

11233
203
3



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado
I. N. N. N.

DISTROFIA MIOTONICA
TRATAMIENTO DE LA MIOTONIA CON DFH Y NIFEDIPINA

Lucas Carr

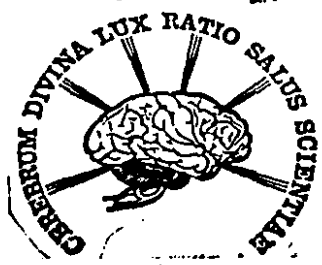


TESIS DE POSTGRADO
que para obtener la Especialidad en
NEUROLOGIA CLINICA

INSTITUTO NACIONAL
DE NEUROLOGIA y CIRUGIA
NEUROQUIRURGIA
SUB. DIR. GENERAL DE ENSEÑANZA

Dra. Lorena Castillo Montaña

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



México, D. F. Febrero 1989



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE

	PÁG.
INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	2
PATOLOGÍA	3
CUADRO CLÍNICO	6
MATERIAL Y MÉTODOS	9
RESULTADOS	11
DISCUSIÓN	24
CONCLUSIONES	30
REFERENCIAS	32

I N T R O D U C C I O N

La Distrofia Miotónica (miotonia atrófica o enfermedad de Cushman-Steinert) es una enfermedad genética con afección multisistémica.

Tiene un patrón de herencia autosómico dominante, que afecta por igual a ambos sexos. Se ha observado que prácticamente en todos los casos con inicio temprano o congénito, la madre es la que trasmite la enfermedad.

Las características principales de ésta patología son la miotonia y la atrofia muscular progresiva de predominio distal. La miotonia se manifiesta por relajación lenta del músculo después de una contracción y ésto puede causar una limitación importante en la realización de actividades de los pacientes.

Las teorías actuales proponen que la miotonia es causada por alteración a nivel de la membrana muscular, lo que produce una fibra muscular que es hipersensible a estímulos mecánicos, eléctricos o bioquímicos.

Tomando en consideración éstos estudios, se han propuesto diferentes tratamientos de la miotonia con fármacos que tengan acción sobre la membrana muscular "estabilizándola", para llevarla a un estado fisiológico semejante al normal.

El objetivo del trabajo es establecer la utilidad de 2 medicamentos con poco riesgo para éste propósito: Difenilhidantoína (DFH) y nifedipina, en el tratamiento de la miotonia en pacientes con diagnóstico establecido de Distrofia Miotónica (D.M.), esperando sea un instrumento terapéutico en futuros casos.

A N T E C E D E N T E S

Desde 1888 se han informado casos en la literatura que describen pacientes con las características clínicas de ésta enfermedad. Sin embargo fué en 1909, cuando Steinert estableció la D.M. como una entidad clínica específica, diferente de la miotonía congénita de Thomsen. También enfatizó las manifestaciones características de la enfermedad y su afección fuera del sistema muscular (28).

Batten y Gibb en el mismo año, describieron 5 pacientes observados por ellos y 15 más de la literatura, en los cuales la miotonía y atrofia muscular se presentaban como una enfermedad hereditaria.

Greenfield en 1911, fué el primero en describir la presencia de cataratas en una familia con D.M. (19).

Curschmann (1912) enfatizó las alteraciones endócrinas y consideró que el hipotálamo era el sitio de origen de la enfermedad.

La etapa moderna del tratamiento de la miotonía se inicia en 1936, cuando Wolf reporta los beneficios de la quinina. Posteriormente se publicaron resultados similares con el uso de procaína intravenosa (23).

Desde entonces han aparecido diferentes reportes donde se usan múltiples medicamentos. En 1967 Munsat publica los beneficios obtenidos en 7 pacientes tratados con DFH y la menor frecuencia de efectos colaterales, comparada con procaínamida (23). Cook y cols. introducen el tratamiento con bloqueadores de canales de calcio a partir de 1984 (6).

1). EPIDEMIOLOGIA:

La distrofia miotónica es una de las enfermedades determinadas genéticamente más estudiadas. Como otras enfermedades autosómico dominantes, hay una amplia variedad de manifestaciones, personas con afección leve frecuentemente no son detectadas y llevan una vida normal (5). Por lo tanto, la verdadera prevalencia de la enfermedad es difícil de establecer. Se han reportado tasas de 2.4 y 4.9 por 100,000 personas (29).

Aunque la enfermedad habitualmente aparece en la edad adulta, puede manifestarse desde el nacimiento (congénita) o en la primera década de la vida (juvenil). Estas últimas forman hasta un 20% de todos los casos de D. M. (21).

2). PATOLOGIA

A. MUSCULO ESTRIADO: Existen alteraciones que son características, pero no patognomónicas de ésta enfermedad. Los cambios observados en una biopsia dependen de la etapa de evolución y del músculo biopsiado. Los músculos distales muestran más alteraciones que los proximales y existen algunos con histología normal al microscopio, por lo que un estudio normal de ninguna manera excluye el diagnóstico (17).

Wohlfart describió cambios característicos: migración central de los núcleos (llegando a formar largas cadenas), masas sarcoplásmicas y desorganización miofibrilar. La atrofia selectiva de las fibras tipo I es otro cambio temprano en el curso de la enfermedad (34). Existe además, alteración a nivel de los husos musculares, con aumento en el número de fibras intrafusales tipo I (28). Los músculos atróficos muestran también los mismo cambios

que se observan en otras miopatías progresivas (degeneración, necrosis, fa
gocitosis, etc.).

B. CORAZON: Las alteraciones más frecuentes se observan en el tejido de conducción en aproximadamente el 40% de los pacientes. Los pocos estudios realizados muestran degeneración y fibrosis, que afectan las conexiones entre el nodo sino-auricular, auriculoventricular y Haz de His. En algunos pacientes además, hay infiltración grasa y fibrosis del miocardio. - Por el contrario, las valvulopatías o afección de arterias coronarias son raras (28).

C. SISTEMA ENDOCRINO: Los cambios a éste nivel forman parte de la afección multisistémica de la enfermedad. Las alteraciones patológicas más comunes son a nivel testicular hasta en el 80% de los varones, con atrofia degeneración y hialinización de las células de los túbulos seminíferos y - en ocasiones hiperplasia de las células de Leydig (10).

En ovarios no se han demostrado cambios importantes.

Alteraciones en hipófisis se mencionan hasta en el 25% de los pacien
tes, con aumento en la basofilia, fibrosis y quistes pequeños en el lóbullo anterior.

La glándula suprarrenal puede mostrar atrofia cortical (principalmente de la zona fascicular). En tiroides, atrofia y fibrosis, bocio coloide y raramente infiltrados inflamatorios en algunos casos (28).

D. OJOS: Las alteraciones oculares son una de las anomalías más consistentes y tempranas de la enfermedad. Se han descrito 3 etapas en la evolución: En la primera, hay opacidades irregulares, mezcladas con crista

las iridescentes (rojos o verdes) en la cápsula anterior y posterior del cristalino. En la segunda etapa, las opacidades se hacen más difusas, aumentan en densidad y toman forma estrellada. Por último, se desarrollan vacuolas y separación de las láminas del cristalino.

En músculos extraoculares puede haber núcleos centrales, atrofia, - aumento del tejido conectivo y grasa. Menos frecuente es la presencia de degeneración retiniana (25).

E. MUSCULO LISO: Las principales alteraciones se encuentran en aparato digestivo con afección de los músculos de la deglución y esófago. El estómago e intestino delgado son respetados y en intestino grueso puede haber megacolon. Hay degeneración hialina e infiltración grasa del músculo liso.

A nivel uterino, la alteración muscular produce frecuentemente inercia post-parto y retención de placenta (9).

F. SISTEMA INMUNE: Se han reportado niveles bajos de IgG secundarios a hipercatabolismo. Esta disminución de IgG puede observarse en heterocigotos obligados de la enfermedad (28).

G. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL Y PERIFERICO: Aunque se han encontrado diferentes alteraciones en éstos sitios, ninguna es específica de la enfermedad.

H. INSULINA: El metabolismo de los carbohidratos en la D.M. se caracteriza por: concentraciones normales de insulina en ayuno, hiperinsulinemia posterior a una carga de glucosa y tolerancia a la glucosa normal. Los estudios de Moxley han mostrado que existe un defecto a nivel post-receptor, ya que no hay cambios en el número de receptores de insulina (22).

menores de 5 años y prácticamente nunca en menores de 1 año. Las cataratas se manifiestan después de los 10 años de edad. Alrededor del 20% de los pacientes desarrollan diabetes mellitus insulino-resistente antes de la adolescencia (21).

En la mayoría de los casos, la enfermedad inicia alrededor de la 3a o 4ta década de la vida y las manifestaciones iniciales habituales son - miotonía o debilidad muscular (36).

La miotonía puede ser un signo o un síntoma; en algunos pacientes es severa y generalizada, dominando el cuadro clínico. Los sitios donde es más frecuente observarla son la lengua, región tenar y extensores de la mano, aunque afecta cualquier músculo. En ocasiones solo puede demostrarse por medio de electromiografía.

La debilidad es el primer síntoma en la mayoría de los pacientes. Afecta principalmente los músculos distales de manos o pies y progresa lentamente en el curso de varios años. En forma temprana hay pérdida de masa muscular en maseteros, temporales y esternocleidomastoideo (ECH), - dando la facies alargada característica (29).

A nivel cardíaco hay bradicardia, con bloqueo A-V de 1°- 3°, aunque es muy raro observar insuficiencia cardíaca. Se han descrito casos de muerte súbita por arritmias (16).

En la gran mayoría de los pacientes se demuestran los puntos iridescentes o las cataratas subcapsulares en el examen neurooftalmológico y ésto se ha utilizado como escrutinio de posibles familiares afectados. Hay atrofia testicular primaria y calvicie temprana hasta en el 80% de los varones, sin embargo, la fertilidad no disminuye de acuerdo a lo - esperado por la atrofia (10).

Otras alteraciones asociadas son: retardo mental, especialmente en los casos de inicio temprano. Anormalidades del cráneo (hiperostosis, silla turca pequeña y crecimiento de senos paranasales). Disfagia por afectación del músculo liso esofágico, hipoventilación e insuficiencia respiratoria post-anestesia. A pesar de la hiperinsulinemia después de una carga de glucosa, son muy pocos los pacientes que desarrollan diabetes (28).

La evolución de la enfermedad es lentamente progresiva y la mayoría de los pacientes mueren en la sexta o séptima década de la vida, por problemas cardíacos o pulmonares (29).

El estudio completo de un paciente con D.H. incluye la historia clínica, exámenes generales (biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, exámen general de orina), curva de tolerancia a la glucosa, perfil hormonal completo, ECG, exámen neuro-oftalmológico, velocidad de conducción nerviosa, electromiografía, radiografías de cráneo y tórax, estudio genético completo de los familiares y biopsia muscular. De acuerdo a los resultados que se obtengan con ellos, se determinará la realización de otros estudios (serie gastroduodenal, tomografía de cráneo).

El diagnóstico diferencial incluye los diversos síndromes miotónicos sin embargo, el cuadro clínico es muy característico y ofrece pocos problemas. Estos se presentan cuando los síntomas iniciales son arritmias cardíacas, infertilidad, problemas de deglución, hipersomnia y complicaciones anestésicas u obstétricas (7,9,10).

M A T E R I A L Y M E T O D O S

El presente trabajo es un análisis de pacientes con diagnóstico de - Distrofia Miotónica vistos en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía en el período de enero de 1973 a diciembre de 1988 y se divide en 2 partes:

Un análisis retrospectivo de las características de los 29 pacientes recopilados en éste período de tiempo y un estudio prospectivo de 8 casos para valorar la utilidad del tratamiento de la miotonía.

El reporte inicial incluye 29 pacientes. Los datos que se analizaron en cada uno son: sexo, edad de inicio de la enfermedad, tiempo de evolución de la sintomatología al momento del diagnóstico, síntoma inicial, manifestaciones clínicas, estudios de laboratorio y gabinete, electromiografía (EMG), biopsia muscular, antecedentes familiares, estudios genéticos y tratamiento recibido.

Para la realización del estudio prospectivo se enviaron cartas al domicilio de 27 pacientes. 2 se excluyeron por conocer previamente que habían fallecido. De los 27 restantes, 2 respondieron informando que no podían acudir por incapacidad física, 9 se presentaron a consulta y el resto se ignora el motivo de su inasistencia, a pesar de varias citas.

De los 9 pacientes que acudieron a consulta, 1 se excluyó porque abandonó el seguimiento.

El estudio prospectivo abierto, paralelo, tiene como finalidad evaluar la utilidad del tratamiento de la miotonía con DPH y nifedipina.

Se realizó actualización de historia clínica a cada uno de los 8 pacientes. Antes de iniciar el tratamiento, se hizo EMG y ECG. Este último, para excluir a los pacientes que tuvieran alteraciones cardíacas que contraindicaran el uso de los medicamentos mencionados.

Se inició el manejo con la aplicación de DFH a 15 mg/kg intravenoso vigilando la tensión arterial y frecuencia cardíaca durante la impregnación. Después se hizo seguimiento con citas periódicas para valorar mejoría, con dosis de mantenimiento de 3-6 mg/kg/día de DFH.

En caso de no haber respuesta clínica ni electromiográfica en el fenómeno miotónico, se realizaron niveles séricos de DFH. Si éstos se encontraban en rangos subterapéuticos, se aumentó la dosis hasta lograrlos. 2 meses después de tratamiento con niveles séricos adecuados y sin mejoría, se cambió el tratamiento a bloqueadores de canales de calcio, específicamente nifedipina a 30 mg/día durante 2 meses más.

A todos los pacientes se les realizó un electromiograma al final de la fase de seguimiento, para valorar en forma objetiva los cambios en la duración del fenómeno miotónico.

R E S U L T A D O S

De los 29 pacientes estudiados en un período de 15 años, con diagnóstico establecido de D.H. y que forman la parte retrospectiva de éste trabajo, se obtuvieron los siguientes datos:

- 20 pertenecen al sexo masculino y 9 al sexo femenino.
 - La edad mínima al inicio de la sintomatología fué de 6 años y la máxima de 43 (tabla I), con una media de 26.4 años. La mayoría de los pacientes (75.86%) en la tercera y cuarta década de la vida.
 - El tiempo de evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico fué de 6 meses a 16 años, con un promedio de 8 años (Tabla II). En el 100% de los pacientes, el diagnóstico se estableció en los primeros 30 días de su ingreso al Instituto.
 - El síntoma de presentación de la enfermedad fué debilidad en 17 pacientes (58.6%) y miotonía en 12 (41.4%).
 - En cuanto a las manifestaciones clínicas ya establecidas al momento de su diagnóstico, se observó miotonía en el 100% de los casos, atrofia muscular en 25 pacientes (86.2%), 19 de predominio distal y 6 de predominio proximal. En 4 pacientes (13.8%) no se encontró atrofia. (Tabla III).
- Alteraciones oculares características en ésta enfermedad, se encontraron por examen neuro-oftalmológico con lámpara de hendidura en 26 pacientes (89.6%), cataratas en el 61% y puntos cromáticos en 39%. Alopecia frontal en 18 pacientes (62%), 17 del sexo masculino y 1 del sexo femenino. De los 20 pacientes varones, 14 (70%) tenían atrofia testicular, en ninguno se realizó biopsia.

Otras manifestaciones menos frecuentes fueron: limitación de la mirada hacia arriba en 4 pacientes (13.8%), todos del sexo masculino, con eda

des que variaban entre los 24 y 46 años. Soplo cardíaco sistólico en foco aórtico y pulmonar, en 2 pacientes (6.8%), hernia hiatal en 1 paciente y pie equino varo en 1 (3.4%).

- A todos los pacientes se les realizaron exámenes de laboratorio de rutina (BHC, QS, PFH, ES y EGO), todos fueron normales.

- Ninguno de los 29 pacientes mostró alteraciones en la determinación de glucosa sérica, incluyendo 6 con curva de tolerancia a la glucosa normal.

- Perfil hormonal completo se realizó en 20 pacientes, 16 hombres y 4 mujeres. En los pacientes del sexo femenino, solo 1 mostró disminución de los niveles de estrógenos. De los 16 varones, 7 tuvieron niveles bajos de testosterona (43.7%), como única alteración.

- Se estudió el perfil psicológico en 16 pacientes (55.2%), con los siguientes resultados:

Normal promedio en 6 pacientes, normal torpe 8 pacientes, débil mental superficial 1 paciente y débil mental medio 1 paciente.

- De los 29 pacientes estudiados, 21 (72.4%) tenían antecedentes familiares de la enfermedad (Tabla IV). En los 8 restantes, los datos obtenidos para la realización del árbol genealógico fueron incompletos, por información inadecuada o desconocimiento por parte de los familiares del resto de los parientes.

- Se realizó biopsia muscular en 19 pacientes (65.5%), resultando con alteraciones compatibles con D.M. en el 100% de los casos.

- La EMG demostró el fenómeno miotónico característico en los 29 pacientes (100%).

- Antes de la realización de éste trabajo, solo 5 pacientes recibían tratamiento: 2 con quinidina (1 con mejoría clínica y 1 sin cambios),

2 con DFH en dosis estándar de 300 mg/día, sin respuesta al tratamiento y 1 con verapamil a 120 mg/día, en el cual se reporta mejoría subjetiva, pero dejó de acudir a consulta 6 meses después.

- Se ha reportado el fallecimiento de 2 pacientes: 1 masculino de 34 años en el que se desconoce la causa exacta de la muerte, y un joven de 21 años que tuvo una muerte súbita, al parecer de origen cardíaco.

- 28 de los 29 pacientes se encontraban en edad reproductiva el momento de su estudio. Solo 2 del sexo masculino tenían hijos (10%), un paciente con un hijo varón que al examen oftalmológico ya mostraba puntos cromáticos en cristalino y otro paciente con 3 hijos aparentemente sanos. De 8 pacientes femeninas, 3 tienen familia (37.5%), una de 53 años con 6 hijos una de ellas muestra los datos característicos de la enfermedad, los otros 5 al parecer sanos. Otra paciente con 3 hijos sanos y antecedente de 2 abortos y la última con 10 hijos sanos. Una paciente de 42 años, sin hijos tiene historia de 3 partos prematuros, ninguno de los productos logró sobrevivir.

. ESTUDIO PROSPECTIVO:

Se incluyeron 8 de los 9 pacientes que acudieron al llamado para la prueba terapéutica de la miotonía.

Las características clínicas, estudios de laboratorio y gabinete realizados en cada uno de ellos, se muestran en las tablas V y VI.

Se inició tratamiento con DFH a 15 mg/kg en dosis única intravenosa en todos los pacientes. 4 reportaron vértigo subjetivo posterior a la impregnación, que desapareció en un promedio de 3 hs, sin mayores molestias. Ninguno tuvo alteraciones en su presión arterial o frecuencia car-

díaca. Durante los primeros 2 meses de seguimiento con DFH, 3 pacientes no mostraron mejoría (2 hombres y 1 mujer), incluso 2 de ellos sufrieron varias caídas, uno sin consecuencias y otro con luxación de tobillo izquierdo. Se determinaron niveles séricos, encontrándose en rangos terapéuticos, por lo que entraron en la 2da fase del protocolo, con tratamiento a base de nifedipina 30 mg/día por 2 meses más. Al final de éste periodo, ninguno tuvo mejoría en la evolución (Fig. 1 y 2).

Los 5 pacientes que mostraron mejoría clínica y EMG (Fig. 3y4) del fenómeno miotónico, continúan aún en tratamiento con DFH y su calidad de vida actual les permite realizar la mayoría de sus actividades diarias prácticamente sin limitaciones.

Los resultados de la medición de la descarga miotónica por EMG antes y después del tratamiento en los 8 pacientes se muestran en la tabla VII.

Para establecer la validez estadística, se analizaron los resultados del estudio prospectivo con la prueba t Student, encontrándose una $p < 0.01$ ésta diferencia es significativa, por lo tanto los resultados tienen valor y no se explican en términos de error experimental o por azar.

EDAD INICIO

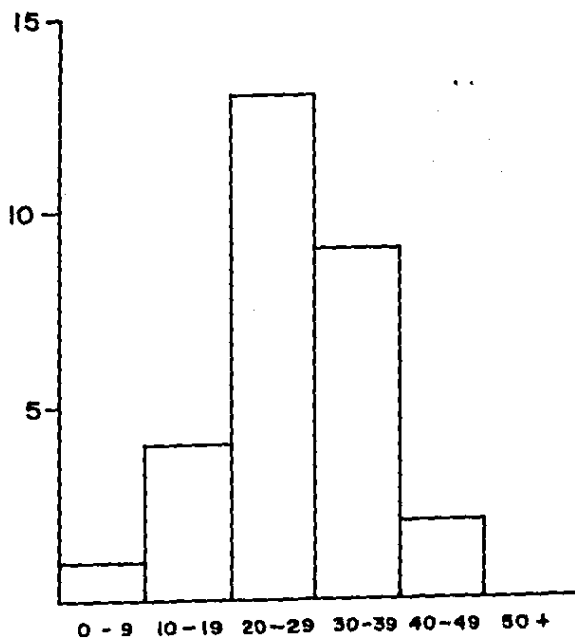


TABLA 1. EDAD

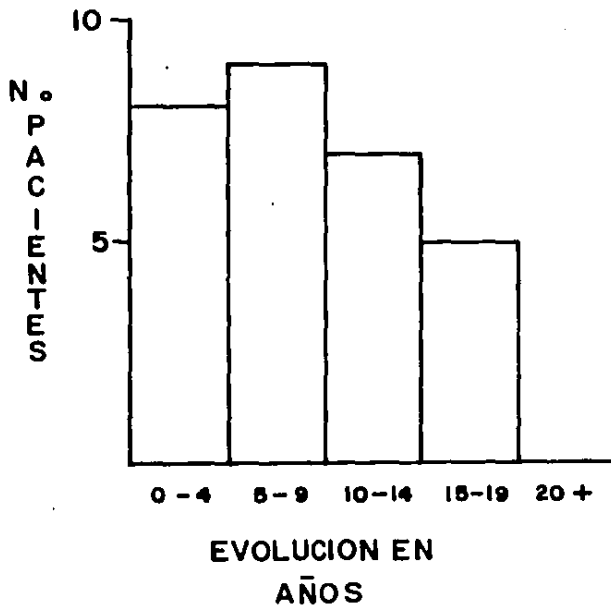


TABLA I I

MANIFESTACIONES CLINICAS

	# pac.	%
MIOTONIA	29	100 %
ALTERACIONES OCULARES.....	26	89.6 %
Cataratas	16	61 %
Puntos cromáticos.....	10	39 %
Limitación de la mirada vertical.	4	13.8 %
ATROFIA MUSCULAR.....	25	86.2 %
Distal.....	19	76 %
Proximal.....	6	24 %
SIN atrofia	4	13.8 %
ATROFIA TESTICULAR	14	70 %
ALOPECIA FRONTAL	18	62 %
Hombres	17	94.5 %
Mujeres	1	5.5 %
SOPLO CARDIACO.....	2	6.8 %
HERNIA HIATAL.....	1	3.4 %
PIE EQUINO VARO.....	1	3.4 %

ARBOL GENEALOGICO

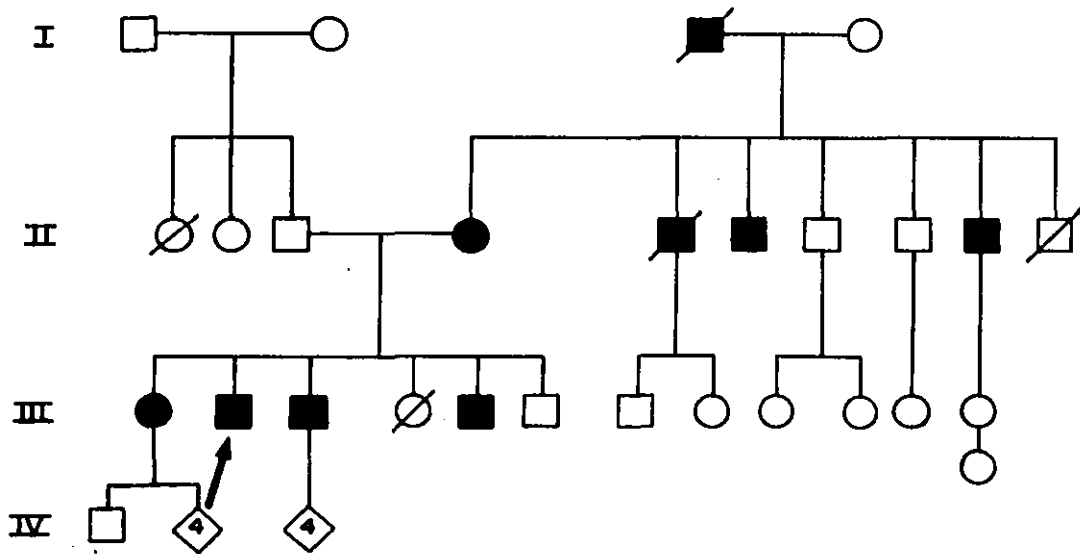


TABLA IV

	SEXO	EDAD INICIO	EDAD al Dx	SINTOMA INICIAL	MIOTONIA	ATROFIA	ALTER. OCULARES	OTROS	ANTECEDENTES FAMILIARES
1	F	35	50	↓ fuerza Hs Is	+++	facial + distal	cataratas	ptosis	padre
2	F	6	8	miotonia	+++	facial	puntos cromáticos	diplejia facial	abuelo materno y madre
3	M	35	47	↓ fuerza Hs Is	++	facial + distal	cataratas	atrofia testicular ptosis alopecia	?
4	M	16	24	miotonia	+++	facial + distal	puntos cromáticos	alopecia	hermana
5	M	24	28	↓ fuerza Hs Is	++	facial + distal	puntos cromáticos	atrofia testicular alopecia	padre y hermana
6	F	31	37	↓ fuerza Hs Is	++	facial + distal	puntos cromáticos	alopecia	padre y hermano
7	F	26	27	miotonia	+++	no	puntos cromáticos	no	?
8	M	18	19	miotonia	+++	facial	no	no	primo paterno

- TABLA V -

	Laboratorio	Perfil Hormonal	E.C.G.	E.M.G.	Duración de la descarga	BIOPSIA	PSICOLOGIA
1	Normal	normal	bloqueo A-V 1°	miotonia	14"	+ + +	normal torpe
2	Normal	- - -	normal	miotonia	10"	no se realizó	débil mental superficial
3	Normal	↓ Testosterona.	bloqueo AV 1°	miotonia	8"	+ + +	normal torpe
4	Normal	normal	normal	miotonia	10"	+ + +	normal torpe
5	Normal	↓ Testosterona.	bloqueo A-V 1°	miotonia	8"	+ + +	normal torpe
6	Normal	normal	bloqueo A-V 1°	miotonia	9"	+ + +	normal torpe
7	Normal	normal	normal	miotonia	12"	+ + +	normal promedio
8	Normal	↓ Testosterona.	normal	miotonia	12"	+ + +	normal promedio

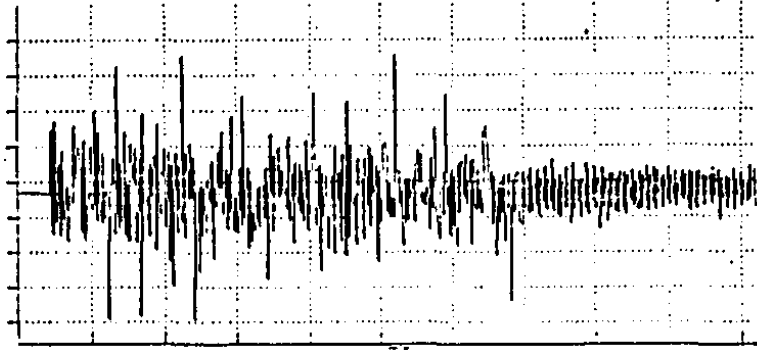
- TABLA VI -

Duración de la miotonia **

	Tratamiento	Inicio	Final	Complicaciones
1	D F H	14"	4"	- - -
2	D F H	10"	5"	- - -
3	D F H NIFEDIPINA	8"	7"	varias caídas
4	D F H	10"	4"	- - -
5	D F H NIFEDIPINA	8"	8"	- - -
6	D F H NIFEDIPINA	9"	7"	caídas con luxación de tobillo
7	D F H	12"	5"	- - -
8	D F H	12"	4"	- - -

**p < 0.01

- TABLA VII -



MIAMI COLEMAN CONSULTING
12400 SW 22ND ST. MIAMI, FL 33141-1136

MIAMI

OFFLINE ROUTINE

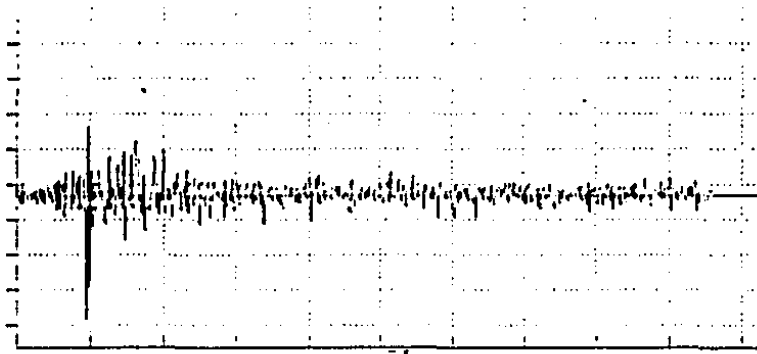


Fig. 3 y 4: Duración del fenómeno miotónico ANTES Y DESPUES del tratamiento, con disminución evidente de la descarga.

D I S C U S I O N

La Distrofia Miotónica se conoce como una enfermedad con patrón de herencia autosómico dominante con gran variabilidad en sus manifestaciones clínicas, pudiendo causar gran incapacidad en edades tempranas o solo cataratas en pacientes mayores (33).

Thomasen estudió 21 familias con D.M. y reporta que los hombres generalmente están más afectados, y ésto podría explicar porqué en algunos reportes (como el nuestro), hay más miembros del sexo masculino a pesar de que la proporción de sexo M:F es de 1:1 (27).

En la mayoría de los casos, la edad de inicio de la enfermedad es en la vida adulta temprana, entre la 3ra y 4ta década de la vida, como se observa en el presente trabajo, donde el 76% se encontraron en éste rango de edad. Se ha reportado que hasta el 20% de los pacientes afectados tienen D.M. congénita o juvenil (21), y el hecho de contar con solo un paciente de 8 años en ésta serie, puede explicarse por el sesgo que implica el no tratar pacientes en edad pediátrica en nuestro Instituto.

El fenómeno miotónico (clínico o demostrado por EMG) es una de las características básicas de ésta enfermedad, como pudo observarse en el 100% de nuestros pacientes (4). Sin embargo, es una de las alteraciones menos entendidas en cuanto a su fisiología. Se han postulado numerosas hipótesis para tratar de explicar la miotonía, pero ninguna de ellas ha sido totalmente satisfactoria. Los mecanismos más implicados en la producción de potenciales de acción repetitivos en el músculo son: alteración en la conducción de calcio, un retraso en la inactivación de los canales de sodio y una alteración en el voltaje o conducción de potasio dependiente de calcio (1). Los defectos en el mecanismo de conducción del potasio pueden explicar no solo la miotonía, sino las alteraciones en el sistema de conducción cardíaca, las

cataratas, los cambios óseos, el aumento en la liberación de insulina en respuesta a una carga de glucosa y la disfunción del músculo liso que se observan en la D.M.

La afección del músculo esquelético es en muchos casos la causa de mayor incapacidad en el transcurso de la enfermedad, mientras que en otros es mínimo (28). En nuestros resultados, el 86.2% mostraron atrofia y debilidad. Se ha enfatizado además, como una miopatía "distal", con participación temprana de los músculos intrínsecos de manos o pies, extensores del antebrazo y tibiales anteriores (76% con predominio distal en ésta serie), aunque de hecho la atrofia de maseteros, temporales y ECM dan la facies típica en los pacientes. Solo el 13.8% no tenían atrofia al momento del diagnóstico y ésto en relación a un menor tiempo de evolución.

Las manifestaciones oculares de la D.M. se han estudiado en forma minuciosa desde los primeros reportes de Greenfield en 1911. De acuerdo con la literatura, el 89.6% de nuestros pacientes tenían alteración evidente por examen neuro-oftalmológico al momento del diagnóstico. Depósitos de lípidos, particularmente colesterol, parecen ser los responsables de los puntos iridescentes característicos. No se ha demostrado que la alta incidencia de cataratas tenga relación con defectos en el metabolismo de carbohidratos. Otros hallazgos menos frecuentes incluyen oftalmoplejia (13.8% presentaban limitación de la mirada hacia arriba). Tomando en consideración el hecho de que el SMC no muestra alteración en la mayoría de los casos, se puede excluir como secundario a una lesión supranuclear, ya que además éstos pacientes cursan con diplopia, por lo que se sugiere como parte del proceso miopático primario (19).

Dentro de los trastornos del sistema endócrino, en las pacientes del sexo femenino, no se han demostrado anomalías evidentes en el aparato re

productor, aunque están bien documentadas las complicaciones obstétricas (7,9,31). 2 de nuestras pacientes tienen antecedentes de aborto o parto prematuro, aunque se ignoran las características de los productos.

En los varones, la patología más frecuente es la atrofia testicular (70% en nuestros resultados), asociada a niveles elevados de hormona folículo estimulante y disminución de la testosterona (10). En edad temprana, los testículos son normales, pero estudios histoquímicos demuestran niveles bajos de enzimas que participan en el metabolismo de la testosterona. Las características sexuales secundarias son normales y la fertilidad, -- aunque disminuida, no es al grado esperado para los cambios histológicos. Llama la atención en éste trabajo, que solo el 10% de los hombres en edad reproductiva tenían hijos, quizá relacionado al hecho de que la mayoría permanecían solteros y conocían el carácter hereditario de la enfermedad.

Los cambios a nivel cardíaco a pesar de ser muy frecuentes, son principalmente manifestación ECG, ya que solo el 7% llegará a desarrollar insuficiencia cardíaca. El sitio más afectado es el sistema de conducción. Hay evidencia de que existe un patrón familiar para ésta alteración, esto es, si un paciente tiene arritmia o bloqueo cardíaco, pueden esperarse datos similares en otros parientes afectados (16).

La alta incidencia de problemas de conducción (65%), tiene implicaciones muy importantes en el uso de diferentes medicamentos para el tratamiento de la miotonía, como se verá mas adelante.

De los 8 pacientes que integran la parte prospectiva de éste trabajo 4 tienen ECG normal (correspondiendo al grupo de menor edad), y los otros 4 muestran bloqueo AV de primer grado, sin arritmias u otras alteraciones y sin manifestaciones clínicas de disfunción cardiovascular.

El retraso mental como una de las expresiones clínicas de la enfermedad, varía de acuerdo a los diferentes reportes entre un 35 y 80%, y es mucho más frecuente en la infancia. Los pocos casos en los que se han descrito alteraciones histopatológicas cerebrales, corresponden a pacientes con retraso mental. Los cambios son inespecíficos y van desde cerebros con peso bajo para la edad, hasta heterotopias de la sustancia gris (21).

Como parte del estudio integral de nuestros pacientes, se realizaron pruebas psicológicas en 16, observándose que el 62.5% tenía un resultado inferior al normal promedio, lo cual va de acuerdo con lo antes descrito.

El punto más importante en la discusión de éste trabajo, es el enfoque terapéutico y los beneficios que pueden ofrecerse a los pacientes al mejorar la miotonía. Es evidente, sin embargo, que no existe hasta la fecha ningún medicamento que modifique la evolución natural de la enfermedad.

Como ya se mencionó anteriormente, aunque la fisiopatología del fenómeno miotónico no está determinada en forma clara, se sabe que la alteración básica es a nivel de la membrana muscular (1,20,30). A partir de esto, se iniciaron ensayos terapéuticos con drogas cuyo efecto principal es restaurar o "estabilizar" la membrana a un estado fisiológico cercano al normal.

Wolf en 1936 fué el primero en reportar la efectividad de la quinina y su derivado quinidina en éstos pacientes. 5 años después Buchta y Clemensen demostraron la mejoría EMG posterior a la aplicación de procaína IV. En los años siguientes, éstas fueron las drogas básicas utilizadas y a partir de 1951, de nuevo empiezan a aparecer reportes de otros medicamentos que muestran diversos grados de efectividad en el tratamiento de la miotonía (diazepam, GABA, baclofén, tiazidas, acetazolamida, esteroides

dantroleno, litio, antidepresivos tricíclicos, DFH y bloqueadores de canales de calcio). La mayoría de ellos con resultados poco consistentes, por lo que no son de uso común (3,6,11,12,18,23,24).

La mayor dificultad con el uso de la quinidina, fué la alta frecuencia de toxicidad (acúfenos, náuseas, alteraciones visuales, cefalea, etc) que produce poca tolerancia por parte de los pacientes. La procainamida, además, tiene acción sobre la conducción cardíaca disminuyéndola, lo cual en pacientes ya afectados en éste sentido, llega a ser peligroso (23).

A partir del reporte de Munsat en 1967, de los beneficios de la DFH y sus ventajas sobre otros medicamentos y placebo, ésta ha sido una de las más utilizadas hasta la fecha. El mecanismo de acción no está completamente entendido, pero parece ser que actúa sobre los canales de sodio, favoreciendo la salida de éste ión de la célula, lo que resulta en una estabilización de la membrana. Además, es muy importante el hecho de que favorece la conducción auriculo-ventricular y tiene muy pocos efectos secundarios (18).

El tratamiento de la miotonía con bloqueadores de canales de calcio es de los más recientes. En 1984 Cook y cols. (6) reportan mejoría con el uso de verapamil y Grant en 1987, con nifedipina (12). Se han encontrado altas concentraciones de calcio en eritrocitos y músculo estriado de pacientes con D.H. que pueden ser secundarias a una anomalía en la ATPasa dependiente de calcio. El aumento de calcio intracelular es tóxico, sobre todo para las mitocondrias, por lo tanto el uso de agentes bloqueadores de canales de calcio para evitar éstas complicaciones, se presenta lógico. De nuevo, es importante hacer énfasis en los efectos negativos del verapamil en el sistema de conducción cardíaca (ya que puede hacer progresar un bloqueo de 1° ó 2° a uno de 3er grado), lo cual no sucede con la -

nifedipina (es por ésto que utilizamos éste medicamento en nuestro estudio).

La fase prospectiva de éste trabajo se inició con la realización de ECG y EMG. No se encontraron contraindicaciones cardiovasculares en ninguno de los pacientes para el uso de DFH o Nifedipina. La EMG se realizó para llevar a cabo una medición objetiva de la descarga miotónica antes y después del -- tratamiento.

Los resultados observados en todos los pacientes concuerdan con los reportes previos. Cuando el fenómeno miotónico es el que domina el cuadro clínico, la mejoría con el tratamiento es evidente en la mayoría de los casos. En los 5 pacientes que tuvieron respuesta al tratamiento, la miotonía era el factor incapacitante en su vida diaria.

Por otra parte, cuando la atrofia y debilidad muscular fueron las características sobresalientes, no hubo beneficio con el tratamiento e incluso se aumenta la debilidad al suprimir la miotonía que actúa como un sostén mecánico de los músculos más afectados. Los 3 casos que no tuvieron respuesta con DFH, tampoco mejoraron con la nifedipina y 2 de ellos reportaron caídas frecuentes, compartiendo todos en forma característica, atrofia de predominio - distal en grado moderado a severo.

C O N C L U S I O N E S

1. La Distrofia Miotónica es una enfermedad multisistémica, por lo tanto el manejo integral de éstos pacientes debe ser en conjunto con otras especialidades.
2. El seguimiento a largo plazo es deficiente, ya que la mayoría de los pacientea abandona la consulta en los primeros 6 meses.
3. A pesar de contar con diversos recursos terapéuticos, son pocos los casos que han recibido tratamiento controlado para la miotonía.
4. No se ha logrado estudiar en forma satisfactoria a los familiares para detectar casos tempranos de la enfermedad.
5. El promedio de evolución de la enfermedad al momento del diagnóstico es prolongado y ésto tiene implicaciones pronósticas directas.
6. La DFH es un medicamento seguro para el tratamiento del fenómeno miotónico, sobre todo porque no interfiere con la conducción cardíaca.
7. No hay ventajas adicionales con la impregnación intravenosa inicial.
8. El tratamiento mejora la calidad de vida cuando la miotonía es el factor incapacitante.
9. No se demostró superioridad de la nifedipina cuando no hay respuesta a DFH.
10. El costo de los medicamentos en nuestro medio, justifica iniciar tratamiento con DFH por ser más económico y efectivo.
11. Los pacientes que presentan debilidad y atrofia en grado moderado o

severo, no responden a manejo médico de la miotonía, e incluso puede aumentar su incapacidad.

12. El mejor tratamiento en éstos casos es la fisioterapia y rehabilitación temprana.

13. Esperamos que en futuros casos de D.M., se realicen todos los estudios enumerados y se ofrezca el beneficio terapéutico más adecuado a su caso.

R E F E R E N C I A S

1. Appel SH., et al. Membrane abnormalities in the Myotonic Disorders. IN: G. Serratrice et al. (Eds). Neuromuscular Diseases. Raven Press, New -- York, 1984, pp 167-172.
2. Brogger PCh. Normal Pressure Hydrocephalus in Myotonic Dystrophy. Eur. Neurol. 28: 285-287, 1988.
3. Brumback RA., et al. Successful treatment of Myotonic Dystrophy with - Imipramine. Ann Neurol 12: 77, 1982.
4. Buchtal F. Electromyography in the evaluation of Muscle Diseases. Neurologic Clinics 3:573-598, 1985.
5. Bunday S., et al. Early recognition of heterozygotes for the gene for dystrophia myotonica. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 33: 279-293,1970.
6. Cook JD., et al. Beneficial response to a calcium channel antagonist - in myotonic syndromes. Neurology 34: 193-194, (suppl 1), 1984.
7. Chung HT., et al. Dystrophia Myotonica and pregnancy -an instructive case. Postgraduate Medical Journal 63: 555-557, 1987.
8. Durelli L., et al. The quantification of myotonia: a problem in the e valuation of new antinyotonic drugs. J. Neurol. Sci 59: 167-173, 1983.
9. Fossen D., Gjerstad L. Obstetric complications as the first sign of - Myotonic Dystrophy. Acta Obstet Gynecol Scand 65: 667-668, 1986.
10. Futterweit W., Mechanick JI. Myotonic Dystrophy presenting as male in fertility: A case report. Int J Fertil 32: 142-144, 1987.
11. Gerst JW., et al. Lithium-Induced improvement of myotonia. J. Neurol. Neurosur. Psychiat. 47: 1044-1046, 1984.
12. Grant R., et al. Nifedipine in the tratment of myotonia in Myotonic - Dystrophy. J. Neurol. Neurosurg Psychiat. 50: 199-206, 1987.
13. Griggs RC., et al. Myotonic Dystrophy: Effect of testosterone on total body potassium and on creatinine excretion. Neurology 35: 1035-1040,-- 1985.
14. Halliday D., et al. In vivo stimulation of muscle protein synthesis in Myotonic Dystrophy. Ann Neurol 17: 65-69, 1985.

15. Harper PS., Dyken PR. Early-onset Dystrophia Myotonica. Evidence supporting a maternal environmental factor. *The Lancet* 7767: 53-55, 1972.
16. Hawley RJ., et al. Families with Myotonic Dystrophy with and without cardiac involvement. *Arch Intern Med* 143: 2134-2136, 1983.
17. Kakulas BA., Adams RD. Disease of Muscle. Harper & Row Publishers, 1985 pp 423-432.
18. Kwieciński H. Therapeutic trials in Myotonic Disorders. In: G. Serratrice et al. (Eds). Neuromuscular Diseases. Raven Press, New York, 1984, pp 519-524.
19. Lessell S., et al. Ophthalmoplegia in Myotonic Dystrophy. *Am Journal of Ophthalmology* 71: 1231-1235, 1971.
20. McComas AJ., Mrozek K. The electrical properties of muscle fibre membranes in Dystrophia Myotonica and Myotonia Congenita. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiat* 31: 441-447, 1968.
21. Menkes JH. Textbook of Child Neurology. Lea & Febiger, Philadelphia, PA. 1985, chap 13, pp 696-698.
22. Hoxley RT., et al. Whole body insulin resistance in Myotonic Dystrophy. *Ann Neurol* 15: 157-162, 1984.
23. Munsat TL. Therapy of myotonia. A double-blind evaluation of diphenylhydantoin, procainamide and placebo. *Neurology* 17: 359-367, 1967.
24. Pachomov N., Caughey JE. Dystrophia Myotonica. A clinical and electromyographic study of the effects of certain drugs on myotonia. *Neurology* 10: 28-38, 1960.
25. Pinto F., et al. Electrophysiological studies of the visual system in Myotonic Dystrophy. *Acta Neurol Scand* 76: 351-358, 1987.
26. Plishker GA., Gitelman JH. Myotonic Muscular Dystrophy: Altered calcium transport in erythrocytes. *Science* 200: 323-325, 1978.
27. Refsum S., Mohr J. Genetic aspects of Neurology. In: AB Baker, HL Baker. (Eds). Clinical Neurology. Harper & Row, Philadelphia, PA. 1982, chap 47 vol 3. pp 1-69.
28. Roses AD., et al. Myotonic Muscular Dystrophy. In: PJ Vinken, GW Bruyn. (Eds). Handbook of Clinical Neurology. North-Holland, Amsterdam. 1972, vol 12, pp 485-532.

29. Rowland LP., Layzer RB. Muscular Dystrophies, atrophies and related diseases. In: AB Baker, HL Baker (Eds). Clinical Neurology. Harper & Row, Philadelphia, PA. 1982, chap 37, vol 3. pp 1-109.
30. Samaha FJ., et al. Studies on Myotonia. Arch Neurol 17: 22-33, 1967.
31. Sarnat HB., et al. Clinical effects of Myotonic Dystrophy on pregnancy and the neonate. Arch Neurol 33: 459-465, 1976.
32. Schrott HG., Omenn GS. Myotonic Dystrophy: Opportunities for prenatal prediction. Neurology 25: 789-791, 1975.
33. Strelb EW., et al. Myotonic Dystrophy sine myotonia: Normal EMG in two obligate gene-carriers of advanced age. Electromyogr. clin. Neurophysiol. 27: 443-446, 1987.
34. Vernon WA., Griffin JL. Neuromuscular Disease. In: RN Rosenberg (ed). - The Clinical Neurosciences. Churchill-Livingstone, 1983, vol 3. pp 389-391.
35. Wesström G. et al. Congenital Myotonic Dystrophy. Acta Paediatr Scand 75: 849-854, 1986.
36. Alonso ME., et al. Distrofia Miotónica. Estudio genético de 21 casos en 18 familias. La Rev. Invest. Clin. (Méx.) 39: 155-162, 1987.