical controls for prevention and early detection of multisystem complications, thereby improving quality and life expectancy of these patients.

KEYWORDS: Myotonic dystrophies type 1, Steinert's disease, case reports, Colombia, comorbidities

Contenido

	Pág.
Resumen	V
Abstract	VI
Contenido	VII
Lista de Tablas	IX
Lista de Gráficos	IX
Lista de Abreviaturas	X
Introducción	1
1. Objetivos	3
1.1 Objetivo General:	3
1.2 Objetivos Específicos:.....	3
2. Marco Teórico	4
2.1 Fisiopatología	4
2.2 Características clínicas	5
2.2.1 Facies.....	5
2.2.2 Compromiso Muscular Bulbar	5
2.2.3 Miotonía.....	6
2.2.4 Manifestaciones musculares y de Nervio periférico.....	6
2.2.5 Compromiso cardíaco	6
2.2.6 Complicaciones respiratorias	7
2.2.7 Complicaciones oculares.....	8
2.2.8 Alteraciones cognitivas y psiquiátricas	8
2.2.9 Trastornos del Sueño	9
2.2.10 Alteraciones gastrointestinales.....	9
2.2.11 Anormalidades endocrinológicas.....	10

2.3	Características electrofisiológicas.....	11
2.4	Características Histopatológicas:	11
2.5	Diagnostico:	11
3.	Materiales y Métodos.....	12
3.1	Diseño de la Investigación	12
3.2	Población Estudiada.....	12
3.3	Recolección de la información.....	12
3.4	Definición de Casos.....	12
3.5	Análisis Estadístico	13
4.	Consideraciones Éticas.....	14
4.1	Procedimiento para la toma de consentimiento informado:	15
5.	Resultados	23
5.1	Características Demográficas.....	23
5.2	Características Clínicas.....	24
5.3	Función Cardíaca y Respiratoria.....	28
5.4	Evaluación Oftalmológica.....	29
5.5	Características Cognitivas y Psiquiátricas	29
5.6	Trastornos de Sueño y Fatiga.....	29
5.7	Función Digestiva y Genitourinaria	30
5.8	Función Endocrinológica	31
5.9	Características Electrofisiológicas.....	31
5.10	Diagnóstico Genético	31
6.	Discusión.....	32
7.	Conclusión	36
	Referencias	37

Lista de Tablas

Tabla Nº1 Características Demográficas y Síntoma Inicial	24
Tabla Nº2 Características Clínicas	25
Tabla Nº3 Muscular Impairment Rating Scale (MIRS)	26
Tabla Nº4 Alteraciones Cardíacas y Respiratorias	28
Tabla Nº5 Alteraciones Cognitivas, Psiquiátricas, Sueño y Fatiga.....	29
Tabla Nº6 Alteraciones Digestivas y Genitourinarias	30

Lista de Gráficos

Gráfico Nº1 Selección de pacientes para la serie de casos clínicos	23
Gráfico Nº2 Características Clínicas	26
Gráfico Nº3 Debilidad Muscular Cabeza y Cuello	26
Gráfico Nº4 Debilidad Muscular de Extremidades	27
Gráfico Nº5 Miotonía	27
Gráfico Nº6 Otra sintomatología	28
Gráfico Nº7 Alteraciones Cognitivas y Psiquiátricas.....	30
Gráfico Nº8 Aparato Digestivo y Genitourinario	31

Lista de Abreviaturas

ABREVIATURA	TÉRMINO
BDI	Inventario de depresión de Beck
BIN1	bridging integrator 1
CELF	CUGBP Elav-Like Family
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CUG_BP	CUG triplet repeat, RNA binding protein
DM1	Distrofia Miotónica Tipo 1
DMPK	Dystrophia myotonica protein kinase
DMWD	Dystrophia Myotonica, WD Repeat Containing
ECM	Esternocleidomastoideo
ECOTT	Ecocardiograma Transtorácico
EKG	Electrocardiograma
ESS	Escala de somnolencia de Epworth
FSS	Fatigue Severity Scale
M.	Muscular
MBNL	Muscleblind-like protein
MD1	Myotonic Dystrophy Type 1
MIRS	Muscular Impairment Rating Scale
MMII	Miembros Inferiores
MMSS	Miembros Superiores
MOCA	Montreal Cognitive Assessment
MRNA	Ácido ribonucleico mensajero
N	Número total de pacientes
NCV	Velocidades de Neuroconducción
RNA	Ácido ribonucleico
SIX5	SIX Homeobox 5
SUEÑO REM	Sueño de movimientos oculares rápidos

Introducción

La distrofia miotónica tipo 1 (DM1) o enfermedad de Steinert fue descrita por primera vez en 1909. La mutación detectada en 1992 es debida a una expansión del trinucleótido de CTG en la región 3' de la región UTR no traducida de *DMPK* (*myotonic dystrophy protein kinase gene*) localizado en el cromosoma 19q13.3. (1–4)

Es la distrofia muscular progresiva más común en el adulto caracterizada por presentar miopatía, miotonía y compromiso multiorgánico con distintos fenotipos de presentación. (4–6)

Tiene una prevalencia de 1 en 8300 a 1 en 10700 en Europa, datos desconocidos en Colombia. La prevalencia en Orphanet.com se reporta 1-5 por cada 10000 habitantes, presentando una prevalencia mayor que otras enfermedades huérfanas más conocidas por profesionales de la salud y el público en general como la hemofilia tipo A entre otras.

La expansión de tripletes CTG se encuentra en pacientes sanos en número de 5 a 35 repeticiones, aquellos pacientes con DM mínimamente afectados tienen por lo menos 50 repeticiones(7). Genéticamente, la DM1 se caracteriza por el fenómeno de anticipación por el cual el número de repeticiones aumenta en las generaciones posteriores. El número de repeticiones también se correlaciona con los diferentes fenotipos de la enfermedad, los cuales se dividen en: DM1 congénita, DM1 de inicio en la infancia, DM1 Clásica o de inicio en la edad Adulta y DM1 de inicio tardío (8).

Las manifestaciones clínicas son debilidad y atrofia muscular, dando lugar a facies miopática, y descargas miotónicas, principalmente en manos, lengua y cara. Frecuentemente presentan compromiso cardíaco con trastornos de la conducción y disfunción contráctil, así como compromiso ocular por catarata primaria juvenil.

Se ha descrito asociación con somnolencia excesiva diurna, alteraciones neuropsicológicas, endocrinológicas y psiquiátricas.

Aunque no se conocen datos exactos de esta enfermedad en Colombia datos internacionales demuestran su alta prevalencia y la presencia de manifestaciones sistémicas que la acompañan, por lo que estamos en la necesidad de ofrecer un manejo integral a las personas con Distrofia Miotónica Tipo 1 siendo el primer paso, conocer las diferentes formas de expresión clínica y las complicaciones que ella conlleva, difundiendo la información obtenida para concientizar al personal médico no especializado y a los pacientes afectados sobre prevención y detección temprana de las complicaciones sistémicas de la enfermedad

En el presente trabajo se describirán las características clínicas, genéticas, electrofisiológicas, de la DM1 de inicio en la edad adulta.

1. Objetivos

1.1 Objetivo General:

Determinar las características clínicas, analizando la prevalencia de signos, síntomas y complicaciones sistémicas en pacientes colombianos con Distrofia Miotónica tipo 1.

1.2 Objetivos Específicos:

1. Realizar una revisión de la literatura sobre Distrofia Miotónica tipo 1.
2. Describir detalladamente las características clínicas, electrofisiológicas de cada paciente con diagnóstico de Distrofia Miotónica tipo 1.
3. Categorizar la severidad de la sintomatología utilizando Muscular Impairment Rating Scale (MIRS).
4. Investigar la presencia de complicaciones sistémicas en el grupo de pacientes afectados con la enfermedad.
5. Buscar la existencia correlaciones entre variables y analizar su significado en el contexto del grupo de pacientes con la patología

2. Marco Teórico

2.1 Fisiopatología

Dentro de los modelos postulados que explican el mecanismo de la afectación multisistémica en la DM1 se encuentran:

1. *La expansión de las tripletas CTG* lleva a una alteración de la estructura de la cromatina, esta condensación de la cromatina conduce a una pérdida de la función de los genes vecinos, incluyendo DMWD, SIX5, y DMPK.
2. *Ganancia de la función tóxica* por la expansión de CUG codificado en la transcripción de DMPK mutante (7,9).

Pérdida de la función de DMPK: la deficiencia de DMPK fue propuesto como el primer mecanismo después de la identificación de la expansión de tripletas CTG.

Muchos estudios muestran una disminución en el nivel del mRNA del DMPK, esta disminución se ha correlacionado con el tamaño de la expansión de tripletas, y se atribuye a la retención de las transcripciones mutantes en las inclusiones nucleares en las células de estos pacientes más que una alteración en la transcripción del gen mutante (10).

La DMPK es una serina-treonina proteína quinasa que se expresa fuertemente en el músculos esquelético, corazón, cerebro, hígado, riñones pero su función fisiológica todavía no es bien conocidas (11). La DMPK inhibe la acción de la miosin fosfatasa, por lo tanto, puede estar involucrada en la regulación del tamaño celular al igual que otras proteínas también son fosforiladas por la DMPK (12). También se ha postulado por estudios en ratones que las anormalidades de los músculos esquelético y cardíaco se dan por alteraciones en los canales de sodio y calcio (13).

Perdida de la función SIX5: el mRNA SIX5 se ha encontrado en el tejido ocular, músculo esquelético, cardíaco y cerebral. Dos estudios han demostrado que la deficiencia de SIX5 causa cataratas en ratones homocigotos y heterocigotos. Regula la transcripción del gen de la subunidad $\alpha 1$ de Na, K-ATPasa (Atpla1), y el incremento de su mRNA en la deficiencia de SIX5 puede alterar la regulación del balance osmótico dentro del cristalino lo que puede explicar el desarrollo de cataratas (14,15). Esta deficiencia se ha encontrado en estudios con ratones con anomalías en la conducción cardíaca pero no se ha podido establecer su relación con las alteraciones músculo esqueléticas (16–18).

Pérdida de la función de DMWD: La DMWD se expresa en el cerebro y en el testículo, los cuales se afectan en la DM1 (19). La pérdida de su función involucra a las proteínas que intervienen en la regulación de la división celular, transcripción, procesamiento del mRNA, fusión vesicular y transducción de señales (20,21).

Ganancia de la función tóxica: este efecto está mediado por la unión del RNA a las familias de proteínas MBNL (Muscleblind-like), CUG_BP y CELF (ETR3-like-factors) lo que produce una interacción molecular y señales aberrantes en el gen BIN1, alteraciones en los canales de cloro del músculo esquelético, en los receptores de insulina y troponina T cardíaca, lo que podría explicar el fenotipo en esta enfermedad (22,23).

2.2 Características clínicas

2.2.1 Facies

Las características faciales son descritas como una cara en forma de “hacha” debido a la atrofia de los músculos faciales y temporales, alopecia frontal, y ptosis palpebral bilateral lo que da el aspecto de una cara delgada y alargada. (19)

2.2.2 Compromiso Muscular Bulbar

El compromiso de los músculos bulbares puede causar alteraciones en la fonación y disfagia orofaríngea, los cuales son signos y síntomas que tener muy en cuenta durante la evaluación de estos pacientes por el riesgo de broncoaspiración que conlleva. (4,24,25)

2.2.3 Miotonía

La miotonía es el hallazgo más característico de la enfermedad; se define como una relajación muscular lenta después de una contracción muscular sostenida, (19) la cual se puede apreciar clínica y electrofisiológicamente en varios músculos, presenta el fenómeno de calentamiento que se refiere a que la miotonía va a disminuir a medida que el músculo se va ejercitando; a continuación se describe como se evalúa este signo en distintos músculos.

Miotonía del apretón de manos (grip myotonia): se evalúa pidiéndole al paciente que apriete los dedos del examinador firmemente y después que lo suelte, lo cual el paciente lo hace lentamente.

Miotonía de percusión (percussion myotonia): consiste en percutir la eminencia tenar, observando abducción del pulgar.

Signo de la Hendidura lingual (tongue dimpling sign): al percutir sobre la lengua se observa una hendidura en la misma.

2.2.4 Manifestaciones musculares y de Nervio periférico

Estos pacientes pueden mostrar disminución de los reflejos, debilidad y atrofia de los músculos distales. Los estudios neurofisiológicos muestran una neuropatía axonal no progresiva en menos de la mitad de los pacientes, mientras las biopsias del nervio sural han mostrado daño axonal y reducción en la densidad de las fibras mielíticas (26,27).

2.2.5 Compromiso cardiaco

Trastornos de la conducción: en la mayoría de los estudios, el bloqueo auriculoventricular con una prolongación del PRD se ha reportado como la anomalía electrocardiográfica más común, seguido por el bloqueo de fascículo anterior izquierdo, bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha, prolongación del QT, ST-T, y desviación del eje hacia la derecha o izquierda.(28).

En los pacientes con electrocardiograma normal, se recomienda repetir el estudio cada 6-12 meses debido a que los trastornos de conducción son progresivos en estos pacientes (28,29). Los trastornos de la conducción leves pueden presentarse en etapas tempranas de la enfermedad. La progresión usualmente es lenta pero impredecible, pero puede ser

tan rápida de acuerdo con la progresión de la patología muscular (28,30,31). Al principio los pacientes pueden estar asintomáticos pero a medida que las anomalías en la conducción progresan se pueden presentar síntomas como disnea, síncope y muerte súbita cardíaca (28).

Taquiarritmias: la fibrilación y flutter son las arritmias más frecuentes. También se han documentado taquicardias ventriculares poli- y monomórficas (28). Estas arritmias pueden ser atribuidas a la cardiomiopatía más que a una regulación autonómica anormal del corazón(32). Los pacientes jóvenes asintomáticos portadores de la mutación pueden desarrollar eventos cardíacos que ponen en riesgo su vida (33).

Otras alteraciones cardíacas: la insuficiencia cardíaca no es común en estos pacientes, pero existe una prevalencia subclínica de disfunciones del ventrículo izquierdo como hipertrofia ventricular izquierda, dilatación del ventrículo izquierdo, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (34), también se han descrito, la presencia de prolapso de la válvula mitral con una frecuencia de 25-40% y dilatación de la aurícula izquierda. (28)

La miotonía cardíaca también ha sido detectada como una disminución de la relajación temprana, causando algún grado de disfunción diastólica, que al igual, puede ser resultado de la hipertrofia ventricular izquierda (28).

En las personas con DM1 se ha evidenciado enfermedades coronarias como angina inestable, angina estable e infarto agudo al miocardio. Sin haber encontrado que esta población tenga una mayor prevalencia de estas patologías comparadas con la población general. Hay que recordar que la DM1 se asocia a cambios inespecíficos del ST-T que no están asociados a enfermedad coronaria (30).

2.2.6 Complicaciones respiratorias

Las complicaciones respiratorias son atribuidas a múltiples problemas, incluyendo aspiración, debilidad diafragmática, y alteraciones del centro respiratorio del sistema nervioso central. La hipoventilación alveolar ha sido bien documentada, llegando a requerir en ciertos casos asistencia ventilatoria domiciliaria (35,36). La depresión respiratoria causada por anestésicos y sedante es una complicación preoperatoria seria que hay que considerar en el caso que se requiera someter al paciente a este tipo de intervención, incluso en pacientes levemente afectados (37).

2.2.7 Complicaciones oculares

Las cataratas son el problema ocular más común en este grupo de pacientes. En etapas tempranas, las opacidades de los lentes presentan una característica refractante, con apariencia de múltiples colores en la región subcapsular observada con lámpara de hendidura. Cuando las opacidades progresan, estas se vuelven opacidades blancas llevando a una catarata madura, que son indistinguibles de otros tipos de catarata. Las opacidades de múltiples colores pueden ser encontradas raramente en individuos que no tengan la mutación por lo que son altamente específicas tanto de distrofia miotónica tipo 1 como tipo 2 (38,39).

La retina puede mostrar anormalidades maculares o periféricas, las cuales pueden ser detectadas por electroretinografía (19,40). Estos pacientes pueden tener una prevalencia incrementada de hipermetropía, esotropía y ambliopía (41). También se han descrito anormalidades en los movimientos oculares especialmente con el movimientos sacádicos que se han atribuido a una alteración del control motor ocular central (42).

2.2.8 Alteraciones cognitivas y psiquiátricas

Se han documentado alteraciones en las funciones ejecutivas como apatía, disminución de la iniciativa, inflexibilidad cognitiva (43–45).

En estudios de imágenes de pacientes adultos han encontrado atrofia cortical leve con lesiones en sustancia blanca (46). Las lesiones en sustancia gris han sido detectadas en el neocórtex, independiente de las lesiones en sustancia blanca (47). Pero no se ha encontrado una relación entre la agregación de estas lesiones con el número de tripletas(48). Los ovillos neurofibrilares que contienen proteína tau, cuerpos de inclusión, y productos oxidativos han sido encontrados en diferentes áreas del cerebro. (49–51) Algunos estudios con potenciales evocados y control oculomotor sugieren una disfunción en sistema nervioso central difusa (42,52).

Dentro de las manifestaciones psiquiátricas se describen rasgos de personalidad evitativa, depresión y fobia, también se ha notado menor empatía con dificultad de reconocer las emociones faciales (53–55).

2.2.9 Trastornos del Sueño

Se ha descrito apnea central, mixta y obstructiva en estos pacientes; hipoventilación alveolar, fatiga e hipersomnolencia diurna (56). La desaturación de oxígeno acompaña a la hipoventilación alveolar y a las apneas, empeorando durante el sueño REM. La debilidad, la miotonía de la vía aérea superior y de otros músculos respiratorios, así como anomalías de la membrana que involucran a las neuronas respiratorias e hipnagógicas en el tallo cerebral, pueden ser responsables de los desórdenes respiratorios y del sueño (57).

Los pacientes con distrofia miotónica pueden tener hipersomnia intrínseca relacionada con la degeneración de las células nerviosas en los núcleos dorsomediales del tálamo y tal vez manifestaciones hipotalámicas por inclusiones eosinofílicas citoplasmáticas (56,58).

Los niveles de hipocretinas en el líquido cefalorraquídeo en pacientes con DM1 son más bajos, sugiriendo una disfunción del sistema de las hipocretinas hipotálamo (59).

2.2.10 Alteraciones gastrointestinales

Dispepsia, regurgitación, acidez, dolor abdominal, flatulencias y cambios en el hábito intestinal son usualmente reportadas por este tipo de pacientes, las cuales aparentemente no se encuentran relacionadas con el grado de compromiso del músculo esquelético (60).

Los pacientes usualmente se quejan de disfagia, a veces asociada a tos durante la deglución, dolor torácico, regurgitación y acidez. Diferentes estudios han reportado una prevalencia de disfagia del 25-80% (60–62).

La manometría es útil para detectar anomalías en la motilidad que se muestran en forma de contracciones asimétricas de la faringe y contracciones débiles del esfínter esofágico superior; se ha detectado una disminución significativa del tono de relajación, del esfínter esofágico inferior, esto sugiere algún tipo de alteración en el músculo liso, lo que lleva a un mayor riesgo de desarrollar reflujo gastroesofágico (60,62).

Otra queja común de estos pacientes es la dispepsia, la saciedad temprana, náusea, vómito, y dolor epigástrico. La manometría radiográfica y ultrasonográfica ha mostrado una disminución en la actividad peristáltica causando un vaciamiento tardío, dilatación visceral, bezoar gástricos e incluso gastroparesia (63). La disminución en la motilidad gástrica puede ser explicada por la enfermedad muscular. Desafortunadamente no hay

conclusiones definitivas por qué la evidencia histológica es limitada, a diferencia de lo encontrado en el esófago cuyo daño es similar al del músculo esquelético, incluso se presenta de manera más temprana observándose infiltraciones grasas. Publicaciones recientes han sugerido que la disfunción faríngea y esofágica por sí solas son suficientes para explicar las alteraciones en el estómago y duodeno (60).

La diarrea a veces se acompaña con malabsorción, esteatorrea, y dolor abdominal tipo cólico. El íleo paralítico también se ha reportado. La diarrea episódica es una queja común que se presenten más del 33% de los pacientes (62). La diarrea y la posible malabsorción ha sido atribuida a una disminución de la actividad peristáltica llevando un sobrecrecimiento bacteriano (64), igualmente se han reportado megacolon, vólvulo del sigmoides, y segmentos intestinales estrechos debido a contracciones miotónica; la fisiopatología detrás del mecanismo que produce el megacolon no está totalmente claro, pero probablemente sea por un daño del músculo liso y por una degeneración del plexo miente (60).

Algunos pacientes pueden referir constipación, y otros pacientes incontinencia fecal. Más del 66% de los pacientes sobre ocasionalmente incontinencia mientras que más del 10% reporta incontinencia fecal una o más veces a la semana. La incontinencia urinaria por otro lado muestra no tener diferencia entre los pacientes con distrofia miotónica y los sujetos sanos (60,62,65).

2.2.11 Anormalidades endocrinológicas

La anormalidad clínica más notable es la atrofia testicular. histopatológicamente el testículo muestra una degeneración tubular primaria con fibrosis y hialinización, e hipertrofia de las células de Leydig. La infertilidad es común en hombres con DM1 avanzado; a pesar de ello, incluso ante la presencia de una disminución del espermatogénesis los pacientes pueden ser fértiles.

En las mujeres la incidencia de abortos es alta. Cuando ocurren tarde en el embarazo pueden ser atribuidos DM congénita. Las pérdidas del embarazo tempranas se deben más a trastornos endocrinológicos. Las complicaciones durante el parto pueden ser causadas por distrofia miotónica congénita del feto y por alteraciones en el músculo liso uterino (19).

La diabetes mellitus es un problema bien reconocido en estos pacientes un estudio de 2003 indica que la sensibilidad a la insulina puede estar preservada, y que el problema

primario radica en la función secretora de la insulina más que una resistencia a la misma. Los pacientes con DM1 también muestran niveles anormales de proinsulina en el plasma en el ayuno, y durante la prueba de tolerancia a la glucosa, sugiriendo una disfunción en la (66).

Otros estudios han encontrado alteraciones en los niveles de leptina, factor de necrosis tumoral alfa, y testosterona, así como del péptido- 1 similar al glucagón cortisol y adrenocorticotropina, el metabolismo de los glucocorticoides y de los mineralocorticoides se encuentran también alterados (19,67–69).

2.3 Características electrofisiológicas

La miotonía es detectada por electromiografía la cual muestra un continuo crescendo y decrescendo y gradualmente un descenso de descargas por unos pocos segundos que se caracterizan por el sonido de una motocicleta arrancando cuando se inserta la aguja del electrodo o se genera un estímulo mecánico o eléctrico sobre el músculo. Los músculos muestran una amplitud pequeña y una duración corta en las unidades motoras (19).

2.4 Características Histopatológicas:

Se caracteriza por una variación en el tamaño de las fibras con atrofia de las fibras tipo uno, con un nucleolo aumentado de tamaño, usualmente localizado nivel central, masas sarcoplasmáticas y fibras en anillo, fibras necróticas, aumento tejido conectivo y raramente reemplazo graso (70).

2.5 Diagnostico:

En la mayoría de los pacientes el diagnóstico es clínico cuando se ha encontrado distrofia muscular, miotonía y las características fascies que describan el cuadro, teniendo en cuenta la historia familiar y el tipo de herencia, posteriormente el diagnóstico se confirma por estudios genéticos el cual es el gold estándar del diagnóstico, la electromiografía nos permite identificar las miotonías que no han sido visibles al ojo clínico.

3. Materiales y Métodos

3.1 Diseño de la Investigación

Estudio observacional, transversal, descriptivo y correlacional.

3.2 Población Estudiada

Hombres y mujeres colombianos con diagnóstico de DM1

3.3 Recolección de la información

Previo firma del consentimiento informado se obtuvo la información a partir de la entrevista directa con el paciente y examen físico detallado, se recolectó la información histórica de paraclínicos que los pacientes proporcionaron al investigador, a los participantes se les aplicó el Montreal-Cognitive Assessment (MoCA test), Fatigue Severity Scale (FSS) y el Inventario de depresión de Beck.

Las variables obtenidas se consignaron en una base de datos la cual será posteriormente analizada.

3.4 Definición de Casos

La selección de pacientes se basó en la presencia de síntomas clínicos en los cuales debe apreciarse los elementos predominantes de la enfermedad según la literatura: distrofia muscular, y con estudios electrofisiológicos y/o genéticos que confirmen distrofia miotónica tipo 1.

Criterios de exclusión

- Diagnóstico de otras causas de miotonía con o sin distrofia diferente a Distrofia Miotónica Tipo 1 como:

- Distrofia miotónica tipo 2
- Miotonías Congénitas
 - Enfermedad de Thomsen
 - Enfermedad de Becker
- Paramiotonías
 - Paramiotonía Congénita
 - Parálisis periódica hipercalémica
 - Miotonía agravada por potasio
- Miotonías Condrodistróficas
- Deficiencia de Maltasa Ácida (71)

3.5 Análisis Estadístico

Se realizó un análisis de frecuencias; se buscaron correlaciones usando el coeficiente de correlación de Spearman para variable ordinales y la prueba exacta de Fisher para variables categóricas utilizando el software IBM SPSS® versión 24, considerando una p estadísticamente significativa con un valor menos a 0,01.

El análisis estadístico de las variables se presenta tanto en tablas como en gráficos que ejemplifican la prevalencia de estas variables en los pacientes que forman parte de este estudio, usando Microsoft Excel 2016 ®

4. Consideraciones Éticas

La recolección de la información se basará en: Entrevista, examen físico y revisión del historial clínico.

El tipo de riesgo que conlleva el presente proyecto de acuerdo con la clasificación establecida en el artículo 11 y siguientes de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud: "Investigación con riesgo mínimo: Son estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, electrocardiogramas, pruebas de agudeza auditiva, termografías, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, recolección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimientos profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml en dos meses excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a grupos o individuos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico y registrados en este Ministerio o su autoridad delegada, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos que se definen en el artículo 55 de esta resolución".

Los pacientes seleccionados serán voluntarios los cuales han aceptado participar en el proyecto de investigación una vez explicados los objetivos y metodología del proyecto, así como las implicaciones que tendrá para el sujeto y su familia, se aclararan dudas e inquietudes en cualquier momento del proceso investigativo, previa a su adición al trabajo

de investigación se realizara la firma de consentimiento informado, mediante el cual el individuo autoriza su participación en la investigación, con pleno conocimiento de los procedimientos, beneficios y riesgos a los que puede ser sometido, pudiéndose negar a participar o salir del estudio en cualquier momento del proceso investigativo sin ninguna implicación posterior, y sin que sobre su decisión pese ninguna coacción.

Se garantiza que en todo momento se mantendrá la más estricta confidencialidad, de sus datos ya que no serán develados por ningún medio de divulgación.

El presente proyecto de investigación se realizara en paciente adultos y menores de edad en uso de sus facultades mentales, dando cumplimiento al capítulo número III de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud del Artículo 25: "Para la realización de investigaciones en menores o en discapacitados físicos y mentales deberá, en todo caso, obtenerse, además del Consentimiento Informado de quienes ejerzan la patria potestad o la representación legal del menor o del discapacitado de que se trate, certificación de un neurólogo, psiquiatra o psicólogo, sobre la capacidad de entendimiento, razonamiento y lógica del sujeto". Y el párrafo primero. cuando el riesgo sea mínimo: "a) La intervención o procedimiento deberá representar para el menor o el discapacitado una experiencia razonable y comparable con aquellas inherentes a su actual situación médica, psicológica, social o educacional y b) La intervención o procedimiento deberá tener alta probabilidad de obtener resultados positivos o conocimientos generalizables sobre la condición o enfermedad del menor o del discapacitado que sean de gran importancia para comprender el trastorno o para lograr su mejoría en otros sujetos."

4.1 Procedimiento para la toma de consentimiento informado:

Serán explicados los objetivos y metodología del proyecto, así como las implicaciones que tendrá para el sujeto y su familia, al paciente/ representante legal en caso de cualquier incapacidad mental, o de menores de edad antes de la firma del consentimiento informado. Con el afán de llegar con la información adecuada al paciente y facilitar su comprensión, sobre el proceso de investigación e implicaciones, se usará lenguaje simple y comprensible, repitiendo las veces que sean necesarias hasta alcanzar el entendimiento completo por parte de los individuos sujetos de investigación/representantes legales.

Posteriormente se dará lectura de manera pausada del consentimiento informado, permitiendo las interrupciones que sean necesarias para aclarar dudas, y tras confirmar con el paciente el completo entendimiento del paciente/representante legal, se solicitará la firma y número del documento de identidad en el formato de consentimiento informado que se anexa a continuación, el cual está de acuerdo con toda la información requerida en el artículo 15 y siguientes de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN MÉDICA

UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

Proyecto: ***Una Distrofia Muscular Prevalente Poco Diagnosticada: Serie De Casos Clínicos De Distrofia Miotónica Tipo 1 (DM1).***

Investigador: Tatiana Aldaz Residente de Neurología Clínica Universidad Nacional de Colombia

Tutor de Investigación: Dr. Pablo Lorenzana Neurólogo-Neurofisiólogo

1. INTRODUCCIÓN

Consentimiento informado para pacientes que voluntariamente han accedido a participar en el proyecto: Una Distrofia Muscular Prevalente Poco Diagnosticada: Serie De Casos Clínicos De Distrofia Miotónica Tipo 1 (DM1).

- *Condiciones del estudio:*

La participación en este estudio es absolutamente voluntaria.

Si el paciente lo desea puede negarse a participar o retirarse del estudio en cualquier momento sin tener que dar explicaciones.

El beneficio que puede recibir el paciente es el acceso a la confirmación genética de su enfermedad, si es el deseo explícito del paciente, sin comprometerse el investigador con un tiempo límite para presentar estos resultados ya que están sujetos a condiciones ajenas al investigador; esto en caso de los sujetos que no dispongan del estudio genético confirmatorio antes de pertenecer a este estudio.

No habrá un beneficio económico para los pacientes durante el desarrollo del estudio o de estudios posteriores derivados del mismo.

2. INFORMACIÓN SOBRE EL ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Se procede a describir en detalle cómo se llevará a cabo el proceso de investigación

Se recomienda al paciente que antes de tomar la decisión de participar como sujeto de investigación, debe tomarse el tiempo necesario para instruirse en el tema, siendo

obligación del investigador y sus colaboradores aclarar las inquietudes del paciente y explicar el procedimiento las veces que sean necesarias.

2.1 Propósito:

La población diana del estudio son pacientes con diagnóstico, clínico, electrofisiológico, histopatológico y/o genético de Distrofia Miotónica Tipo 1. El propósito del estudio es recolectar información clínica y paraclínica que nos permita identificar y caracterizar los perfiles de pacientes con este diagnóstico para concientizar al personal médico no especializado y a los pacientes afectados sobre prevención y detección temprana de las complicaciones sistémicas de la enfermedad priorizando controles médicos periódicos, y un manejo multidisciplinario.

2.2 Procedimientos:

- Los procedimientos que se utilizarán para la recolección de información serán: Entrevista, Recopilación de Datos Clínicos Históricos, Examen Físico, y Venopunción. El tipo de riesgo inherente a la investigación de acuerdo con la clasificación establecida en el artículo 11 y siguientes de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud: "Investigación con riesgo mínimo: Son estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios".
- La entrevista constará de 45 a 60 minutos, en donde se desarrollará la historia clínica que incluye: datos sociodemográficos, síntoma inicial, curso y evolución de los síntomas, antecedentes médicos personales y familiares, información de exámenes complementarios realizados en otras instituciones con los que cuente el participante (laboratorios, imágenes diagnósticas, estudios de electrodiagnóstico, resultados histopatológicos, etc.), se aplicaran 3 diferentes cuestionarios para valorar la presencia de sintomatología no motora como somnolencia diurna, fatiga y depresión se realizara un examen físico general y neurológico enfocado en el examen neuromuscular y las complicaciones sistémicas de la enfermedad.
- Si se requiere se podrían tomar videos y fotografías para captar las características clínicas de la enfermedad, y de los estudios complementarios

siempre preservando la identidad del paciente y estos únicamente serán utilizados con fines de enseñanza, investigación, y/o divulgación científica.

3. *Inconvenientes, malestares y riesgos*

La entrevista, el examen físico y la recopilación de datos clínicos históricos, se consideran procedimientos sin riesgo a nivel médico.

Se garantiza el derecho a la intimidad. Manejando toda la información a nivel confidencial. Esta información no será proporcionada a nadie fuera de las personas presentes durante la entrevista. Nunca se publicarán ni se divulgarán a través de ningún medio los nombres de los participantes. Los síntomas y diagnósticos que se detecten solo se informaran si con ellos se puede conseguir un tratamiento eficaz y a tiempo de algún problema y por petición explícita del paciente.

4. *Beneficios*

El participante no recibirá ningún beneficio económico por ser parte de este estudio. La participación sirve para dar a conocer las características de esta enfermedad que a pesar de pertenecer al grupo de enfermedades huérfanas es prevalente pero desconocida y poco diagnosticada, por lo cual no se da un seguimiento oportuno a estos pacientes y no se detectan a tiempo las complicaciones y tampoco tiene acceso a consejería genética; la contribución de los participantes permitirá caracterizar mejor esta patología, para informar tanto al personal de salud y a la población en general la necesidad del manejo multidisciplinario que los afectados deben recibir.

5. *Reserva de la información y secreto*

La información del participante, recolectada en el curso de este estudio permanecerá en secreto y no será proporcionada a ninguna persona en ninguna circunstancia. A la historia clínica y cuestionarios se les asignará un código de tal forma que solo el investigador y su tutor conocerán la identidad del participante. Los datos personales del sujeto al que pertenezca un código determinado solo podrán ser utilizados para localizar al paciente en caso de que se detecte alguna enfermedad que requiera tratamiento. Si se requiere documentar por video o fotografía las características clínicas de la enfermedad se preservará ante todo la identidad del paciente, en alguno de los cuales pudiera aparecer su rostro para lo cual se harán modificaciones digitales para dificultar su reconocimiento. El nombre del participante no será vinculado de ninguna manera al video o fotografía. El

paciente tiene el derecho a negarse a ser videograbado o fotografiado, y puede solicitar en cualquier momento borrar los archivos de video y/o fotografía. Estos únicamente serán utilizados con fines de enseñanza, investigación, y/o divulgación científica.

3. INFORMACIÓN COMPLEMENTARIA

3.1 Derecho a retirarse del estudio de investigación:

El participante puede retirarse del estudio en cualquier momento. Sin embargo, los datos obtenidos hasta ese momento seguirán formando parte del estudio a menos que el participante solicite expresamente que su identificación y su información sea borrada de la base de datos.

3.2 Información Médica No Prevista:

Durante el desarrollo de la investigación se puede obtener información acerca de otras condiciones clínicas. Si dicha condición amerita tratamiento lo encaminaremos al profesional adecuado y en ese caso nuestra investigación no cubre los costos de dicha atención. Si es una enfermedad dentro de nuestra área de conocimientos le daremos información, más no se entregarán fórmulas de medicamentos ni se solicitarán estudios paraclínicos, estos deben ser direccionados por el médico asignado por la compañía de seguros o EPS al cual el paciente este afiliado, pudiendo dicho facultativo según su criterio llevar o no a cabo nuestras recomendaciones. Si el participante es diagnosticado con alguna patología desconocida previamente a su vinculación a este proyecto descubierta por un médico independiente a este estudio se solicita al participante informar de esta condición al investigador para anexarla a la historia clínica.

3.3 Solicitudes de la historia clínica:

Si en el curso de la investigación el participante se inscribe o ya está inscrito en alguna compañía de seguros médicos o en alguna EPS, es posible que eventualmente alguna de estas compañías solicite al grupo de investigación el envío de la historia clínica. Solo con el consentimiento escrito se dará información a compañías de seguros y EPS. El participante tiene que saber antes de dar esta información que es posible que la información consignada en la historia clínica perjudique o favorezca las condiciones de afiliación a la compañía de seguros o a la EPS.

4. Relaciones familiares

Durante esta investigación es posible que se revele información sobre relaciones familiares desconocidas para ciertos miembros de la familia, como por ejemplo una paternidad desconocida, o conductas o información íntima que el sujeto de investigación desea mantenerlas confidenciales. El investigador tiene la obligación de mantener la absoluta confidencialidad sobre estos datos u otra información las cuales solo serán discutidas con el paciente y con otros miembros de la familia implicados si así el paciente lo consiente y si se considera crucial para el proceso investigativo.

5. Consideraciones Finales

El tipo de riesgo que conlleva el presente proyecto de acuerdo con la clasificación establecida en el artículo 11 y siguientes de la Resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud: "Investigación con riesgo mínimo: Son estudios prospectivos que emplean el registro de datos a través de procedimientos comunes consistentes en: exámenes físicos o psicológicos de diagnóstico o tratamientos rutinarios, entre los que se consideran: pesar al sujeto, electrocardiogramas, pruebas de agudeza auditiva, termografías, colección de excretas y secreciones externas, obtención de placenta durante el parto, recolección de líquido amniótico al romperse las membranas, obtención de saliva, dientes deciduales y dientes permanentes extraídos por indicación terapéutica, placa dental y cálculos removidos por procedimientos profilácticos no invasores, corte de pelo y uñas sin causar desfiguración, extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud, con frecuencia máxima de dos veces a la semana y volumen máximo de 450 ml en dos meses excepto durante el embarazo, ejercicio moderado en voluntarios sanos, pruebas psicológicas a grupos o individuos en los que no se manipulará la conducta del sujeto, investigación con medicamentos de uso común, amplio margen terapéutico y registrados en este Ministerio o su autoridad delegada, empleando las indicaciones, dosis y vías de administración establecidas y que no sean los medicamentos que se definen en el artículo 55 de esta resolución".

En caso de cualquier riesgo o daño al paciente durante los procedimientos previamente expuestos como parte del proceso de investigación se proporcionará la atención médica para aliviar el problema o se referirá al sujeto al profesional apropiado sin perjuicio de la indemnización que legalmente le corresponda.

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Yo, _____, identificado con C.C. _____ de _____

Hago constar que voluntariamente acepto participar como sujeto de investigación en el estudio respaldado por la Universidad Nacional de Colombia **UNA DISTROFIA MUSCULAR PREVALENTE POCO DIAGNOSTICADA: SERIE DE CASOS CLÍNICOS DE DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1 (DM1)**. Estoy de acuerdo en someterme a una entrevista, examen físico general, examen físico neurológico y la toma de una muestra de sangre periférica por venopunción realizado por personal calificado.

Autorizo que con protección de mi identidad pueda utilizarse la información consignada en mi historia clínica al igual los exámenes de laboratorio, imágenes diagnósticas, resultados histopatológicos, resultados de estudios de electrodiagnóstico, así como videos y fotografías con fines de enseñanza, investigación, y/o divulgación científica por parte de los miembros de la comunidad académica de la Universidad Nacional de Colombia.

El doctor (a) _____ me ha informado extensamente sobre los objetivos del estudio y me ha aclarado los detalles del proceso de investigación al que seré sometido como participante de este proyecto.

Queda totalmente establecido que podré retirarme del estudio en el momento que lo decida, y/o solicitar que toda la información proporcionada sea borrada de la base de datos, sin tener que dar explicación alguna y sin consecuencia presentes o el futuro para mí o a mis familiares.

Tendré total garantía de confidencialidad sobre toda la información y resultados obtenidos. Este estudio no tendrá ningún costo para mí, ni para mi sistema de cobertura en salud.

Firma del participante/representante
y Documento de Identidad

Firma del Testigo
Documento de Identidad

Firma del Investigador(a)

Hecho en Bogotá, a los _____ días del mes de _____ de _____

Para ampliar información acerca de sus derechos por favor contactar al investigador y/o tutor del estudio Tatiana Aldaz López – Dr. Pablo Lorenzana en el departamento de Medicina Interna Universidad Nacional de Colombia Telefax (57-1) 3165000 Ext. 15011/15012

5. Resultados

Se entrevistaron 39 pacientes con sospecha o diagnóstico de Distrofia Miotónica Tipo 1 entre enero 2016 a junio de 2017 de los que se excluyeron 2 pacientes, por no cumplir con los criterios de definición de caso.

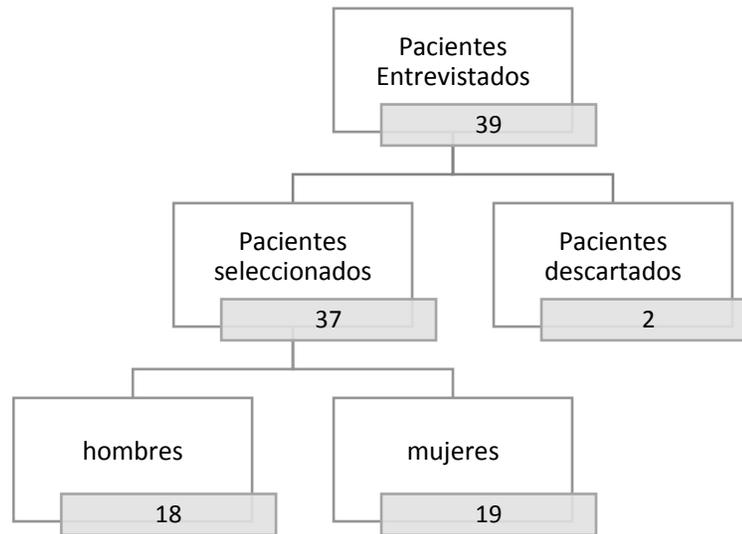


Gráfico N°1 Selección de pacientes para la serie de casos clínicos

5.1 Características Demográficas

Se seleccionaron 37 pacientes; 18 (48,6%) hombres y 19 (51,4%) mujeres, con edad media 37,35 años (14-82); 31 (83,8%) pacientes reportaron antecedentes de familiares afectados con la enfermedad, pertenecientes a 22 familias, y 6 pacientes fueron casos esporádicos.

La edad media de inicio de la sintomatología fue 20,27 años (3-55); el síntoma inicial más prevalente fue debilidad en miembros inferiores reportado por 19 (51,1%) pacientes, seguido por miotonía en 9 (24,3%) casos, el promedio de tiempo padeciendo esta condición desde el síntoma inicial hasta la actualidad fue 17,11 años (1-77).

Tabla N°1 Características Demográficas y Síntoma Inicial

	N	
Sexo masculino N (%)	37	18(48,6)
Sexo femenino N (%)	37	19(51,3)
Edad (Media, min-max)	37	37,35 (14-82)
Antecedente Familiar DM1 N (%)	37	31(83,8)
Edad inicio (Media, min-max)	37	20,27(3-55)
Tiempo de evolución (Media, min-max)	37	17,11(1-77)
Síntoma inicial		
Debilidad MMII N(%)	37	19(51,4)
Debilidad MMSS N(%)	37	2(5,4)
Miotonía N(%)	37	9(24,3)

5.2 Características Clínicas

Dentro de las características clínicas se encontró: 21(56,8%) pacientes con alopecia, mayoritariamente hombres ($p=0,52$ $p=0,001$); disartria en 26 (70,3%), predominante en el sexo masculino ($p=0,52$ $p=0,001$); 29 (78,4%) casos presentaban ptosis palpebral; únicamente 1 (2,7%) tenía debilidad en los músculos extraoculares; en 31(83,8%) pacientes se encontró debilidad en el orbicular de los parados; 16(43,2%) presentaba debilidad de maseteros; 22(59,5%) debilidad en el orbicular de los labios; 34 (91,9%) atrofia muscular temporal; 24(64,9%) atrofia de maseteros; 26(70,3%) tenía atrofia muscular de extremidades más frecuente en hombres ($p=0,36$ $p=0,031$).

A la exploración física se destaca la presencia de miotonía del orbicular de los párpados en 14(37,8%) individuos, predominante en los pacientes masculinos ($p=0,36$ $p=0,031$); miotonía lingual se presentó en 22(59,5%) personas; miotonía al apretón de manos en 32(86,9%); miotonía del aductor del pulgar en 33 (89,2%), hiporreflexia en 16(43,2%), arreflexia 8(21,6%), normorreflexia 13 (35,1%).

En cuando al examen de la fuerza muscular se utilizó la escala de MRC (Medical Research Consul) considerando: cinco, como puntuación normal; cuatro, pérdida leve de fuerza; tres, pérdida moderada; dos o menor, se consideró como compromiso severo. Al evaluar la fuerza del músculo esternocleidomastoideo se encontró un compromiso leve, en 11(29,7%) casos; moderado en 3(8,1%); perdida leve de la fuerza de flexores del cuello 26 (70,3%) y moderada en 5(13,5%).

La evaluación de la fuerza muscular de miembros superiores obtuvo la siguiente frecuencia, a nivel proximal: compromiso leve lo presentaron 15(40,5%) personas evaluadas; moderado 5(13,5%); severa 1(2,7%). A nivel distal: alteración leve de la fuerza de aprecio en 15(40,5%) personas; moderada en 12(32,4%) individuos; severa en 9(24,3%).

El examen físico de la fuerza muscular proximal de miembros inferiores se encontró comprometida de manera leve en 18(48,6%) y moderada en 1(2,7%); a nivel distal presentaron afectación leve 13(35,1%); moderada 16(43,2%) y severa 4 (10,8%).

Se aprecia una afectación similar en miembros superiores e inferiores en 18(48,6%) casos; mayor compromiso de miembros superiores en 14(37,8%) pacientes; mayor compromiso de miembros inferiores en 5(13,5%) individuos.

Tabla Nº2 Características Clínicas

Características Clínicas	N	Hombres%	Mujeres%	Total %	P
Alopecia	37	15(71,4)	6(28,6)	21(56,8)	0,001
Disartria	37	17(65,4)	9(34,6)	26(70,3)	0,001
Ptois Palpebral	37	16(55,2)	13(44,8)	29(78,4)	0,232
Atrofia muscular temporal	37	17(50)	17(50)	34(91,9)	1,000
Atrofia muscular maseteros	37	13(54,2)	11(45,8)	24(64,9)	0,495
Atrofia muscular extremidades	37	16(61,5)	10(38,5)	26(70,3)	0,029
Debilidad M. extraoculares	37	1(100)	0	1(2,7)	0,486
Debilidad orbicular parpados	37	15(48,4)	16(51,6)	31(83,8)	1,000
Debilidad maseteros	37	8(50)	8(50)	16(43,2)	1,000
Debilidad orbicular labios	37	9(40,9)	13(59,1)	22(59,5)	0,325
Debilidad ECM	37	6(42,9)	8(57,1)	14(37,8)	0,557
Debilidad Flexores cuello	37	15(48,4)	16(51,6)	31(83,8)	0,849
Debilidad proximal MMSS	37	10(47,6)	11(52,4)	21(56,7)	0,621
Debilidad distal MMSS	37	18(50)	18(50)	36(97,3)	0,337
Debilidad proximal MMII	37	11(57,9)	8(42,1)	19(51,3)	0,352
Debilidad distal MMII	37	17(50)	17(50)	33(89,1)	0,127
Miotonía al Apretón de Manos	37	17(53,1)	15(46,9)	32(86,5)	0,340
Miotonía orbicular	37	10(71,4)	4(28,6)	14(37,8)	0,045
Miotonía lingual	37	13(59,1)	9(40,9)	22(59,5)	0,184
Miotonía abductor del pulgar	37	16(48,5)	17(51,5)	33(89,2)	1,000
RMT hiporreflexia o arreflexia	37	14(58,33)	10(41,67)	24(64,9)	0,170
Síntomas sensitivos	37	7(46,67)	8(53,33)	15(40,5)	1,000
Dolor Muscular	37	12(48)	13(52)	25(67,6)	1,000
Cataratas	37	8(57,1)	6(42,9)	14(37,8)	0,508
Velocidades de Neuroconducción	37	4(66,7)	2(33,3)	6(16,2)	0,405

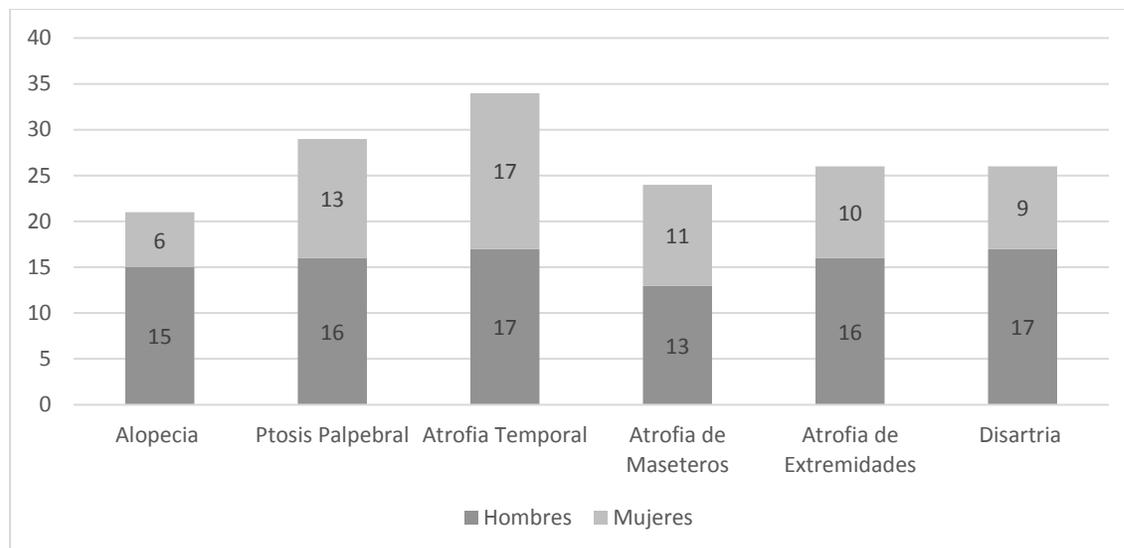


Gráfico N°2 Características Clínicas

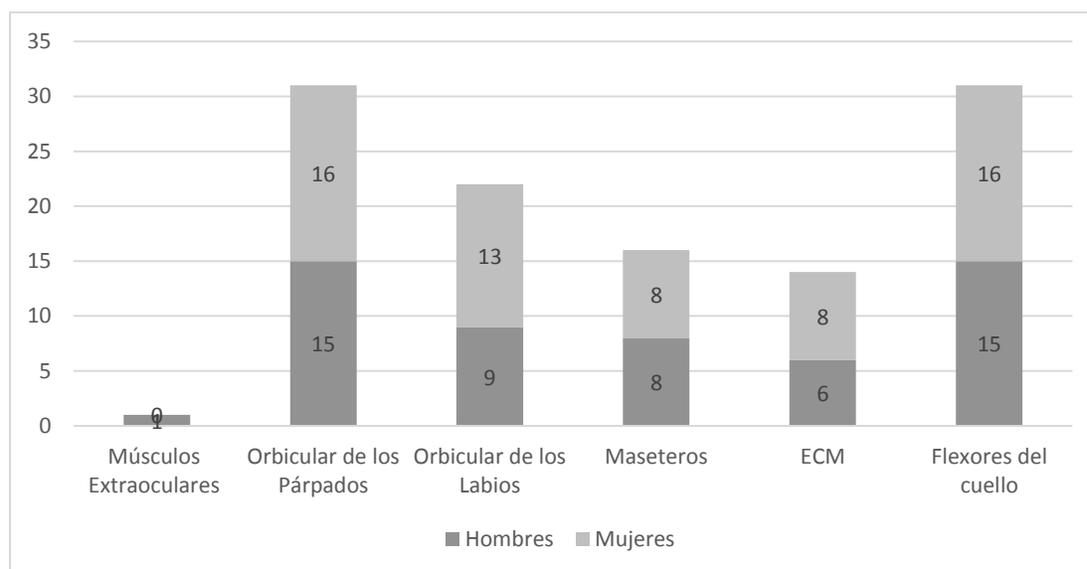


Gráfico N°3 Debilidad Muscular Cabeza y Cuello

Tabla N°3 Muscular Impairment Rating Scale (MIRS)

	N	Hombres%	Mujeres%	Total%
1	37	0	1(100)	1 (2,7)
2	37	6(54,5)	5(45,5)	11(29,7)
3	37	3(37,5)	5(52,5)	8(21,6)
4	37	5(45,5)	6(54,5)	11(29,7)
5	37	4(66,7)	2(33,3)	6(16,2)

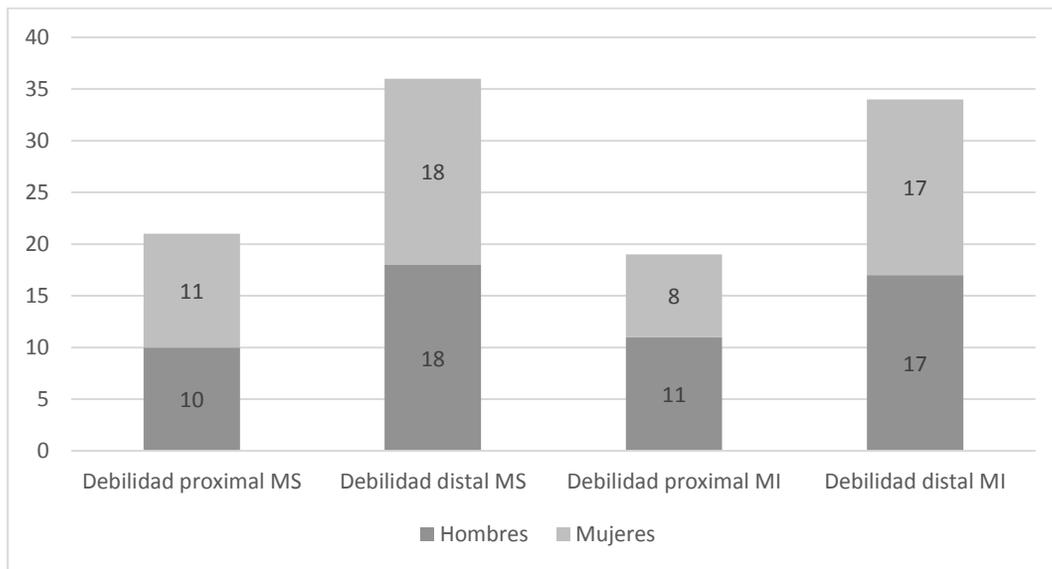


Gráfico N°4 Debilidad Muscular de Extremidades

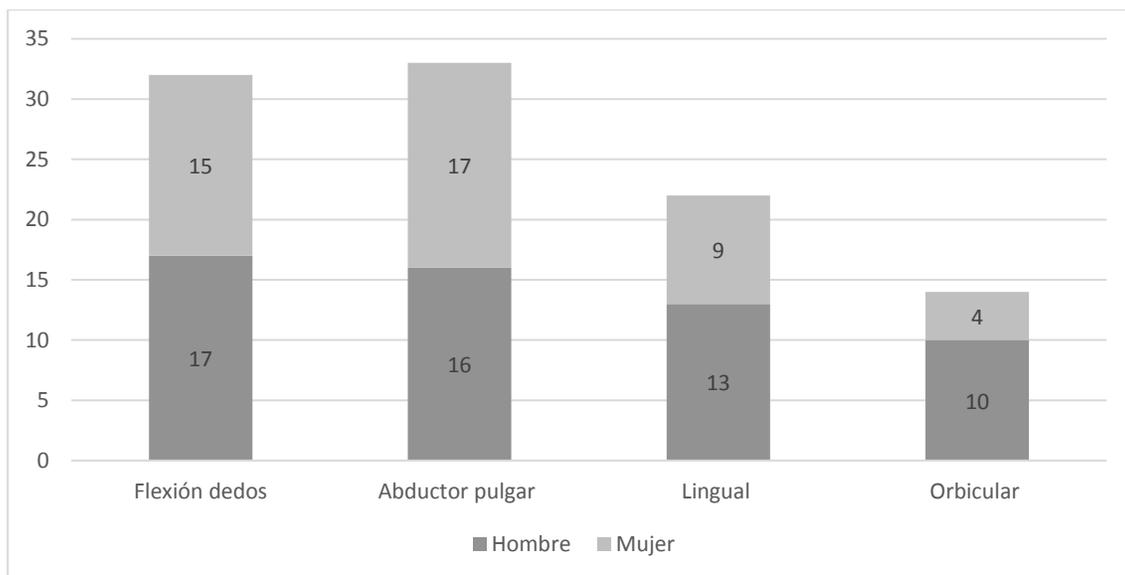


Gráfico N°5 Miotonía

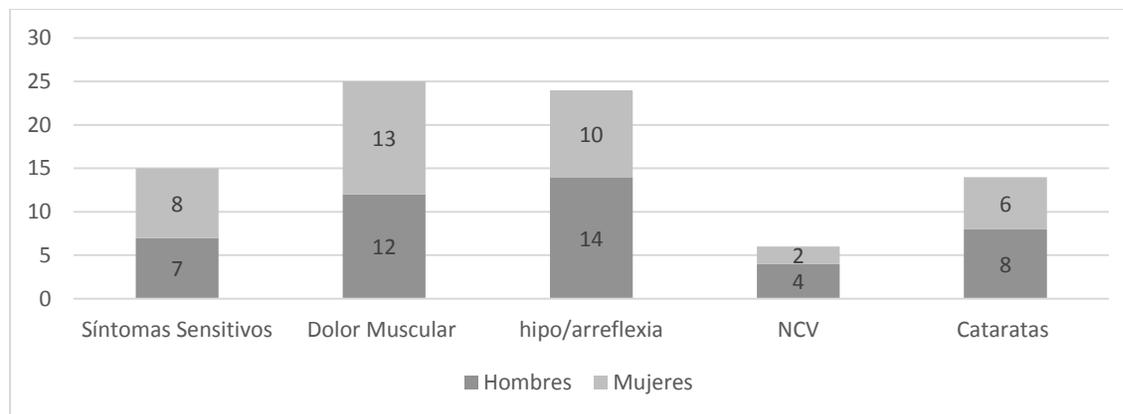


Gráfico N°6 Otra sintomatología

5.3 Función Cardíaca y Respiratoria

Trece pacientes tenían estudio electrocardiográfico de los cuales 7(25%) presentaba algún tipo de alteración en especial bloqueos de rama y auriculoventriculares; una paciente tenía marcapasos.

Diecinueve pacientes tenían ecocardiograma, nueve de los cuales presentaba alguna alteración especialmente de ventrículo izquierdo.

Tabla N°4 Alteraciones Cardíacas y Respiratorias

	N	Hombres%	Mujeres%	Total%
Alteraciones Cardíacas				
EKG N(%)	13	4(57,1)	3(42,9)	7(53,8)
ECOTT N(%)	19	6(60)	4(40)	10(52,6)
Función Endocrinológica				
Hipotiroidismo	13	1(20)	4(80)	5(38,5)
Diabetes	13	1(33,3)	2(66,7)	3(23)
Dislipidemia	13	3(60)	2(40)	5(38,5)
Polisomnografía				
CPAP N(%)	7	1(50)	1(50)	2(13,3)
Espirometría N(%)	6	3(75)	1(25)	4(66,6)

5.4 Evaluación Oftalmológica

A todos los pacientes se les interrogo sobre diagnóstico y/o cirugía de cataratas antes de los 55 años, siendo un hallazgo positivo en 14(37,8%) pacientes.

5.5 Características Cognitivas y Psiquiátricas

Se interrogo sobre la presencia de trastorno del aprendizaje encontrando 11(29,7%) casos positivos, más frecuente en mujeres sin una correlación estadísticamente significativa.

Se aplico el MoCA-test (Montreal Cognitive Assessment); once (29,7%) pacientes obtuvieron un puntaje por debajo de 26 con fallas a nivel de desempeño visoespacial, fluidez verbal y recobro diferido.

Llama la atención la prevalencia de antecedentes psiquiátricos refiriendo, alcoholismo, 5(13,5%) pacientes masculinos y depresión 5(13,5%) tanto hombres como mujeres; al aplicar el inventario de depresión de Beck se encontró que 24(64,9%) pacientes no tenían depresión; 9(24,3%) presentaban depresión leve, depresión moderada 2(5,4%) y severa 2(5,4%) individuos.

5.6 Trastornos de Sueño y Fatiga

Al aplicar la escala de somnolencia diurna de Epworth; 4(10,8%) caos tenían somnolencia severa; moderada 15(40,5%); leve 10(27,0%) y sin somnolencia 8(21,6%).

Para valorar la presencia de fatiga se utilizó la Fatigue Severity Scale (FSS) siendo positiva para fatiga severa con puntaje mayor o igual a cuatro en 30(81,1%) pacientes.

Los paciente que presentaron polisomnografía fueron 15(40,5%) de los cuales 7(46,7%) presentaban Síndrome de Apnea-Hipopnea Obstructiva del Sueño de moderada a severa.

Tabla N°5 Alteraciones Cognitivas, Psiquiátricas, Sueño y Fatiga

	N	Hombres%	Mujeres%	Total%	P
Trastornos del Aprendizaje	37	3(27,3)	8(72,73)	11(19,7)	0,151
Antecedentes Psiquiátricos	37	8(80)	2(20)	10(27)	0,029
MOCA N(%)	37	6(54,5)	5(45,5)	11(29,7)	0,728
Beck N(%)	37	8(61,5)	5(38,5)	13(35,1)	0,313
Somnolencia diurna (Epworth)	37	16(55,2)	13(44,8)	29(78,4)	0,264
Fatiga (FSS)	37	14(46,7)	16(53,3)	30(81,1)	0,693

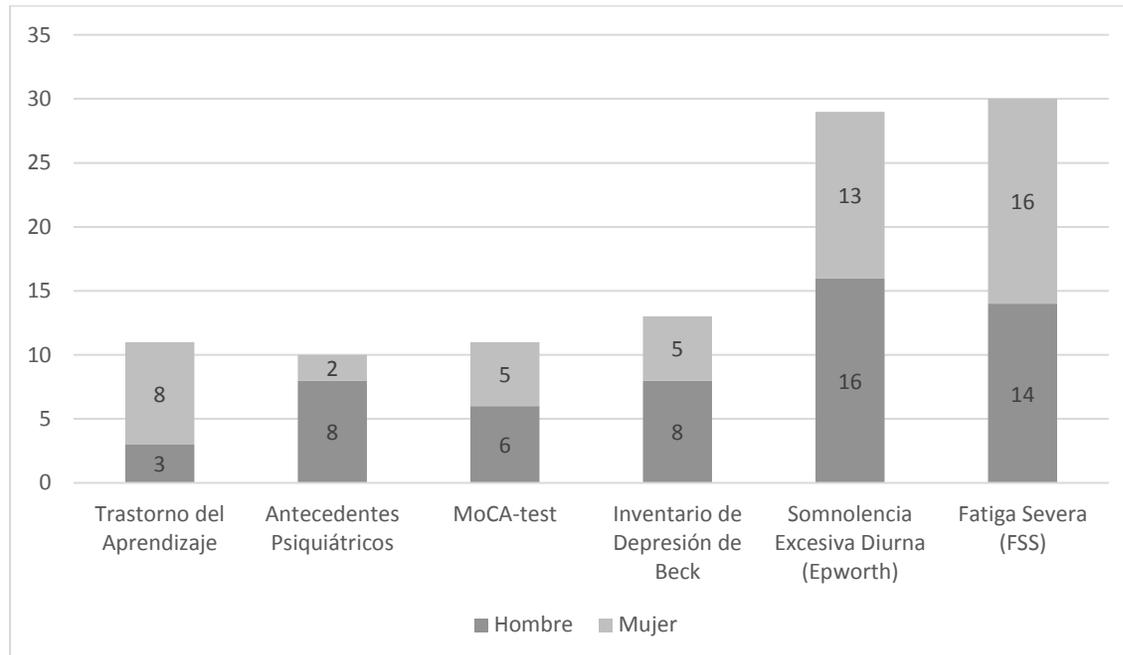


Gráfico N°7 Alteraciones Cognitivas y Psiquiátricas

5.7 Función Digestiva y Genitourinaria.

Se indagó en todos los pacientes la presencia de: disfagia, encontrándola en 22(59,5%) casos; dificultad en la masticación en 13 (35,1%), vomito posprandial, lo refirió 1(2,7%) paciente; tos con la alimentación 18(48,6%); estreñimiento 11(29,7%); diarrea episódica 7(18,9%) e incontinencia urinaria 4(10,8%) pacientes.

Tabla N°6 Alteraciones Digestivas y Genitourinarias

Alteraciones Digestivas	N	Hombres%	Mujeres%	Total%	P
Disfagia	37	13(56,5)	10(43,5)	22(59,5)	0,184
Masticación	37	8(61,5)	5(38,5)	13(35,1)	0,495
Vómito	37	1(100)	0	1(2,7)	1,000
Tos	37	11(61,1)	7(38,9)	18(48,6)	0,194
Estreñimiento	37	5(45,5)	6(54,5)	11(29,7)	1,000
Diarrea	37	4(57,1)	3(42,9)	7(18,9)	0,693
Incontinencia Urinaria	37	2(50)	2(50)	4(10,8)	1,000

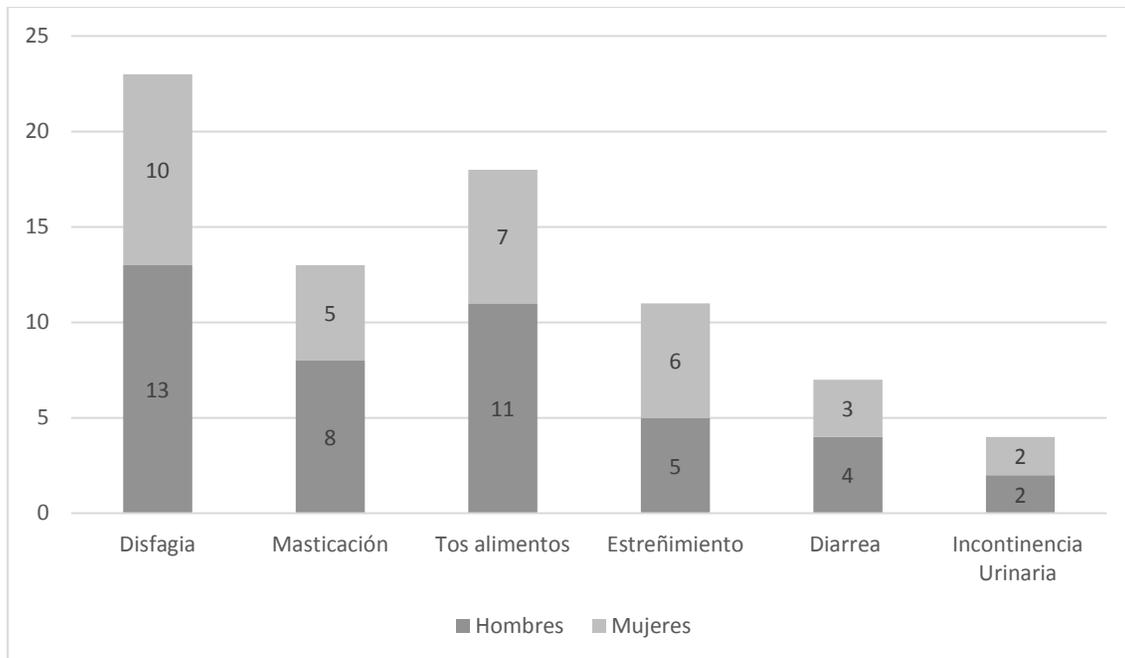


Gráfico N°8 Aparato Digestivo y Genitourinario

5.8 Función Endocrinológica

Trece pacientes disponían de resultados de laboratorio que investigaban la presencia de alteraciones endocrinológicas, encontrando cuatro pacientes con hipotiroidismo, tres presentaban diabetes mellitus tipo 2 y cinco pacientes tenían diagnóstico de dislipidemia.

5.9 Características Electrofisiológicas

Todos los pacientes disponían de velocidades de neuroconducción y electromiografía, todos los estudios de electromiografía describían descargas miotónicas y miopatía; se encontraron alteraciones en las velocidades de neuroconducción en 6(16,2%) casos.

5.10 Diagnóstico Genético

Únicamente 10(27%) personas tenía diagnóstico genético que confirmaba la enfermedad, sin disponer de conteo exacto de tripletas.

6. Discusión

Es la segunda serie de casos clínicos de Distrofia Miotónica tipo 1 en Colombia la primera realizada por Pradilla et al. En 1983.

Entre los hallazgos más relevantes encontrados en este grupo de pacientes resalta las diferencias fenotípicas entre hombre y mujer; presentando el sexo masculino manifestaciones más severas de la enfermedad, hallazgo descrito por Dogan en 2016 antes de la cual no se había hecho mención a estas diferencias entre sexos; no solo porque los hombres presentan mayor dimorfismo facial; compromiso muscular, alteraciones cardíacas y respiratorias más severas y prevalentes, alteraciones en la articulación de palabras y fenómenos miotónicas más incapacitantes; sino que también las manifestaciones cognitivas y comportamentales son más frecuentes, destacando en nuestros pacientes hombres la alta incidencia de alcoholismo, no mencionado previamente en la literatura.

En cuanto a la edad de inicio de la enfermedad el rango entre los pacientes es muy amplio pero se pudo encontrar una correlación negativa con la edad y los cambios en electrocardiograma, lo que nos lleva a pensar que, entre menor edad de presentación, se observa una frecuencia mayor de esta manifestación cardíacas, pudiendo atribuirse al mayor número de tripletas en individuos que debutan con la enfermedad en edades más tempranas, también podría ser explicado por el mayor tiempo de progresión de la

enfermedad en estos individuos, aunque en esta serie de casos el tiempo con la enfermedad no presento una correlación significativa con las otras manifestaciones fenotípicas, por lo que se considera que la enfermedad no tiene una progresión lineal, sino que presenta periodos de aceleración y de meseta influenciados por diversos factores.

La Muscular Impairment Rating Scale (MIRS), escala diseñada para clasificar a los paciente con distrofia miotónica tipo 1 de acuerdo al grado y localización de debilidad muscular no demuestra ninguna correlación estadísticamente significativo con las otras variables, es decir la disminución de la fuerza muscular en extremidades y su distribución distal o proximal en esta serie de casos no se correlaciona con la severidad de los otros síntomas cardinales de la enfermedad; por lo que se hace necesario desarrollar otra escala más sensible de clasificación de acuerdo al grado de compromiso global del paciente.

La miotonía es una de las características propias de esta entidad y cuya valoración es imprescindible, no solo debido a que la miotonía a la flexión de los dedos dificulta el funcionamiento manual, sino que, la miotonía lingual se correlaciona con disfagia, aunque esta última tiene causas multifactoriales, se debe estudiar disfagia ante el hallazgo de este signo al igual que cuando el paciente presenta tos con la alimentación.

En la sintomatología no motora destacan la hipersomnolencia diurna junto con la fatiga, siendo las más prevalentes en los 2 géneros, seguido de dolor y síntomas sensitivos; variables independientes de las otras manifestaciones clínica con etiología clara desconocida, llegando a ser de las manifestaciones más molestas e incapacitantes para los pacientes, repercutiendo en la calidad de vida, empeorando su desempeño motor con consecuencias en el ámbito emocional y motivacional.

Las alteraciones en las velocidades de neuroconducción motoras y/o sensitivas se reportan en otros estudios con una prevalencia menor al 50%, descritas como no progresivas,

nuestros hallazgos fueron positivos en menos del 10%, pero se requieren estudios de seguimiento para corroborar la característica de no progresivas.

Al hablar de manifestaciones que comprometen múltiples sistemas encontramos alteraciones ecocardiográficas subclínica de disfunciones del ventrículo izquierdo, los cambios electrocardiográficos encontradas se correlacionan con las descritas en la mayoría de los estudios describiendo bloqueo auriculoventricular con una prolongación del PR, bloqueo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha, prolongación del QT, ST-T, y desviación del eje hacia la derecha o izquierda. La apnea obstructiva del sueño presenta una alta prevalencia correlacionándose de manera importante con cambios electrocardiográficos, los trastornos endocrinológicos como hipotiroidismo, diabetes y dislipidemias son más frecuentes que en la población general, al igual que la presencia de cataratas antes de los 55 años.

El tratamiento hasta el momento es sintomático, los programas de rehabilitación y de fisioterapia con enfoque en los músculos no afectados, han demostrado ser eficaces en mejorar la fuerza, velocidad de marcha y equilibrio. El metexilene un análogo de la lidocaína es recomendación Clase I para manejo de la miotonía, que debe ser usado con precaución por efectos secundarios sobre ritmo cardiaco y nervio periférico, también se han utilizado bloqueadores de canales de sodio como fenitoína y carbamazepina.

En cuanto al control sintomático de la hipersomnolencia diurna y fatiga, la terapia con psicoestimulantes es la más debatida en la literatura, destacando estudios con modafinilo, cafeína, metilfenidato sin evidencia sólida de efectividad en este grupo poblacional, no hay suficientes estudios para control de dolor y mejorar los síntomas sensitivos en este grupo específico de pacientes, pero se recomienda el uso de gabapentina.

Por lo que estamos en la necesidad de ofrecer un manejo integral multidisciplinario a las personas con Distrofia Miotónica Tipo 1 siendo el primer paso, conocer las diferentes formas de expresión clínica de esta patología y las complicaciones que ella conlleva.

7. Conclusión

La distrofia miotónica es una entidad frecuente en los adultos que tiene un compromiso multisistémico con un espectro amplio de manifestaciones clínicas heterogéneas.

A pesar de la diversidad fenotípica, este trabajo demuestra la prevalencia y las correlaciones de las diferentes variables sintomáticas, en un grupo de pacientes colombianos que padecen esta patología, también provee la base de datos necesaria para desarrollar estudios prospectivos, con modificadores sintomáticos y de prevención.

La información obtenida puede ser utilizada para 1) un mejor entendimiento de las complicaciones sistémicas, para brindar un manejo multidisciplinario. 2) mejorar la habilidad de investigadores y clínicos para identificar, estudiar y enfocar las manifestaciones más relevantes de la enfermedad. 3) educar a los pacientes afectados sobre prevención y detección temprana de las complicaciones sistémicas de la enfermedad priorizando controles médicos periódicos y consejería genética, mejorando así la calidad y la esperanza de vida.

Referencias

1. Harley HG, Brook JD, Rundle SA et al. Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy. 1992;355(6360):545–546.
2. Mahadevan M, Tsilfidis C, Sabourin L et al. Myotonic dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Scienc.* 1992;255:1253–1255.
3. Fu YH, Pizzuti A, Fenwick RG Jr et al. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science (80-)*. 1992;255:1256–1258.
4. Meola G, Cardani R. Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochim Biophys Acta - Mol Basis Dis* [Internet]. 2015;1852(4):594–606. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.05.019>
5. Thornton CA, Griggs RC, Moxley RT. Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. *Ann Neurol.* 1994;35:269–272.
6. Thornton CA, Johnson K MR. Myotonic dystrophy patients have larger CTG expansions in skeletal muscle than in leukocytes. *Ann Neurol.* 1994;35:104–107.
7. Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, 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(4):799–808.
8. Meola G. Clinical aspects, molecular pathomechanisms and management of myotonic dystrophies. *Acta Myol.* 2013;32(3):154–65.
9. Harper PS JK. Myotonic dystrophy. In: Scriver, AL Beaudet WS et al, editor. *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Diseases*. 8th ed. New York: McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. p. 5525–5550.
10. Jiang H, Mankodi A, Swanson MS et al. Myotonic dystrophy type 1 is associated with nuclear foci of mutant RNA, sequestration of muscleblind proteins and

- deregulated alternative splicing in neurons. *Hum Mol Genet.* 2004;13:3079–3088.
11. Fu YH, Friedman DL, Richards S et al. Decreased expression of myotonin-protein kinase messenger RNA and protein in adult form of myotonic dystrophy. *Science* (80-). 1993;260(9):235–238.
 12. Muranyi A, Zhang R, Liu F et al. Myotonic dystrophy protein kinase phosphorylates the myosin phosphatase targeting subunit and inhibits myosin phosphatase activity. *FEBS Lett.* 2001;493:80–84.
 13. Mounsey JP, Mistry DJ, Ai CW et al. Skeletal muscle sodium channel gating in mice deficient in myotonic dystrophy protein kinase. *Hum Mol Genet.* 2000;9:2313–2320.
 14. Klesert TR, Cho DH, Clark JI et al. Mice deficient in Six5 develop cataracts: implications for myotonic dystrophy. *Nat Genet.* 2000;25:105–109.
 15. Sarkar PS, Appukuttan B, Han J et al. Heterozygous loss of Six5 in mice is sufficient to cause ocular cataracts. *Nat Genet.* 2000;25:110–114.
 16. Wakimoto H, Maguire CT, Sherwood MC et al. Characterization of cardiac conduction system abnormalities in mice with targeted disruption of Six5 gene. *J Interv Card Electrophysiol.* 2002;7:127–35.
 17. Mistry DJ, Moorman JR, Reddy S et al. Skeletal muscle Na currents in mice heterozygous for Six5 deficiency. *Physiol Genomics.* 2001;6:153–158.
 18. Personius KE, Nautiyal J RS. Myotonia and muscle contractile properties in mice with SIX5 deficiency. *Muscle Nerve.* 2005;31:503–505.
 19. Ashisawa, T Sarkar S. Myotonic dystrophy types 1 and 2. *Handb Clin Neurol.* 2011;101:193–243.
 20. Jansen G, Bachner D, Coerwinkel M et al. Structural organization and developmental expression pattern of the mouse WD-repeat gene DMR-N9 immediately upstream of the myotonic dystrophy locus. *Hum Mol Genet.* 1995;4:843–852.
 21. Hamshere MG, Newman EE, Alwazzan M et al. Transcriptional abnormality in myotonic dystrophy affects DMPK but not neighboring genes. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1997;94:7394–7399.
 22. Lee JE, Cooper TA. Pathogenic mechanisms of myotonic dystrophy. *Biochem Soc Trans* [Internet]. 2009 [cited 2017 Jan 29];37(Pt 6):1281–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19909263> <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=PMC3873089>
 23. Kino Y, Washizu C, Oma Y, Onishi H, Nezu Y, Sasagawa N, et al. MBNL and CELF proteins regulate alternative splicing of the skeletal muscle chloride channel CLCN1.

- Nucleic Acids Res [Internet]. 2009 Oct 1 [cited 2017 Jan 29];37(19):6477–90. Available from: <https://academic.oup.com/nar/article-lookup/doi/10.1093/nar/gkp681>
24. Udd B, Krahe R. The myotonic dystrophies: Molecular, clinical, and therapeutic challenges. *Lancet Neurol* [Internet]. 2012;11(10):891–905. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(12\)70204-1](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(12)70204-1)
 25. Turner C, Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(5):599–606.
 26. Logullo F, Corsi B, Danni M et al. Peripheral neuropathy in myotonic dystrophy: electrophysiological and clinical features. *Electromyogr Clin Neurophysiol*. 1992;32:515–20.
 27. Mondelli M, Rossi A, Malandrini A et al. Axonal motor and sensory neuropathy in myotonic dystrophy. *Acta Neurol Scand*. 1993;88:141–148.
 28. Sovari A a, Bodine CK, Farokhi F. Cardiovascular manifestations of myotonic dystrophy-1. *Cardiol Rev* [Internet]. 2007;15(4):191–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17575483>
 29. Petri H, Vissing J, Witting N, Bundgaard H, Kober L. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol* [Internet]. 2012;160(2):82–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2011.08.037>
 30. Pelargonio G, Dello Russo A, Sanna T et al. Myotonic dystrophy and the heart. *Heart*. 2002;88:665–670.
 31. Casella M, Dello Russo A, Pace M et al. Heart rate turbulence as a noninvasive risk predictor of ventricular tachyarrhythmias in myotonic dystrophy type 1. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006;17:871–876.
 32. Di Leo R, Rodolico C, De Gregorio C et al. Cardiovascular autonomic control in myotonic dystrophy type 1: a correlative study with clinical and genetic data. *Neuromuscul Disord*. 2004;14:36–141.
 33. Bassez G, Lazarus A, Desguerre I et al. Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurology*. 2004;63:1939–1941.
 34. Bhakta D, Lowe MR GW. Prevalence of structural cardiac abnormalities in patients with myotonic dystrophy type 1. *Am Hear J*. 2004;147:224–227.
 35. Begin P, Mathieu J, Almirall J et al. Relationship between chronic hypercapnia and inspiratory-muscle weakness in myotonic dystrophy. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;156:133–139.
 36. Nugent AM, Smith IE SJ. Domiciliary-assisted ventilation in patients with myotonic

- dystrophy. *Chest*. 2002;121:459–464.
37. Mathieu J, Allard P, Gobeil G et al. Anesthetic and surgical complications in 219 cases of myotonic dystrophy. *Neurology*. 1997;40:1646–1650.
 38. Giordano M, Comoli AM, De Angelis MS et al. Reassessment of the specificity of lens opacities in myotonic dystrophy. *Ophthalmic Res*. 1996;28:224–229.
 39. Traboulsi EI, Chung D KJ. Polychromasia capsulare (multicolored capsule): report of three families. *Trans Am Ophthalmol Soc*. 2005;103:93–7.
 40. Esteves F, Dolz-Marco R, Hernández-Martínez P, Díaz-Llopis M, Gallego-Pinazo R. Pattern dystrophy of the macula in a case of steinert disease. *Case Rep Ophthalmol*. 2013;4(3):129–33.
 41. Bollinger KE, Kattouf V, Arthur B et al. Hypermetropia and esotropia in myotonic dystrophy. *J AAPOS*. 2008;12:69–71.
 42. Shaunak S, Orrell R, Henderson L et al. Saccades and smooth pursuit in myotonic dystrophy. *J Neurol*. 1999;246:600–606.
 43. Meola G, Sansone V, Perani D et al. Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM-1) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM-2). *Neuromuscul Disord*. 2003;13:813–821.
 44. Modoni A, Silvestri G PM. Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1. *Arch Neurol*. 2004;61:1943–1947.
 45. Gaul C, Schmidt T, Windisch G et al. Subtle cognitive dysfunction in adult onset myotonic dystrophy type 1 (DM1) and type 2 (DM2). *Neurology*. 2006;67:350–352.
 46. Kornblum C, Reul J KW. Cranial magnetic resonance imaging in genetically proven myotonic dystrophy type 1 and 2. *J Neurol*. 2004;251:710–714.
 47. Giorgio A, Dotti MT, Battaglini M et al. Cortical damage in brains of patients with adult-form of myotonic dystrophy type 1 and no or minimal {MRI} abnormalities. *J Neurol*. 2006;253:1471–1477.
 48. Di Costanzo A, Santoro L de CM. Familial aggregation of white matter lesions in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord*. 2008;18:299–305.
 49. Vermersch P, Sergeant N, Ruchoux MM et al. Specific tau variants in the brains of patients with myotonic dystrophy. *Neurology*. 1996;47:711–717.
 50. Sergeant N, Sablonniere B, Schraen-Maschke S et al. Dysregulation of human brain microtubule-associated tau mRNA maturation in myotonic dystrophy type 1. *Hum Mol Genet*. 2001;10:2143–2155.
 51. Oyamada R, Hayashi M, Kato Y et al. Neurofibrillary tangles and deposition of

- oxidative products in the brain in cases of myotonic dystrophy. *Neuropathology*. 2006;26:107–114.
52. Arakawa K, Tomi H TS et al. Middle latency auditory-evoked potentials in myotonic dystrophy: relation to the size of the CTG trinucleotide repeat and intelligent quotient. *J Neurol Sci*. 2003;207:31–36.
53. Winblad S, Hellstrom P, Lindberg C et al. Facial emotion recognition in myotonic dystrophy type 1 correlates with CTG repeat expansion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77:219–223.
54. Winblad S, Lindberg C HS. Temperament and character in patients with classical myotonic dystrophy type 1 (DM-1). *Neuromuscul Disord*. 2005;15:287–292.
55. Kalkman JS, Schillings ML ZM. Psychiatric disorders appear equally in patients with myotonic dystrophy, facioscapulohumeral dystrophy, and hereditary motor and sensory neuropathy type 1. *Acta Neurol Scand*. 2007;115:265–270.
56. Fermin AM, Afzal U, Culebras A. Sleep in Neuromuscular Diseases. *Sleep Med Clin* [Internet]. 2016;11(1):53–64. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.10.005>
57. Hansotia P, Frens D. Hypersomnia associated with alveolar hypoventilation in myotonic dystrophy. *Neurology* [Internet]. 1981 Oct [cited 2017 Jan 28];31(10):1336–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7202141>
58. Culebras A, Feldman RG, Merk FB, Barwick DD, Osselton JW, Walton JN, et al. Cytoplasmic inclusion bodies within neurons of the thalamus in myotonic dystrophy. A light and electron microscope study. *J Neurol Sci* [Internet]. 1973 Jul [cited 2017 Jan 28];19(3):319–29. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4123799>
59. Martinez-Rodriguez JE, Lin L, Iranzo A et al. Decreased hypocretin-1 (orexin-A) levels in the cerebrospinal fluid of patients with myotonic dystrophy and excessive daytime sleepiness. *Sleep*. 2003;(26):287–290.
60. Bellini M, Biagi S, Stasi C et al. Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy. *World J Gastroenterol*. 2006;12:1821–1828.
61. Modolell I, Mearin F, Baudet JS et al. Pharyngoesophageal motility disturbances in patients with myotonic dystrophy. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:878–882.
62. Ronnblom A, Forsberg H DA. Gastrointestinal symptoms in myotonic dystrophy. *Scand J Gastroenterol*. 1996;31:654–657.
63. Ronnblom A, Forsberg H, Danielsson A. Gastric emptying in myotonic dystrophy. *Eur J Clin Invest*. 2002;32:570–574.

64. Nowak TV, Anuras S, Brown BP et al. Small intestinal motility in myotonic dystrophy patients. *Gastroenterology*. 1984;86:808–813.
65. Ronnblom A, Andersson S, Danielsson A. Mechanisms of diarrhoea in myotonic dystrophy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1998;10:607–610.
66. Perseghin G, Caumo A, Arcelloni C et al. Contribution of abnormal insulin secretion and insulin resistance to the pathogenesis of type 2 diabetes in myotonic dystrophy. *Diabetes Care*. 2003;26:2112–2118.
67. Johansson A, Carlstrom K, Ahren B et al. Abnormal cytokine and adrenocortical hormone regulation in myotonic dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3169–3176.
68. Johansson A, Ahren B, Forsberg H et al. Testosterone and diurnal rhythmicity of leptin, TNF-alpha and TNF-II receptor in insulin-resistant myotonic dystrophy patients. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 2002;26:1386–1392.
69. Johansson A, Andrew R, Forsberg H et al. Glucocorticoid metabolism and adrenocortical reactivity to ACTH in myotonic dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4276–4283.
70. Dubowitz V, Sewry C, Oldors A. *Muscle Biopsy: A Practical Approach*. 4th edn. Saunders Ltd, editor. London; 2013. 592 p.
71. Ashizawa T, Harper PS. Myotonic Dystrophy. In: David Rimoin Reed Pyeritz Bruce Korf, editor. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 6th Editio. Academic Press; 2013.
72. Norwood FLM, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K, Straub V. Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain* [Internet]. 2009;132(Pt 11):3175–86. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4038491&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
73. Pradilla G, Pardo CA, Tellez LE, Machado CA, Guevara G, Leon FE, et al. Distrofia Muscular Miotonica. 1983;8:241–54.
74. Heatwole CR, Eichinger KJ, Friedman DI, Hilbert JE, Jackson CE, Logigian EL, et al. Open-label trial of recombinant human insulin-like growth factor 1/recombinant human insulin-like growth factor binding protein 3 in myotonic dystrophy type 1. *Arch Neurol* [Internet]. 2011;68(1):37–44. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=3374954&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>

75. Sjögren L, Tulinius M, Kiliaridis S, Lohmander A, Missaoui B, Rakotovo E, et al. Posture and gait abilities in patients with myotonic dystrophy (Steinert disease). Evaluation on the short-term of a rehabilitation program. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* [Internet]. 2010;74(6–7):387–98. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.rehab.2010.06.004>
<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0165587610003009>
76. Cup EH, Pieterse AJ, Ten Broek-Pastoor JM, Munneke M, van Engelen BG, Hendricks HT, et al. Exercise therapy and other types of physical therapy for patients with neuromuscular diseases: a systematic review. *Arch Phys Med Rehabil*. 2007;88(11):1452–64.
77. Serra L, Silvestri G, Petrucci A, Basile B, Masciullo M, Makovac E, et al. Abnormal functional brain connectivity and personality traits in myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2014;71(5):Meola G, Sansone V, Perani D, et al (2003). Execu. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24664202>
78. de Swart BJM, van Engelen BGM, Maassen BAM. Warming up improves speech production in patients with adult onset myotonic dystrophy. *J Commun Disord*. 2007;40(3):185–95.
79. Logigian EL, Martens WB, Moxley RT, McDermott MP, Dilek N, Wiegner AW, et al. Mexiletine is an effective antimyotonia treatment in myotonic dystrophy type 1. *Neurology*. 2010;74(18):1441–8.
80. Laberge L, Dauvilliers Y, Bégin P, Richer L, Jean S, Mathieu J. Fatigue and daytime sleepiness in patients with myotonic dystrophy type 1: To lump or split? *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2009;19(6):397–402. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2009.03.007>
81. AR W, GJ L, van Dijk JG. Does modafinil enhance activity of patients with myotonic dystrophy? {A} double-blind placebo-controlled crossover study. *J Neurol* 254:26–28; 2007.
82. K T, J S, et CJ. Reduction in excess daytime sleepiness by modafinil in patients with myotonic dystrophy. *Neuromuscul Disord* 13:357–364; 2003.
83. Orlikowski D, Chevret S, Quera-Salva MA, Laforêt P, Lofaso F, Verschueren A, et al. Modafinil for the treatment of hypersomnia associated with myotonic muscular dystrophy in adults: A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, 4-week trial. *Clin Ther* [Internet]. 2009;31(8):1765–73. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinthera.2009.08.007>

84. Annane D, Dh M, Rg M. Psychostimulants for hypersomnia (excessive daytime sleepiness) in myotonic dystrophy (Review). Cochrane database Syst Rev. 2011;(3).
85. D H-J, M D, G M. Somnolence and its management. In: {PS} {Harper}, {B} van {Engelen}, {B} {Eymard} et al(Eds), {Myotonic} {Dystrophy}: {Present} {Management}, {Future} {Therapy}; 2004. 135–152 p.
86. Sistiaga A, Urreta I, Jodar M, Cobo AM, Emparanza J, Otaegui D, et al. Cognitive/personality pattern and triplet expansion size in adult myotonic dystrophy type 1 (DM1): CTG repeats, cognition and personality in DM1. Psychol Med [Internet]. 2010;40(3):487–95. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19627641>
87. Bugiardini E, Meola G, Alvarez C, Angeard N, Bassez G, Bugiardini E, et al. Consensus on cerebral involvement in myotonic dystrophy. Workshop report: May 24-27, 2013, Ferrere (AT), Italy. Neuromuscul Disord [Internet]. 2014;24(5):445–52. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2014.01.013>
88. Voermans NC, Erasmus CE, Ockeloen CW, Van Engelen BG, Eggink CA. Primary cataract as a key to recognition of myotonic dystrophy type 1. Eur J Ophthalmol. 2015;25(4):e46–9.
89. Medica I, Teran N, Volk M, Pfeifer V, Ladavac E, Peterlin B. Patients with primary cataract as a genetic pool of DMPK protomutation. J Hum Genet. 2007;52(2):123–8.
90. Lund M, Diaz LJ, Ranthe MF, Petri H, Duno M, Juncker I, et al. Cardiac involvement in myotonic dystrophy: A nationwide cohort study. Eur Heart J. 2014;35(32):2158–64.
91. Kinter J, Sinnreich M. Molecular targets to treat muscular dystrophies. Swiss Med Wkly. 2014;144(February):1–16.
92. Kang PB, Griggs RC. Advances in Muscular Dystrophies. JAMA Neurol. 2015;72(7):741–2.