



Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

División de Estudios de Posgrado e Investigación
Programa Único de Especialidades Médicas

Hospital General de México
Secretaría de Salud

TESIS

Canalopatía de Becker

Presentación de Caso Clínico y Revisión de la Literatura

Para obtener el grado de
Especialista en Genética Médica

Presenta
Dr. Luis Vicente Gayosso Gómez

Tutores
Dra. María del Refugio Rivera Vega
Dr. Sergio Alberto Cuevas Covarrubias

México, D.F., 9 de Noviembre del 2015





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Integrantes del Jurado

Presidente

DR. SERGIO ALBERTO CUEVAS COVARRUBIAS

*JEFE DEL SERVICIO DE GENÉTICA MÉDICA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO*

Secretario

DRA. MARÍA DEL REFUGIO RIVERA VEGA

*MÉDICO ASDCRITO AL SERVICIO DE GENÉTICA MÉDICA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO*

Primer Vocal

DR. JOSÉ SERGIO ZENTENO VACHERÓN

*MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROLOGÍA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO*

Agradecimientos

Tal vez, este tiempo fue diferente a lo que yo esperaba, está claro que tuve decepciones, pero también hubo sorpresas agradables. Para nada desprecio todas las experiencias y aprendizaje que tuve en estos 3 años.

Agradezco a mis profesores del Servicio de Genético del Hospital General de México, Dra. Rivera, Dra. Cuevas, Dr. Valdés, Dra. Queipo y Dr. Venegas; por compartir un poco de su experiencia conmigo. Y por supuesto, a mis profesores en otras especialidades, Dr. Zenteno (Neurología), Dr. Cazarín (Genodermatología), Dra. Pérez (Cardiología) y Dra. Díaz (Rehabilitación), por darse un espacio para poder aprender con ustedes.

No puedo olvidar a los Médicos Genetistas, Dr. Jaime Mendiola y Dr. Rubén Ortiz, por su dedicación con nosotros los residentes de Genética Médica; no solo por su interés con nosotros, también por darnos una visión diferente de lo que es y puede ser nuestra especialidad médica.

Gracias a mis papás y hermano por el enorme y continuo apoyo que me han dado en este periodo de 3 años para que yo lograra cumplir mis objetivos.

Imposible olvidar a Belem Ibarra por su apoyo y consejo; y a Irina C. Requena... jajaja estas bien loca, en el mejor y buen sentido. Ambas me hicieron este tiempo más llevadero y agradable, las aprecio mucho.

Bueno... otro pequeño paso en el camino que fue cumplido, tal vez un poco más difícil de lo esperado, pero al final superado...

Aún no he terminado, aún falta más por saber...

Tabla de contenido

ÍNDICE DE FIGURAS	8
ÍNDICE DE TABLAS	8
RESUMEN	9
INTRODUCCIÓN	10
MIOTONÍA CONGÉNITA	10
DEFINICIÓN	10
EPIDEMIOLOGÍA	10
ETIOLOGÍA	11
<i>Patogénesis</i>	11
<i>Mutaciones y Relación Fenotipo-Genotipo</i>	13
HERENCIA	16
MANIFESTACIONES CLÍNICAS	17
<i>Enfermedad de Thomsen</i>	18
<i>Enfermedad de Becker</i>	20
PRUEBAS DIAGNÓSTICAS	21
<i>Estudios Bioquímicos</i>	21
<i>Estudios de Electromiografía</i>	21
Pruebas de Ejercicio Corto	21
Pruebas de Ejercicio Prolongado	22
Prueba de Enfriamiento	23
Electromiografía con Aguja	23
<i>Biopsia muscular</i>	23
<i>Estudio molecular</i>	24
TRATAMIENTO	25
<i>Manejo No Farmacológico</i>	25
Cambios en el estilo de vida	25
Agentes y Circunstancias que se deben evitar y tener precaución	26
<i>Manejo Farmacológico</i>	26
Mexiletina	27
Carbamazepina	27
Tocainamida y Procainamida	27
OBJETIVOS	28
JUSTIFICACIÓN	28
TIPO DE ESTUDIO	29
CASO CLÍNICO	30
ÁRBOL GENEALÓGICO Y ANTECEDENTES HEREDOFAMILIARES	30
ANTECEDENTES PERSONALES PATOLÓGICOS	30

ANTECEDENTES PRENATALES Y PERINATALES	30
DESARROLLO PSICOMOTOR.....	32
PADECIMIENTO ACTUAL	32
EXPLORACIÓN FÍSICA	32
ESTUDIOS DE LABORATORIO Y GABINETE.....	35
DIAGNÓSTICO Y DIAGNÓSTICOS DIFERENCIALES	36
MANEJO	37
MANEJO FARMACOLÓGICO	37
MANEJO NO FARMACOLÓGICO	38
ASESORAMIENTO GENÉTICO.....	39
DISCUSIÓN	41
BIBLIOGRAFÍA	43

Índice de Figuras

Figura 1: Compartimientos celulares donde se expresa predominantemente la proteína CIC-1. El color verde indica el lugar de la proteína en la célula.	12
Figura 2: Vista transmembranal de CIC-1, representando con cilindros cada hélice, con azul y verde cada subunidad y rojo las regiones que forman el filtro selectivo de Cl.....	12
Figura 3: Imagen por cristalografía que muestra la estructura de CIC-1, señalando en rojo y azul cada subunidad y en verde el poro correspondiente a cada una. Se presenta la vista desde el lado extracelular extracelular (A) y la vista dentro de la membrana (B).....	13
Figura 4: Localización de las mutaciones reportadas como causantes de Miotonía Congénita y su relación con el tipo dominante y recesivo.....	16
Figura 5: Paciente femenino con Enfermedad de Thomsen, en quien se observa la hipertrofia muscular generalizada.....	19
Figura 6: Hermanas afectadas con la Enfermedad de Thomsen. En ellas se observa la variabilidad del cuadro clínico en la familia.	20
Figura 7: Registro de prueba de ejercicio corto en miotnías.....	22
Figura 8: Todas las fibras musculares tipo 2 son oscuras con preparación de ATPasa a pH 9.4 (A). Fibras tipo 2A en la misma biopsia muestran un teñido claro a un pH 4.3, sugiriendo ausencia completa de estas fibras (B).....	24
Figura 9: Árbol genealógico del paciente (III.2) mostrando 4 generaciones de su familia.....	31
Figura 10: Exploración física del paciente en vista de frente (A), posterior (B) y lateral (C).	33
Figura 11: Se observa la hipertrofia muscular generalizada (A) siendo más prominente en bíceps (B) y cuádriceps (C).....	34

Índice de Tablas

Tabla 1: Mutaciones Dominantes y mutaciones que comparten herencia tanto dominante como recesiva.....	15
Tabla 2: Características clínicas de la miotonía congénita (Enfermedad de Becker vs Enfermedad de Thomsen).	18
Tabla 3: Pruebas moleculares usadas para el diagnóstico de Miotonía Congénita.	24
Tabla 4: Estudios de laboratorio y gabinetes solicitados con sus respectivas conclusiones.	35

RESUMEN

La miotonía de Becker es una enfermedad hereditaria, ocasionada por alteraciones en la hiperexcitabilidad de la membrana muscular, por mutaciones del gen *CICN1*, el cual codifica para el principal canal de cloro del musculo esquelético CIC-1.

La prevalencia de esta enfermedad a nivel mundial se estima de 1:50 000 personas, por lo cual es clasificada dentro del grupo de enfermedades huérfanas. En población mexicana no se han informado casos de este padecimiento en la literatura, por lo que se desconoce su prevalencia en México.

La miotonía de Becker suelen presentarse en la niñez con miotonía generalizada, hipertrofia muscular pronunciada, periodos transitorios de debilidad y puede presentarse calambres dolorosos y mialgia, en particular durante el reposo después de un ejercicio vigoroso.

Actualmente no hay un tratamiento farmacológico específico para disminuir las manifestaciones clínicas. Los manejos de esta enfermedad van encaminados a disminuir “parcialmente” la miotonía con ejercicio y modificaciones en el estilo de vida. Aquellos pacientes con una afectación más graves pueden requerir medicación como antiarrítmicos y carbamazepina, los cuales reducen el endurecimiento muscular por la miotonía.

En este trabajo se presenta una revisión en la literatura médica y se presenta un caso clínico de miotonía de Becker diagnosticado por los servicios de Genética Médica y Neurología de nuestro hospital, dando a conocer la experiencia que se tuvo en el diagnóstico y manejo.

INTRODUCCIÓN

Miotonía Congénita

Definición

La miotonía es un signo de varias enfermedades musculares, las cuales pueden ser adquiridas o genéticas y se caracterizan por alteraciones en la fase de la relajación del músculo después de una contracción activa (1, 2).

La miotonía congénita de origen genético puede deberse principalmente a la forma extrema de la Distrofia Miotónica Tipo 1 o Enfermedad de Steinert o bien tratarse de una canalopatía de origen muscular llamada Miotonía Congénita de Becker o Thomsen (3, 4).

La miotonía congénita de Becker es una enfermedad hereditaria, ocasionada por alteraciones en la hiperexcitabilidad de la membrana muscular, por mutaciones del gen *CLCN1*, el cual codifica para el principal canal de cloro del músculo esquelético CIC-1 (1, 5).

Epidemiología

Son pocos los reportes en la literatura médica que indican la epidemiología de esta enfermedad, siendo los reportes más recientes del año 1999.

En un inicio, Becker en 1977, estimó que la frecuencia de los casos autosómicos dominantes son de 1:23 000 personas vivas y para los casos autosómicos recesivo de 1:50 000 personas vivas (1, 2). El reporte más reciente del año 1991, a nivel mundial, estima una prevalencia de 1:100 000 personas (6). Y se ha visto, por cohortes de pacientes, que la forma autosómica recesiva es más frecuente que la autosómica dominante. Esta última, teniendo una proporción del 37% en una cohorte de 300 pacientes del Reino Unido (7). Esto es parecido a lo que reportó Becker al describir la forma recesiva de la miotonía congénita (8).

Es posible que la prevalencia de la enfermedad sea variable de una región o país a otra, ya que en el año 1999 se reportó una prevalencia 1:10 000 personas en el norte de Escandinavia. Esta prevalencia alta fue reportada a consecuencia de una mutación fundadora en la región (9). En población mexicana no se han informado casos de este padecimiento en la literatura, por lo que se desconoce su prevalencia.

Debido a los datos epidemiológicos reportados hasta la fecha, ésta enfermedad es clasificada dentro del grupo de enfermedades huérfanas, al tener una prevalencia 1-5:10 000 personas (10).

Etiología

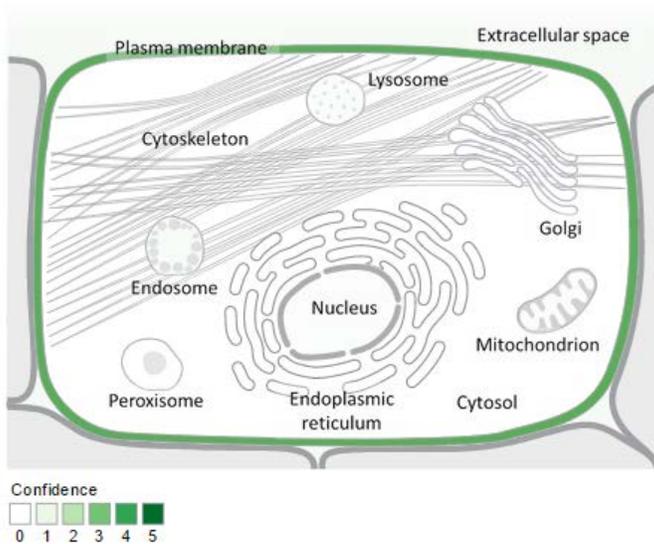
La miotonía congénita de Becker puede presentarse con un patrón de herencia autosómico dominante o autosómico recesivo por mutaciones del gen *CLCN1*.

Patogénesis

El gen cuyas mutaciones son responsables de la miotonía congénita es el *CLCN1* (1, 11). Éste gen se encuentra ubicado en el *locus* 7q32-qter y es el responsable tanto de la forma autosómica dominante como de la forma autosómica recesiva de la miotonía congénita (11).

CLCN1 tiene una longitud de 35.88 kb y está constituido por 23 exones y su transcrito está formado por 3093 nucleótidos (2). La región 5' UTR varios elementos de regulación. Una caja TATA que se encuentra a -130pb río arriba; 3 secuencias consenso de sitios de unión para factores de transcripción miogénicos de la familia MyoD, y otros 2 elementos de regulación (12).

La proteína CIC-1 es producto del transcrito de *CNC1*, lo cual resulta en una proteína de 988 aminoácidos con un peso alrededor de 110 kDa (12). CIC-1 es un canal iónico de voltaje y es el principal canal de cloro en el músculo esquelético expresándose predominantemente en la membrana plasmática (1, 11) (Figura 1).



Compartment	Confidence
plasma membrane	4

Figura 1: Compartimentos celulares donde se expresa predominantemente la proteína CIC-1. El color verde indica el lugar de la proteína en la célula.

CIC1 es un homodímero, en el cual cada subunidad cuenta con su propio poro y puerta; además hay una puerta en común que independientemente abre y cierran ambos poros de forma simultánea (13). Los estudios por cristalografía muestran que cada subunidad está formada por 18 α -hélices (Figura 2 y Figura 3), las cuales están cerca de la membrana teniendo un tamaño variable y regularmente con una disposición oblicua (14, 15).

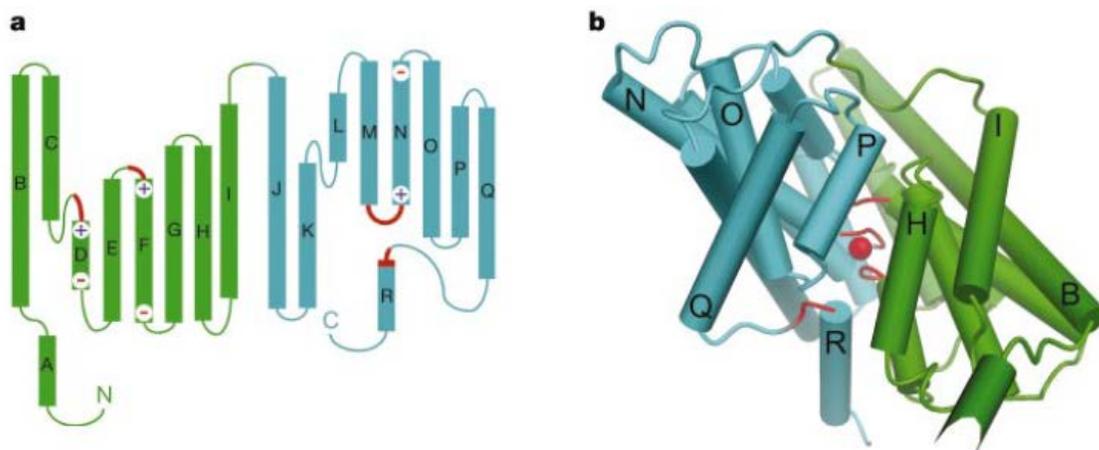


Figura 2: Vista transmembranal de CIC-1, representando con cilindros cada hélice, con azul y verde cada subunidad y rojo las regiones que forman el filtro selectivo de Cl.

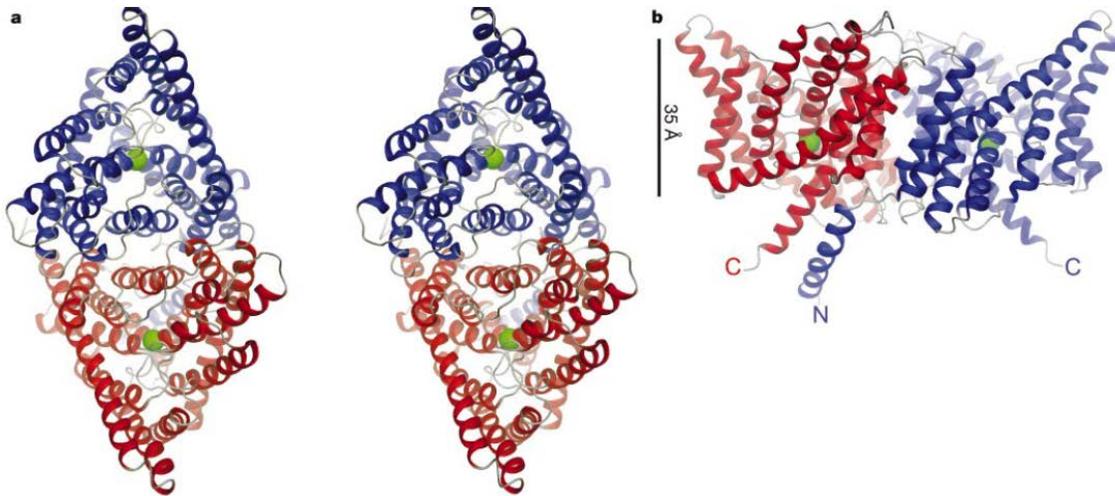


Figura 3: Imagen por cristalografía que muestra la estructura de CIC-1, señalando en rojo y azul cada subunidad y en verde el poro correspondiente a cada una. Se presenta la vista desde el lado extracelular (A) y la vista dentro de la membrana (B).

CIC1 es el responsable de la estabilización del potencial en reposo del músculo esquelético y limita la despolarización causada por la acumulación de potasio en el túbulo T. La regulación en la transcripción ayuda a controlar los niveles de la proteína para que sean adecuados a las necesidades del músculo. Una expresión rápida es más propensa a que cause miotonía cuando la conductancia del cloro esta alterada, más aún debido a que las mutaciones reducen la conductancia por el cloro en toda la célula (13, 14).

Mutaciones y Relación Fenotipo-Genotipo

Las mutaciones que causan una pérdida de la función (forma autosómica recesiva) o dominancia negativa (forma autosómica dominante) en la proteína causan Miotonía Congénita (2, 13). El hecho de que la herencia pueda ser autosómica recesiva apoya la evidencia fisiológica de que la miotonía no ocurre hasta que la conductancia del cloro se reduzca por debajo del 50% de lo normal (16). Las mutaciones dominantes agrupadas en la interface del dímero propician que el *alelo* mutante interactúe con uno normal, alterando el funcionamiento de éste último, ya que se altera la puerta que comparten dentro de la proteína, apoyando el mecanismo de la dominancia negativa (14).

Actualmente se han reportado más de 150 mutaciones a lo largo de todo el gen, de las cuales la mayoría son autosómicas recesivas (2, 11). Las formas autosómicas dominantes son causados comúnmente por mutaciones sin sentido o por cambios en el marco de lectura (1). En las formas autosómicas recesivas se puede observar un amplio espectro de mutaciones incluyendo sin sentido, cambios en el marco de lectura y sentido equivocado (1, 2). Aunque la mayoría de los reportes no identifican mutaciones en una zona topografía en especial de la proteína para causar la forma dominante o recesiva, se ha visto que las mutaciones en el exón 8 son predominantes para la forma dominante al ser mutaciones con dominancia negativa (7).

Más de 15 mutaciones han sido reconocidas en la forma dominante y un poco más de 10 comparten una herencia dominante y recesiva (2). (Tabla 1)

Modo de Herencia	Mutación en DNA	Cambio de Aminoacido
Dominante	c.394A>T	p.Ser132Cys
	c.592C>G	p.Leu198Val
	c.577G>A	p.Glu193Lys
	c.803C>T	p.Thr268Met
	c.847C>T	p.Leu283Phe
	c.857T>C	p.Val286Ala
	c.870C>G	p.Ile290Met
	c.929C>T	p.Thr310Met
	c.937G>A	p.Ala313Thr
	c.1412C>T	p.Ser471Phe
	c.1439C>T 2	p.Pro480Leu
	c.1438C>A	p.Pro480Thr
	c.1655A>G	p.Gln552Arg
	c.1667T>A	p.Ile556Asn
c.2512_2513insCTCA	p.His838ProfsTer35 (fs872Ter)	
Dominante y Recesivo	c.382A>G	p.Met128Val
	c.689G>A	p.Gly230Glu
	c.920T>C	p.Phe307Ser
	c.929C>T	p.Thr310Met
	c.950G>A	p.Arg317Gln
	c.1013G>A	p.Arg338Gln
	c.1592C>T	p.Ala531Val

	c.2680C>T	p.Arg894Ter 3
	c.2795C>T	p.Pro932Leu
	c.2330delG	p.Gly777AlafsTer17 4

Tabla 1: Mutaciones Dominantes y mutaciones que comparten herencia tanto dominante como recesiva.

Algunos individuos con mutaciones p.Gly230Glu y p.Thr310Met han sido relacionados con un fenotipo fluctuante desencadenado por el embarazo. Otros con la mutación p.Phe428Ser han sido reportados con un fenotipo parecido al de la paramiotonía. Ocasionalmente se ha visto debilidad proximal en pacientes con la mutación p.Thr550Met o con miopatía distal con la mutación (2).

La variabilidad en la severidad y clínica del paciente se puede explicar por el número de mutaciones que se pueden encontrar en la proteína, aunque aún no hay una correlación genotipo-fenotipo (Figura 4), aunque tampoco es posible negar que otras proteínas puedan estar funcionando como modificadores de la enfermedad (16).

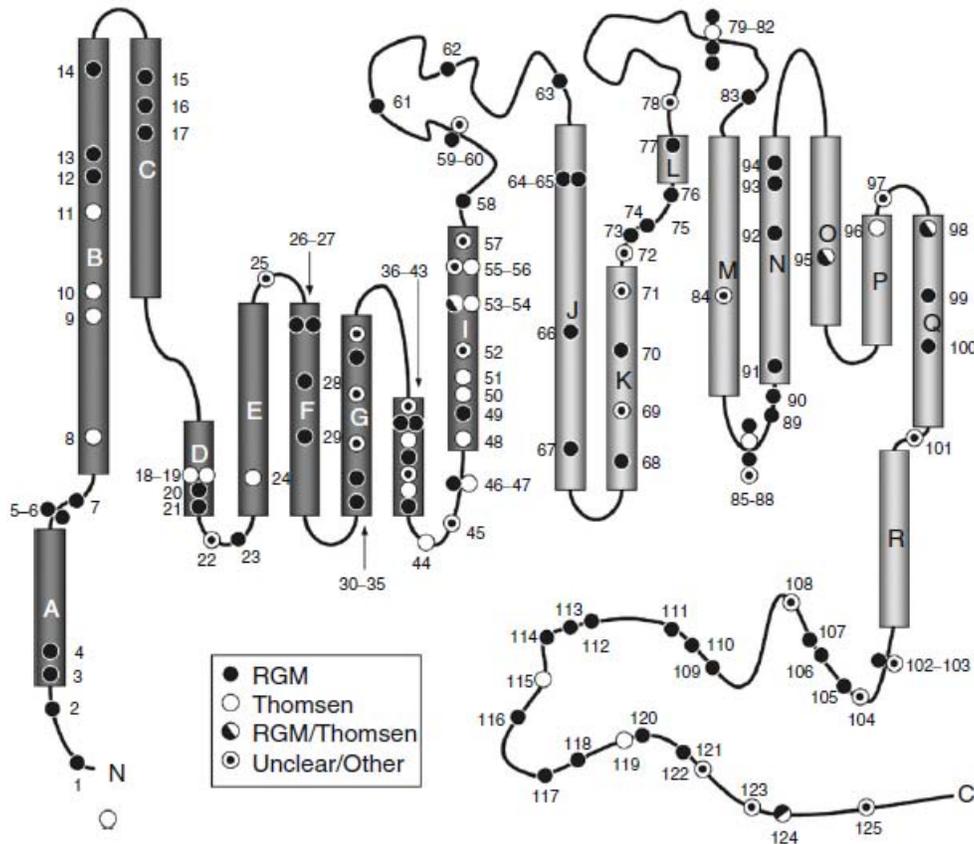


Figura 4: Localización de las mutaciones reportadas como causantes de Miotonía Congénita y su relación con el tipo dominante y recesivo.

Herencia

En la miotonía congénita se han identificado 2 diferentes patrones de herencia, una autosómica dominante o Enfermedad de Thomsen y una autosómica recesiva o Enfermedad de Becker (11). Algunos reportes indican pueden distinguirse un fenotipo diferente para cada tipo de herencia en las manifestaciones clínicas, aunque otros hacen la observación de casos donde las características de los fenotipos se sobrelapan una con otra haciendo imposible distinguir un cuadro clínico específico (1, 16-19).

Además de las características mencionadas anteriormente, se debe tomar en cuenta que la distinción entre ambos patrones de herencia se puede ver afectada

por aquellos casos asintomáticos o por una penetrancia incompleta en la familia (20-22).

Manifestaciones Clínicas

La miotonía es la principal manifestación clínica, ésta describe un signo caracterizado por un retraso anormal de la relajación muscular después de una contracción forzada.

Los pacientes describen rigidez al inicio de los movimientos activos y esta rigidez disminuye con la repetición del mismo movimiento activo, resultando en el fenómeno conocido como “fenómeno de calentamiento”. En otros casos, la miotonía inicia hasta repetir varias veces el mismo movimiento activo, resultando en lo que se llama “miotonía retrasada”. Cuando los síntomas empeoran con la repetición del movimiento, se le llama “miotonía paradójica”, pero esto suele ocurrir con más frecuencia en los pacientes con mutaciones en los canales de sodio, y con menos frecuencia en aquellos con miotonía congénita (1).

La miotonía es el signo predominante en muchas enfermedades adquiridas (exposición a medicamentos o sustancias tóxicas) y enfermedades genéticas (distrofias miotónicas, parálisis periódica hipercalemica, paramiotonia congénita y miotonia agravada por potasio) cuyos cuadros clínicos se pueden sobrelapar entre ellos y con la miotonia congénita, pero con una cuidadosa revisión al historia clínica y al tipo de herencia permite distinguir estas enfermedades (1).

En la miotonía congénita se describen 2 tipos de herencia, una autosómica dominante (Enfermedad de Thomsen) y otra autosómica recesiva (Enfermedad de Becker) (Tabla 2), que aunque sus características clínicas son muy similares, en la mayoría de los casos, el patrón de herencia y la severidad permite distinguir una de otra (1). En general, el hábito de los pacientes con éstas miotonías se le ha dado el nombre de “Herculiano”, por la hipertrofia muscular que es característica en ellos (23). Aunque en otros casos es imposible diferenciarlas, siendo necesario realizar

el estudio molecular, para la confirmación y clasificación del tipo al que corresponda, confirmando el alto grado de variabilidad fenotípica que pueden tener esta enfermedad (17). Además, se han reportado pacientes clínicamente asintomáticos, quienes fueron diagnosticados por hallazgos fortuitos en los estudios de electromiografía y posteriormente confirmados por el estudio molecular (20).

	Enfermedad de Becker	Enfermedad de Thomsen
Herencia	Recesivo	Dominante
Inicio	4 – 6 años o adolescencia	Nacimiento
Músculos	Inicio gradual con tendencia a la generalización	Grupos musculares individuales
Fuerza muscular	Normal con periodos de debilidad transitoria	Normal a superior
Severidad	Moderado a severo	Leve a moderado
Hipertrofia muscular	Leve a notorio, hipotrofia en antebrazos	Leve o sin hipertrofia
Genero	Sin predominio	Sin predominio

Tabla 2: Características clínicas de la mionía congénita (Enfermedad de Becker vs Enfermedad de Thomsen).

Enfermedad de Thomsen

La primera descripción de esta enfermedad fue realizada por Julius Thomsen, al publicar un estudio sobre una enfermedad muscular que afectaba a varios miembros de su familia y a él mismo (1, 24). La Enfermedad de Thomsen tiene una herencia autosómica dominante, con una heterogeneidad clínica reconocida (25).

La mionía es no distrófica y suele ser evidente durante la infancia. El primer signo suele ser un retraso en la relajación de los párpados después de llorar o estornudar (Signo de Graaf). Al mismo tiempo, puede presentarse una marcada definición muscular en las extremidades, una hipertrofia muscular propiamente

dicha, que es raro que aparezca en la infancia, pero si posteriormente. El padecimiento es reconocido como Enfermedad de Thomsen, cuando el paciente se acerca a la pubertad, por los movimientos torpes y lentos después del reposo (1). (Figura 5)



Figura 5: Paciente femenino con Enfermedad de Thomsen, en quien se observa la hipertrofia muscular generalizada.

El cuadro clínico puede variar de leve a moderado y los casos graves son raros (2, 26). Esta variabilidad está presente aún entre diferentes miembros de una misma familia (18).



Figura 6: Hermanas afectadas con la Enfermedad de Thomsen. En ellas se observa la variabilidad del cuadro clínico en la familia.

La edad de inicio, severidad y grupos musculares afectados pueden diferir (16). En otras ocasiones, la única forma de evidenciar la enfermedad es con la evaluación por electromiografía, la cual demostrará evidencia de descargas anormales, es decir, miotonía latente (20).

Enfermedad de Becker

Peter Emil Becker fue el primero en reconocer a un subgrupo de paciente que diferían genéticamente de la Enfermedad de Thomsen, esto debido a su experiencia al dar seguimiento a pacientes con miotonía congénita (1, 8).

Los pacientes con Enfermedad de Becker suelen presentarse en la niñez con miotonía generalizada e hipertrofia muscular pronunciada, teniendo una miotonía más grave que aquellos con Enfermedad de Thomsen. También pueden presentar periodos transitorios de debilidad, siendo más evidente después de un reposo prolongado, esto se manifiesta como una alteración en el control de la postura o con la imposibilidad de realizar a término una acción determinada. La miotonía puede comprometer la postura, al grado que a la mitad de una acción el paciente puede

quedarse “congelado” o caer descontroladamente. Generalmente, las manifestaciones clínicas no se acompañan de dolor, pero puede presentarse calambres dolorosos y mialgia, en particular durante el reposo después de un ejercicio vigoroso. Algunos pacientes, además de la hipertrofia generalizada, pueden presentar atrofia en los antebrazos (1, 2, 25). También se puede presentar disminución en los reflejos osteotendinosos (7).

En reportes de casos clínicos se ha mencionado alteraciones en el grado de miotonía en consecuencia de la dieta, sueño, actividad física y estrés emocional (1). Otras condiciones como el embarazo e hipotiroidismo pueden aminorar o empeorar los síntomas. Los niveles bajos de hormona tiroides y los cambios hormonales en la menstruación son alteraciones funcionales dependientes de hormonas que pueden manifestar clínicamente aquellos casos asintomáticos o con miotonía latente (21, 27).

Pruebas Diagnósticas

Estudios Bioquímicos

Los niveles de CK, en estos pacientes, se encuentran normales o ligeramente aumentados (28). El valor diagnóstico de esta prueba es muy bajo, sin embargo, podría ayudar a diferenciar este tipo de Miotonías Congénitas, por mutaciones de los canales de cloro, de las Distrofías Musculares Miotónicas, en las cuales los valores de CK frecuentemente se encuentran elevados (29).

Estudios de Electromiografía

Las pruebas electrofisiológicas tienen un gran valor al asistir en el diagnóstico. En especial, las pruebas de ejercicio corto y de enfriamiento pueden diferenciar la miotonía congénita de la paramiotonía.

Pruebas de Ejercicio Corto

La prueba consiste en la estimulación eléctrica repetida supramáxima de un nervio motor, generalmente el ulnar. Las estimulaciones se realizan en intervalos de 1 minuto por varios minutos, para obtener una línea base, y después se le pide al paciente que haga una contracción (abductor digiti minimi) de 10 segundos como

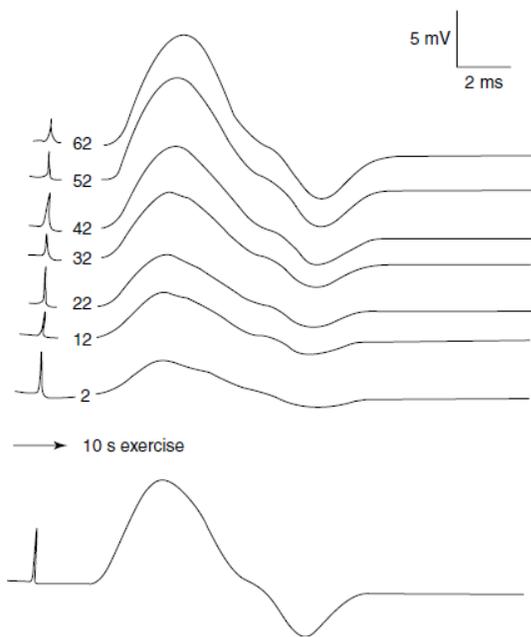


Figura 7: Registro de prueba de ejercicio corto en miotonías.

ejercicio para obtener el registro de un potencial de acción motor (28, 30). Si se observa una disminución en el potencial de acción se realizan registros cada 10 segundos hasta que se normalice el potencial de acción (30). (Figura 7)

En la forma recesiva de la miotonía congénita (Becker), la caída inicial de la amplitud suele ser profunda y es más recurrente que se observe disminuciones en las respuestas iniciales en la repetición del estudio en diferentes momentos. Esto es diferente a lo que ocurre en la paramiotonía

congénita, en donde se registra una recuperación lenta después de varios minutos si se hace un enfriamiento del músculo (30).

Pruebas de Ejercicio Prolongado

Esta prueba ayuda a distinguir la miotonía congénita de Becker, donde la debilidad periódica puede estar presente, de las parálisis periódicas donde existe miotonía entre los episodios de parálisis. El procedimiento de registro es el mismo al de la prueba corta. Aunque antes de obtener una línea base para el registro, se le pide al paciente que realice una contracción muscular máxima por 3 a 5 minutos con descansos de unos pocos segundos cada 15 segundos. Después de los 5 minutos se le pide al paciente que se relaje. Posteriormente, se estimula inmediatamente y después cada 1 a 2 minutos por los siguientes 40 a 60 minutos. La ausencia en la disminución del potencial es visto en la miotonía congénita. Lo contrario sucede en los síndromes de parálisis periódica, donde la amplitud del potencial puede estar intacto o ligeramente alargado inmediatamente después del ejercicio prolongado y después disminuye drásticamente en los 20 a 40 minutos de la prueba (30).

Prueba de Enfriamiento

Esta prueba se realiza envolviendo una extremidad en una bolsa de plástico y sumergiéndola en agua helada entre 10 a 20 minutos. Cuando la temperatura de la piel baja a 20 °C se puede desencadenar miotonías que son largas en duración y más fáciles de diferenciar que a la temperatura ambiente. En la paramiotonía congénita se produce un silencio eléctrico mientras el músculo realiza una contracción prolongada, esto es patognomónico de la miotonía congénita (30). El enfriamiento no afecta la respuesta del nervio (28).

Electromiografía con Aguja

Las descargas miotónicas son abundantes y generalizadas, en especial en músculos distales, y son visibles con el mínimo movimiento de la aguja o cualquier contracción. En la Enfermedad de Becker puede observarse el efecto de “calentamiento” con disminución de las descargas después de una contracción máxima, también se pueden encontrar potenciales de acción pequeños, cortos y polifásicos en músculos distales que indicarían datos de miopatía leve (28, 30). En la Enfermedad de Thomsen los potenciales de acción no son distintivos de otras miotonías (30).

Biopsia muscular

En la biopsia muscular los hallazgos son inespecíficos. En los casos más graves puede encontrarse cambios variables en el diámetro de la fibras, internalización y centralización del núcleo y vacuolación; los cuales son datos de miopatía leve (28). También se observa hipertrofia de la fibra muscular tipo 2A y puede presentarse atrofia de las fibras, finalmente puede observarse ausencia total de las fibras musculares tipo 2B (30, 31). (Figura 8)

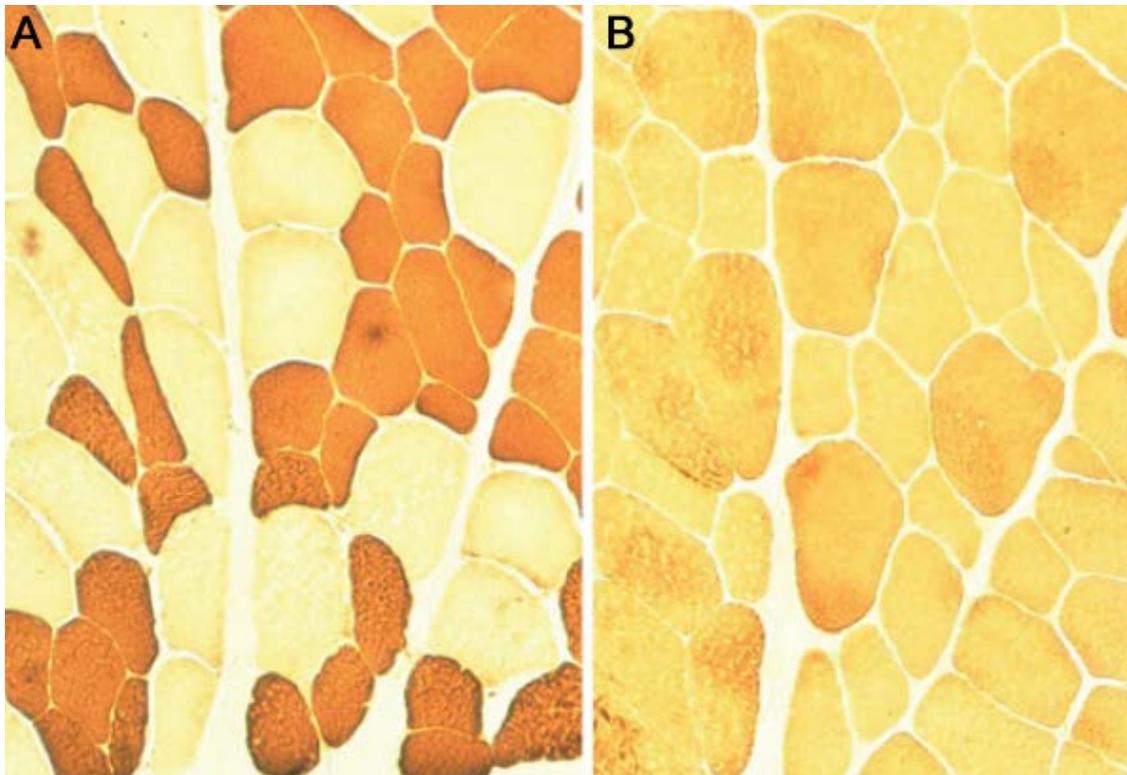


Figura 8: Todas las fibras musculares tipo 2 son oscuras con preparación de ATPasa a pH 9.4 (A). Fibras tipo 2A en la misma biopsia muestran un teñido claro a un pH 4.3, sugiriendo ausencia completa de estas fibras (B).

Estudio molecular

El análisis molecular del gen *CLCN1* es el estudio confirmatorio de la canalopatía de Becker. La secuenciación completa del gen, detecta la mayoría de las mutaciones, homocigotas en la forma recesiva y heterocigotas en la forma dominante de la miotonía congénita Thompsonsen y de Becker (2).

Solo se ha reportado una deleción grande que involucra al exón 9 en la forma recesiva, por lo que también debe realizarse el Análisis de Deleción/Duplicación. No se han encontrado deleciones en la forma dominante (2).

Gen	Análisis	Mutaciones Detectadas	Frecuencia de Mutaciones Detectadas
<i>CLCN1</i>	Secuenciación	Variaciones en la secuencia	95%
	Deleción/Duplicación	Deleciones/Duplicaciones (multi)exón o de todo el gen	Desconocido

Tabla 3: Pruebas moleculares usadas para el diagnóstico de Miotonía Congénita.

Tratamiento

La miotonía congénita de Becker es una enfermedad que no tiene cura y hasta el momento no hay un tratamiento farmacológico específico para disminuir las manifestaciones clínicas.

Los manejos de esta enfermedad van encaminados a disminuir parcialmente la miotonía manteniendo los músculos en un estado de “calentamiento” con ligeros movimientos continuos. Aquellos pacientes con una afectación más graves pueden requerir medicación como antiarrítmicos clase 1, los cuales reducen el endurecimiento muscular por la miotonía (31).

Manejo No Farmacológico

El tratamiento, en general, de la miotonía congénita se basa en las modificaciones del estilo de vida, tomando ventaja del “fenómeno de calentamiento”. Todo esto con el propósito de mejorar la calidad de vida y evitar posibles complicaciones. Las recomendaciones sugeridas en el cambio de vida y en evitar situaciones agravantes son las siguientes (2, 32):

Cambios en el estilo de vida

- Técnicas de relajación: pueden beneficiar al paciente ya que se sabe que el estrés empeora las miotonías.
- Evitar el reposo prolongado o el mantenerse en la misma postura ayuda al control de la rigidez muscular.
- Para prevenir caídas o desgarros musculares el paciente debe evitar movimientos rápidos después de un reposo prolongado.
- El paciente debe tomar ventaja del “fenómeno de calentamiento” (mejoría de los síntomas con el ejercicio) característico de este padecimiento.
- El ejercicio mejora la flexibilidad ayudando a prevenir desgarros musculares.

Agentes y Circunstancias que se deben evitar y tener precaución

- En caso de cirugía se debe valorar adecuadamente la anestesia, ya que existe un riesgo reportado para hipertermia maligna, la cual puede causar complicaciones de por vida.
- Se debe valorar adecuadamente la anestesia, ya que existe un riesgo reportado para hipertermia maligna, la cual puede causar complicaciones de por vida.
- Los relajantes musculares despolarizantes deben evitarse por efectos adversos durante la anestesia. La succinilcolina debe evitarse debido a efectos adversos secundarios como dificultades en la ventilación y espasmos musculares, ambos con tratamiento de por vida. El propofol induce las miotonías.
- Durante una cirugía se debe conservar al paciente caliente.
- La colchicina induce debilidad muscular.
- Los beta-agonistas, beta-bloqueadores y anticolinesterásicos pueden empeorar la miotonía.

Manejo Farmacológico

En la actualidad no existe algún tratamiento farmacológico específico y aprobado para el tratamiento de las miotonias en general, distróficas y no distróficas. La evidencia científica de estos estudios es pobre por la calidad metodológica usada en ellos. La mayoría de los estudios que existen están enfocados en el tratamiento de las miotonias de tipo distrófico y pocos son específicos para la miotonía por canalopatías (33).

La mayoría de los reportes, en donde se observa la eficacia de un fármaco en las miotonías congénitas, están basados en reportes de caso de 1 solo paciente, por lo que es necesario realizar estudios con un número mayor de pacientes en estudios aleatorizados cruzados, para obtener la mejor evidencia posible de la efectividad de los medicamentos reportados (33).

Algunos de los medicamentos reportados como eficaces para la mejoría de síntomas en la miotonía congénita son los siguientes:

Mexiletina

La Mexiletina es considerado como la primera opción para su uso en las miotonias congénitas debido a su eficacia y efectos adversos leves (32). Es un antiarrítmico clase 1b, la dosis recomendada es de 150 a 200 mg cada 12 a 8 horas y la dosis pediátrica es de 1 a 8 mg/kg al día. La dosis se debe incrementar 50 mg semanalmente hasta tener el efecto óptimo. Los efectos adversos reportados son el malestar epigástrico en el 60%, el cual se puede evitar tomando alimentos antes del medicamento, rash en 3%, ardor esofágico, congestión nasal, sensación de ligereza en la cabeza en 10%, ansiedad, cefalea y ataxia. Como punto en especial se recomienda seguimiento electrocardiográfico, presión arterial, función renal y hepática antes de iniciar el tratamiento (32, 33).

Este medicamento ha sido usado para la miotonía desde la década de los 80, sin embargo, aún no hay estudio aleatorizados que prueben adecuadamente su eficacia.

Carbamazepina

Los reportes de este medicamento en la miotonia congénita son pocos en niños se ha dado en dosis de 15 mg/kg al día. En adultos la dosis terapéutica se ha visto en 600 a 800 mg/día (2, 25, 32). Los resultados han sido alentadores exitosos al remitir completamente la miotonía (34).

Tocainamida y Procainamida

Estos medicamentos se han reportado como útiles para mejorar los síntomas de la miotonía, sin embargo, su uso se trata de evitar debido a que uno de sus efectos adversos es la supresión medular (2, 25).

OBJETIVOS

1. Hacer una revisión en la literatura médica para conocer el estado actual en el conocimiento de la Miotonía Congénita de Becker.
2. Presentar un caso clínico de Miotonía Congénita de Becker diagnosticado por los servicios de Genética Médica y Neurología de nuestro hospital, dando a conocer la experiencia que se tuvo.

JUSTIFICACIÓN

La miotonía congénita de Becker es una enfermedad rara o huérfana, de la cual se desconoce la prevalencia en México. Hasta el momento, no se han reportado casos de esta enfermedad en población mexicana. Este es el primer caso revisado en los servicios de Neurología y Genética del Hospital General de México con las manifestaciones clínicas y de laboratorio y gabinete compatibles con miotonía de Becker, por lo que se presenta el caso y se hace una revisión de la literatura.

Es importante mencionar que inicialmente no se sospechó el diagnóstico de miotonía no distrófica por alteración de los canales neuromusculares, por lo que es necesaria la difusión del padecimiento para facilitar el diagnóstico en el futuro.

Aunque no fue posible realizar el estudio molecular del gen responsable para confirmar el padecimiento, este se llevará a cabo posteriormente con la finalidad de difundir nuestra experiencia, dar un manejo integral, proporcionar un Asesoramiento Genético adecuado y publicar el caso para que haya informes de este padecimiento en nuestra población.

TIPO DE ESTUDIO

Reporte de caso clínico y revisión de la literatura

CASO CLÍNICO

Paciente identificado como IBCG, masculino de 14 años de edad procedente del servicio de ortopedia con el diagnóstico de “Miopatía en estudio”. El paciente es valorado por primera vez en el Servicio de Genética Médica del Hospital General de México el 07 de junio del 2013.

Árbol Genealógico y Antecedentes Heredofamiliares

Al interrogar a la madre del paciente se desconocen los antecedentes del padre, así como, de su ascendencia. En el árbol genealógico (Figura 9) no se identifica patrón de herencia de alguna enfermedad, ni familiares con un cuadro clínico similar al del paciente, ni se encuentran datos de endogamia o consanguinidad en la familia.

Antecedentes Personales Patológicos

Varicela a los 7 años de edad. Antecedente traumático al año y 6 meses sin complicaciones.

Antecedentes Prenatales y Perinatales

Embarazo normoevolutivo con adecuado control prenatal desde el primer mes de gestación. Hemorragia transvaginal en el 4º mes tratada con reposo y sin complicaciones. Infecciones durante los 3 trimestres, de las cuales se desconocen tipo y tratamientos farmacológicos, se resolvieron aparentemente sin complicaciones. Ultrasonidos en los últimos 2 trimestres sin alteraciones. Movimientos fetales desde el 4º mes del embarazo. La madre niega exposición a teratógenos durante el periodo del embarazo.

Parto eutócico, peso de 3 100gr, talla de 50cm, Apgar 8-9, Silverman 0, Capurro 40 semanas.

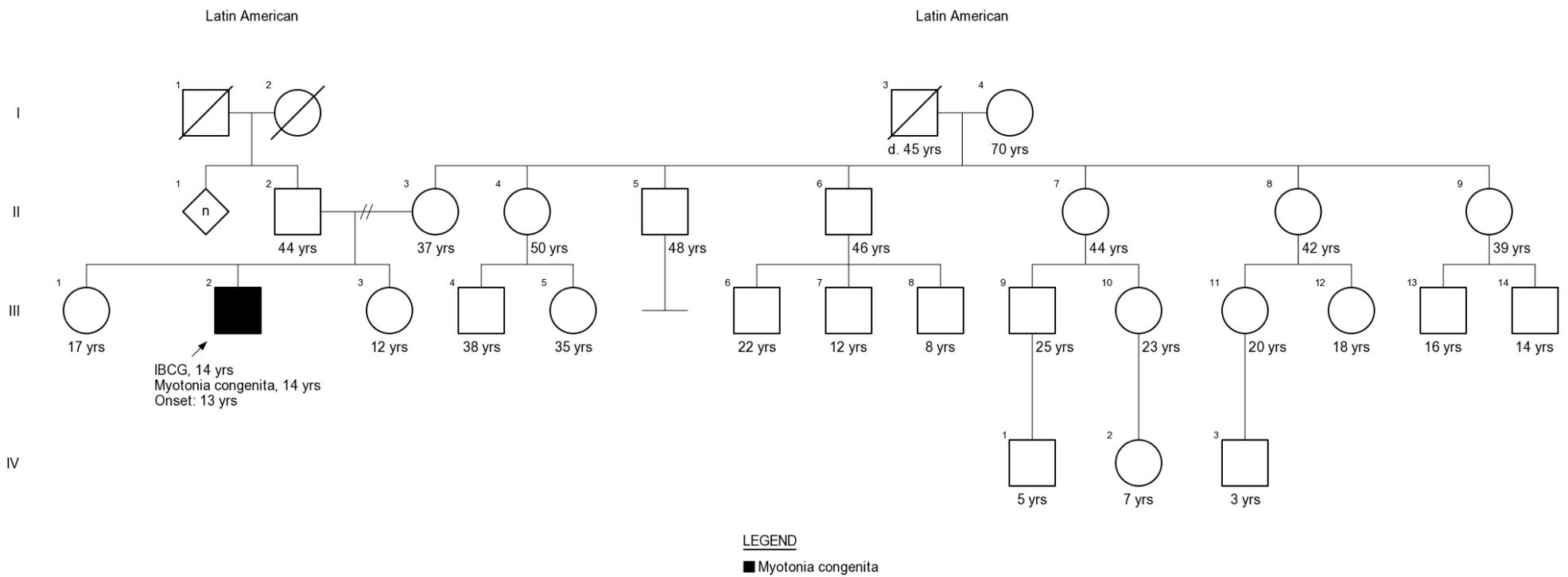


Figura 9: Árbol genealógico del paciente (III.2) mostrando 4 generaciones de su familia.

Desarrollo Psicomotor

Sostén cefálico a los 3 meses, sedestación a los 7 meses, posición de pie a los 10 meses, camina sin ayuda a los 12 meses, monosílabos a los 11 meses. Lenguaje fluido a los 3 años, control de esfínteres a los 2 años, dentición a los 6 meses. Actualmente cursa el 1° año de secundaria con adecuado rendimiento.

Padecimiento Actual

Inicia su padecimiento a los 13 años con parestesias en músculos gemelos y músculos cuádriceps. La madre nota que al caminar aumenta su base de sustentación, por estos motivos, el paciente deja de hacer sus actividades físicas cotidianas (correr, subir escaleras, jugar football, etc.). Posteriormente, las parestesias se agregan en manos y en las extremidades inferiores al estar de pie, se agrega hiperlordosis lumbar y caídas al estar parado sin motivo aparente.

Actualmente refiere dolor y dificultad para iniciar movimientos como pararse de una silla o empezar a caminar. La dificultad para iniciar movimientos activos es mayor en temporadas de clima frío y después de tiempos prolongados de inactividad física (después de estar sentado durante sus clases en la escuela) y refiere mejoría después de realizar ejercicios. La dificultad para caminar ha aumentado ya que, en éste momento, es necesario que el paciente use un bastón para poder movilizarse.

Exploración Física

A la exploración física se encuentra paciente orientado en tiempo, lugar y persona; consciente, tranquilo y sigue órdenes adecuadamente. Habito mesomorfo. Piel clara y bien hidratada. Normocéfalo, sin facies características Cuello largo sin alteraciones. Tórax simétrico con ruidos cardiacos rítmicos sin soplos y se ausculta murmullo vesicular. Abdomen plano, indoloro a la palpación, sin organomegalias. (Figura 10).

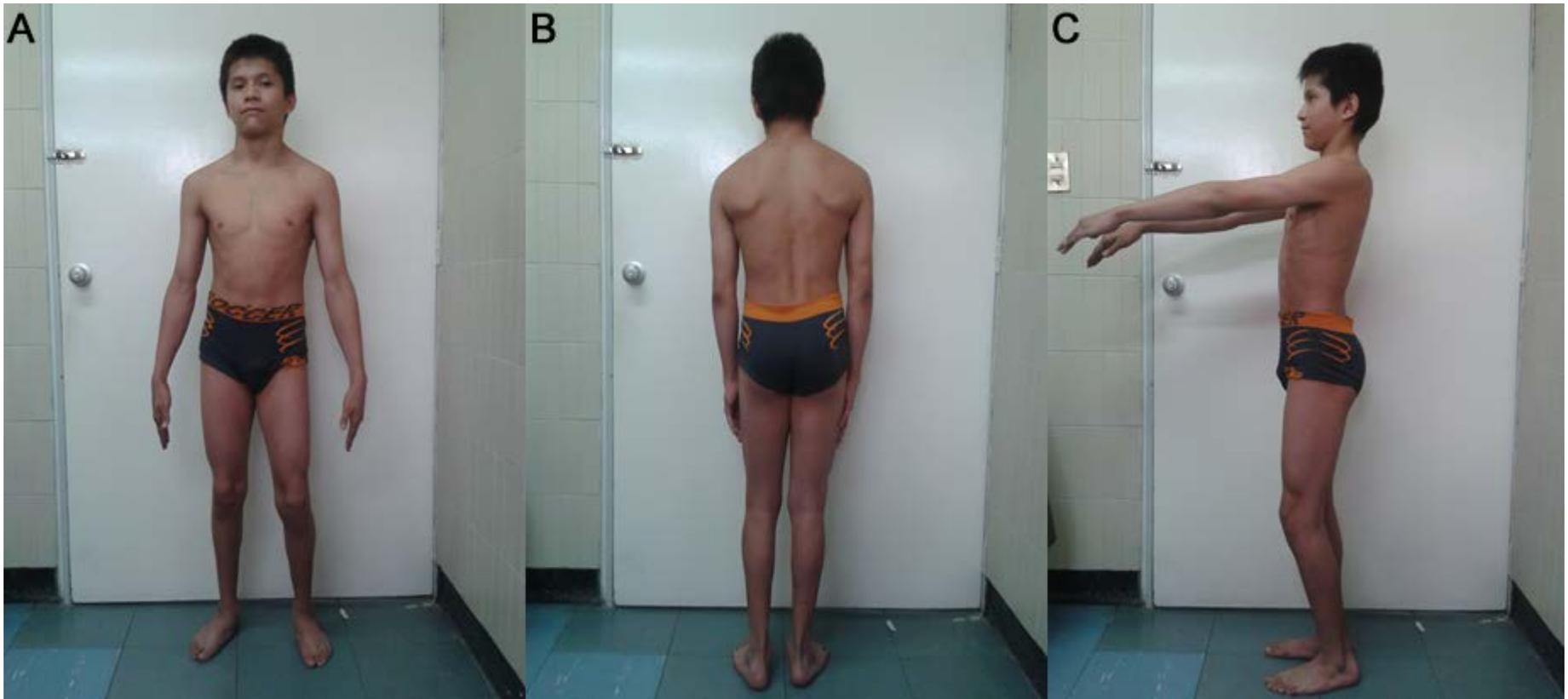


Figura 10: Exploración física del paciente en vista de frente (A), posterior (B) y lateral (C).

Genitales masculinos con ambos testículos en bolsa escrotal, Tanner I. Extremidades simétricas, fuerza muscular distal 5/5 y proximal 2/5, retardo en la relajación muscular, que disminuye al realizar movimientos repetitivos (fenómeno de calentamiento). Reflejos osteotendinosos disminuidos. En la marcha se observa ampliación de la base de sustentación, hiperlordosis con dificultad para levantar las piernas.

A la inspección y palpación se observa hipertrofia de músculos del bíceps, tríceps, trapecio, pectorales, rectos, glúteos, cuádriceps y gemelos (Figura 11). Lo anterior, a pesar de que el paciente refiere que no se ejercita, y desde hace 1 año no ha podido realizar sus actividades diarias por él mismo.



Figura 11: Se observa la hipertrofia muscular generalizada (A) siendo más prominente en bíceps (B) y cuádriceps (C).

Estudios de Laboratorio y Gabinete

Durante la valoración del paciente por miopatía se solicitaron las siguientes pruebas como parte del protocolo de estudio de enfermedades neuromusculares:

Estudio	Conclusión
Electromiografía	Estudio indicativo de miopatía con evento eléctrico miotónico y polineuropatía motora del tipo de la degeneración axonal.
CPK	244 U/L
CP-MB	37.6 U/L
Perfil Tiroideo	T3 Libre: 3.49 ng/dl T4 Libre: 0.88 ng/dl T3 total: 1.44 ng/dl T4 total: 8.68 ng/dl TSH: 1.28 ng/dl
Ecocardiograma	Corazón estructuralmente normal. Función Sistólica y diastólica normal
Electrocardiograma	Ritmo sinusal, sin arritmias.
Placa de Tórax	Corazón sin datos de aumento de volumen. Sin alteraciones aparentes en el estudio.

Tabla 4: Estudios de laboratorio y gabinetes solicitados con sus respectivas conclusiones.

Se encuentran valoración cardíaca sin alteraciones, enzimas musculares en parámetros normales. Electromiografía con patrón miotónico.

La valoración del servicio de cardiología lo reporta clínicamente sano, sin evidencia de cardiopatía por ecocardiograma y electrocardiograma.

Las enzimas musculares y el perfil tiroideo se encuentran dentro de parámetros normales

En el estudio de electromiografía fue indicativo de miopatía con evento eléctrico miotónico y polineuropatía motora de tipo de la degeneración axonal. Los estudios de potenciales evocados somatosensoriales de nervios mediano y tibial fueron normales.

Diagnóstico y Diagnósticos Diferenciales

El abordaje a seguir en los pacientes con enfermedades neuromusculares de origen genético o adquirido es el siguiente: elaboración de historia clínica y árbol genealógico, exámenes de laboratorio generales incluyendo enzimas musculares, electromiografía y las valoraciones por otras especialidades dependiendo de cada caso.

En el caso de nuestro paciente y de acuerdo a este esquema, se descartó que pudiera corresponder a las distrofias musculares que con mayor frecuencia se presentan como distrofia muscular Duchenne/ Becker, o a la distrofia miotónica de Steinert, ya que en la exploración física y en los estudios de laboratorio y gabinete no se encuentran datos clínicos compatibles con estos padecimientos.

Por los datos encontrados en la exploración física, hipertrofia muscular con debilidad proximal, miotonías, estudios de laboratorio y de gabinete y la evolución del padecimiento, quedó la sospecha de miotonías de tipo no distróficas genéticas y adquiridas. Se descartaron las miotonías secundarias a hipotiroidismo como el síndrome de Koche-Debre-Semelaigne y Síndrome de Hoffman y se inició el estudio de las miopatías por alteración de canales neuromusculares, entre ellas, las miotonías congénitas con hipertrofia muscular: Enfermedad de Thomsen y Enfermedad de Becker. De acuerdo a las diferencias en la historia natural de la enfermedad, se concluye el diagnóstico de **Miotonía de Becker**, quedando pendiente el análisis molecular del gen para confirmar el padecimiento.

Manejo

Debido a que no hay tratamiento específico de la enfermedad, el manejo de los pacientes está dirigido y tiene como objetivo mejorar la calidad de vida del paciente e incluye básicamente: cambios en el estilo de vida, manejo farmacológico cuando este indicado y el asesoramiento genético a la familia.

Manejo Farmacológico

Como se mencionó no existe tratamiento específico para el padecimiento, sin embargo, se ha encontrado que algunos medicamentos antiarrítmicos tienen efecto en la disminución de las miotonías así como la carbamazepina.

El manejo se inició con Imipramina 25 mg cada 8 horas por 3 meses. Este tratamiento se interrumpió debido a que el paciente no podía mantener sus actividades diarias por la somnolencia que produjo el medicamento.

Junto con el Servicio de Neurología se decidió continuar con Carbamazepina en dosis de incremento hasta llegar a 200 mg cada 8 horas. Con este tratamiento hubo una gran mejoría, ya que el paciente refería mejoría en la disminución de miotonías, y aparente mejoría en la fuerza muscular. Lo anterior era evidente, ya que el paciente ya se podía movilizar sin la ayuda de su bastón.

Desafortunadamente el paciente presentó una reacción adversa a la carbamazepina, ya reportada y denominada “eritrodermia por carbamazepina”. El paciente requirió ser internado por 9 meses siendo necesario retirar el medicamento para la mejoría. Por este motivo, se valoró la posibilidad de iniciar tratamiento con el antiarrítmico Mexiletina. Al ser un antiarrítmico y un medicamento que aún no está aprobado su uso para este tipo de enfermedades, se interconsultó al Servicio de Cardiología para que diera su opinión sobre esto, concluyendo que no recomendaba su uso por los efectos adversos que puede tener este medicamento.

Manejo No Farmacológico

El Servicio de Rehabilitación indicó una serie de ejercicios para realizar en la casa y el paciente empezó a hacer ejercicio en bicicleta fija regularmente para mantener los músculos en el llamado “fenómeno de calentamiento”.

El paciente y sus familiares refieren mejoría en los movimientos del paciente y disminución de la debilidad y dolor al iniciar movimientos cuando el paciente realiza ejercicio. Esta mejoría solo se sostenía cuando el paciente realizaba los ejercicios diariamente.

También se indicaron los siguientes cambios en el estilo de vida y situaciones a evitar para mejorar la calidad de vida:

Cambios en el estilo de vida

- Técnicas de relajación: pueden beneficiar al paciente ya que se sabe que el estrés empeora las miotonías.
- Evitar el reposo prolongado o el mantenerse en la misma postura ayuda al control de la rigidez muscular.
- Para prevenir caídas o desgarros musculares el paciente debe evitar movimientos rápidos después de un reposo prolongado.
- El paciente debe tomar ventaja del “fenómeno de calentamiento” (mejoría de los síntomas con el ejercicio) característico de este padecimiento.
- El ejercicio mejora la flexibilidad ayudando a prevenir desgarros musculares.

Agentes y circunstancias que se deben evitar y tener precaución

- En caso de requerir algún procedimiento quirúrgico, se debe valorar adecuadamente la anestesia, ya que existe un riesgo reportado para hipertermia maligna, la cual puede causar complicaciones de por vida.

-
- Los relajantes musculares despolarizantes deben evitarse por efectos adversos durante la anestesia. La succinilcolina debe evitarse debido a efectos adversos secundarios como dificultades en la ventilación y espasmos musculares, ambos con tratamiento de por vida. El propofol induce las miotonías.
 - Durante una cirugía se debe conservar al paciente caliente.
 - La colchicina induce debilidad muscular.
 - Los beta-agonistas, beta-bloqueadores y anticolinesterásicos pueden empeorar la miotonía.

Asesoramiento Genético

El asesoramiento genético consiste en proporcionar, al individuo y/o a la familia en cuestión, las posibilidades de riesgo de presentar o transmitir una enfermedad genética; indicar las medidas preventivas, curativas o de rehabilitación según el caso. Esto con el fin de modificar su evolución o incluso impedir su aparición.

En el caso de nuestro paciente, con las manifestaciones clínicas, los estudios de laboratorio y gabinete y la historia natural de la enfermedad, se concluyó el diagnóstico de Miotonía de Becker, la cual tiene un patrón de herencia autosómico recesivo. Sin embargo, únicamente con la realización del estudio molecular del gen *CLCN1*, podríamos diferenciar de su variante *alélica* la miotonía de Thomsen para proporcionar un asesoramiento genético adecuado. Además, el árbol genealógico del paciente al ser único afectado en la familia no orienta hacia algún tipo de patrón hereditario.

De manera general, podríamos decir que si se tratara de una mutación homocigota con herencia autosómica recesiva, teóricamente no existiría riesgo de que presentaran la enfermedad, ya que el 100% de los descendientes del paciente serían heterocigotos. Sin embargo, no podemos asegurar este hecho, ya que como se observa en la Tabla 1 existen mutaciones que pueden dar lugar a enfermedad tanto en forma homocigota como heterocigota.

La segunda posibilidad es que el paciente fuera heterocigoto para la mutación, en tal caso existiría un 50% para los descendientes de estar afectados independientemente del sexo.

Por tal motivo, hacemos énfasis en la realización del análisis molecular para confirmar y caracterizar el tipo de mutación.

El entendimiento de la enfermedad y su manejo fue más adecuado por la madre del paciente. Esto probablemente, por la formación en enfermería que tiene ella.

A la madre se le entregó toda la información por escrito, con el objetivo de que ella también pudiera seguir el manejo de paciente con los diferentes médicos especialistas que lo están valorando, y así, tratar de estandarizar el manejo por todas las especialidades.

DISCUSIÓN

La miotonía por canalopatía de Becker y su variante *alélica*, miotonía de Thomsen pertenecen a las enfermedades clasificadas dentro de las enfermedades huérfanas o raras por la poca prevalencia en la población. En México, hasta este momento, no se han informado casos clínicos sobre esta patología, y por lo tanto, no es posible saber la epidemiología en nuestro país. Es posible que la inexistencia de los reportes se deban a que la miotonía por canalopatía no se logra diagnosticar por su rareza o se confunda con otro tipo de miotonías, y/o patologías neuromusculares, haciendo el diagnóstico de alguna manera difícil, por la falta de experiencia que tienen los diferentes médicos especialistas con los que acuden los pacientes en primer lugar para consultar su padecimiento.

En este caso el paciente requirió de una estrecha relación y cooperación con el Servicio de Neurología para diagnosticar al paciente. El diagnóstico fue únicamente clínica y apoyado por los estudios de laboratorio y gabinete. Sin embargo, el diagnóstico definitivo por pruebas moleculares no se logró realizar por el costo que tiene el solicitar los reactivos necesarios para su realización, sobre todo tratándose de casos aislados. El que no se realice la confirmación molecular, limita el asesoramiento genético correcto, e impide el conocimiento completo de esta y otras enfermedades genéticas consideradas como huérfanas o raras y propicia que el médico pierda interés en intentar los posibles tratamientos que puedan beneficiar a los pacientes. En el caso de la miotonía de Becker, existen reportes de medicamentos con utilidad, pero estos carecen de estudios aleatorizados cruzados con una muestra de pacientes suficiente para concluir con evidencia científica de adecuada calidad que estos medicamentos tienen una eficiencia y eficacia para el tratamiento de la miotonía por canalopatías.

En este caso, el paciente refirió mejoría con el tratamiento con carbamazepina siendo objetivada durante la exploración física en las valoraciones subsecuentes del paciente. Dentro de los síntomas que el paciente refirió que hubo mejoría, fue en la fuerza muscular, en la velocidad para iniciar movimientos activos, en la

independencia para caminar, aumentos de fuerza muscular y disminución del dolor muscular. En la exploración física se observó mejoría en la marcha y disminución de la miotonía. Desafortunadamente, el tratamiento tuvo que ser retirado por el efecto adverso que presentó el paciente.

En este paciente se decidió no iniciar el uso de Mexiletina debido a los efectos adversos que puede haber y por la falta de evidencia científica de calidad que objetivara el beneficio sobre los posibles riesgos del uso de este medicamento en nuestro paciente, aunque este medicamento está aprobado en nuestro país para su uso en arritmias.

En conclusión fue muy satisfactorio realizar el diagnóstico de esta enfermedad con la colaboración del Servicio de Neurología y tengo la intención de completar el caso con la realización del estudio molecular y finalmente la publicación para la difusión de la enfermedad en nuestro país y a nivel internacional, en beneficio de los pacientes que aquejan de esta patología.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lossin C, George Jr AL. Chapter 2 Myotonia Congenita. In: Guy R, Claudia G, editors. *Advances in Genetics*. Volume 63: Academic Press; 2008. p. 25-55.
2. Duno M, Colding-Jorgensen E. Myotonia Congenita: NIH; 2005 [updated 12 de abril, 2011; cited 2015 25 de junio]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1355/>.
3. Sarkozy A, Bushby K, Mercuri E. Chapter 125 - Muscular Dystrophies. In: Rimoin D, Korf RP, editors. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics (Sixth Edition)*. Oxford: Academic Press; 2013. p. 1-58.
4. Trivedi JR, Cannon SC, Griggs RC. Nondystrophic myotonia: Challenges and future directions. *Experimental Neurology*. 2014;253(0):28-30.
5. Puljak L, Kilic G. Emerging roles of chloride channels in human diseases. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*. 2006;1762(4):404-13.
6. Emery AEH. Population frequencies of inherited neuromuscular diseases—A world survey. *Neuromuscular Disorders*. 1991;1(1):19-29.
7. Fialho D, Schorge S, Pucovska U, Davies NP, Labrum R, Haworth A, et al. Chloride channel myotonia: exon 8 hot-spot for dominant-negative interactions 2007-12-01 00:00:00. 3265-74 p.
8. MYOTONIA CONGENITA, AUTOSOMAL RECESSIVE Baltimore, MD: Johns Hopkins University; 2013 [updated 3 de noviembre del 2013; cited 2015 25 de junio]. MIM Number: #255700:[Available from: <http://omim.org/>].
9. Papponen H, Toppinen T, Baumann P, Myllylä V, Leisti J, Kuivaniemi H, et al. Founder mutations and the high prevalence of myotonia congenita in northern Finland. *Neurology*. 1999;53(2):267.
10. Hughes DA, Tunnage B, Yeo ST. Drugs for exceptionally rare diseases: do they deserve special status for funding? 2005 2005-11-01 00:00:00. 829-36 p.
11. CHLORIDE CHANNEL 1, SKELETAL MUSCLE; CLCN1 Baltimore, MD: Johns Hopkins University; 2013 [updated 3 de noviembre del 2013; cited 2015 25 de junio]. MIM Number: *118425:[Available from: <http://omim.org/>].
12. Lorenz C, Meyer-Kleine C, Steinmeyer K, Koch MC, Jentsch TJ. Genomic organization of the human muscle chloride channel CIC-1 and analysis of novel mutations leading to Becker-type myotonia. *Human Molecular Genetics*. 1994;3(6):941-6.

-
13. Burge J, Hanna M. Novel Insights into the Pathomechanisms of Skeletal Muscle Channelopathies. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2012;12(1):62-9.
 14. Duffield M, Rychkov G, Bretag A, Roberts M. Involvement of Helices at the Dimer Interface in CIC-1 Common Gating. *The Journal of General Physiology.* 2003;121(2):149-61.
 15. Dutzler R, Campbell EB, Cadene M, Chait BT, MacKinnon R. X-ray structure of a CIC chloride channel at 3.0[thinsp][angst] reveals the molecular basis of anion selectivity. *Nature.* 2002;415(6869):287-94.
 16. Colding-Jørgensen E. Phenotypic variability in myotonia congenita. *Muscle & Nerve.* 2005;32(1):19-34.
 17. Gurgel-Giannetti J, Senkevics AS, Zilbersztajn-Gotlieb D, Yamamoto LU, Muniz VP, Pavanello RCM, et al. Thomsen or Becker myotonia? A novel autosomal recessive nonsense mutation in the CLCN1 gene associated with a mild phenotype. *Muscle & Nerve.* 2012;45(2):279-83.
 18. Ting-Yu C, Hung-Chou K, Kuang-Ming H, Chin-Chang H. Phenotypic variability of autosomal dominant myotonia congenita in a Taiwanese family with muscle chloride channel (CLCN1) mutation. *Acta Neurol Taiwan.* 2007;16(4):214-20.
 19. Desaphy J-F, Gramegna G, Altamura C, Dinardo MM, Imbrici P, George Jr AL, et al. Functional characterization of CIC-1 mutations from patients affected by recessive myotonia congenita presenting with different clinical phenotypes. *Experimental Neurology.* 2013;248(0):530-40.
 20. Mitchell CW, Bertorini TE. Diffusely Increased Insertional Activity: "EMG Disease" or Asymptomatic Myotonia Congenita? A Report of 2 Cases. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation.* 2007;88(9):1212-3.
 21. Passeri E, Sansone VA, Verdelli C, Mendola M, Corbetta S. Asymptomatic myotonia congenita unmasked by severe hypothyroidism. *Neuromuscular Disorders.* 2014;24(4):365-7.
 22. Boltshauser E, Meyer M, Metaxas M, Mahler M, Schiller H. Dominant myotonia congenita: Pedigree with skipping of one generation. *J Neurol.* 1980;222(4):235-8.
 23. Angelini C. Congenital Myotonia, Thomsen Disease. *Genetic Neuromuscular Disorders: Springer International Publishing; 2014. p. 181-4.*
 24. MYOTONIA CONGENITA, AUTOSOMAL DOMINANT Baltimore, MD: Johns Hopkins University; 2009 [updated 27 de octubre del 2009; cited 2015 25 de junio]. MIM Number: #160800:[Available from: <http://omim.org/>].

-
25. Lehmann-Horn F, Rüdel R, Jurkat-Rott K. Chapter 129 - Hereditary Muscle Channelopathies. In: Rimoin D, Korf RP, editors. *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics (Sixth Edition)*. Oxford: Academic Press; 2013. p. 1-17.
 26. Fontaine B. Chapter 147 - Muscle channelopathies and related diseases. In: Olivier Dulac ML, Harvey BS, editors. *Handbook of Clinical Neurology. Volume 113*: Elsevier; 2013. p. 1433-6.
 27. Fialho D, Kullmann DM, Hanna MG, Schorge S. Non-genomic effects of sex hormones on CLC-1 may contribute to gender differences in myotonia congenita. *Neuromuscular Disorders*. 2008;18(11):869-72.
 28. Russell J, Weiss MD, Distad BJ, Castellani RJ. Muscle and Myotonic Diseases. *Atlas of Neuromuscular Diseases*: Springer Vienna; 2014. p. 247-81.
 29. Termsarasab P, Baajour W, Thammongkolchai T, Katirji B. The Myotonic Dystrophies. In: Katirji B, Kaminski HJ, Ruff RL, editors. *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*: Springer New York; 2014. p. 1259-76.
 30. Ruff R, Shapiro B. Disorders of Skeletal Muscle Membrane Excitability: Myotonia Congenita, Paramyotonia Congenita, Periodic Paralysis, and Related Syndromes. In: Katirji B, Kaminski HJ, Ruff RL, editors. *Neuromuscular Disorders in Clinical Practice*: Springer New York; 2014. p. 1149-85.
 31. Jurkat-Rott K, Weber M-A. Skeletal Muscle Channelopathies. In: Wattjes MP, Fischer D, editors. *Neuromuscular Imaging*: Springer New York; 2013. p. 113-26.
 32. Conravey A, Santana-Gould L. Myotonia Congenita and Myotonic Dystrophy: Surveillance and Management. *Curr Treat Options Neurol*. 2010;12(1):16-28.
 33. Trip J, Drost GG, van Engelen GB, Faber CG. Drug treatment for myotonia. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011(6).
 34. Savitha MR, Krishnamurthy B, Hyderi A, Farhan UI H, Ramachandra N. Myotonia congenita — A successful response to carbamazepine. *Indian J Pediatr*. 2006;73(5):431-3.