



# **UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN  
“SALVADOR ZUBIRÁN”  
DEPARTAMENTO DE GENÉTICA RUBEN LISKER**

**DISTROFIA MIOTÓNICA Y OCULOFARÍNGEA:  
ENFERMEDADES POR REPETIDOS DE TRINUCLEÓTIDOS DE  
PRESENTACIÓN EN EL ADULTO.**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER GRADO DE:  
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA**

**PRESENTA:  
DRA. YUNUEM ASTRID RÍOS HERNÁNDEZ**

**TUTOR DE TESIS  
DRA. JAZMÍN ARTEAGA VÁZQUEZ**

**COTUTOR  
QBF. MARIA AURELIA LÓPEZ HERNÁNDEZ**



**Ciudad de México, Febrero 2020**



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.

**A la memoria de:**

**Jorge Hernández Sandoval**

**María Elena Llaguno Alvarado**

**Josefina Llaguno Soto**

**Gerardo Gutiérrez Arellano**

*“La plenitud del conocimiento significa siempre una cierta comprensión de la profundidad de nuestra ignorancia, y siempre conduce a la humildad y la reverencia”*

***Robert Andrews Millikan***

## **Agradecimientos.**

La presente tesis ha sido un gran reto en mi desarrollo académico y profesional, he aprendido y reforzado mi conocimiento en las dos enfermedades estudiadas lo cual ha resultado apasionante, espero este trabajo de investigación sea de ayuda para mis colegas médicos en un futuro próximo y permita poder brindar un mejor asesoramiento y seguimiento a los pacientes que padecen este tipo de distrofias musculares.

Quiero agradecer en primera instancia a mis padres Greta y Gabriel, y a mi abuela Ofelia, quienes siempre me han dado su apoyo y su amor, me han enseñado y educado de la mejor manera posible, sus exigencias me han hecho una persona responsable, paciente y perseverante. Me permitieron vivir cada etapa de mi vida y aprender conforme a ello. Gracias por sus consejos y compartir sus experiencias, por inculcarme el nunca darme por vencida y que siempre debo aprender tanto de mis éxitos como de mis fracasos, sin sentirme avergonzada por ello, gracias por preocuparse por mí y estar en cada momento de mi vida profesional y personal. Por ellos soy una mujer fuerte, independiente, que cada paso que da es con pasión, humildad y nobleza. Abuelita gracias por regalarme mi primer libro de Medicina, por ayudarme a repasar, por permitirme estar contigo en tu trabajo, y sobre todo por tus cuidad y hacerme inmensamente feliz, mamá gracias por tu amor y apoyo en todo momento, por todo tu esfuerzo y dedicación para que yo pudiera estudiar y contar con los medios posibles, papá gracias por enseñarme a ser una guerrera, a que debo confiar en mí y ser fuerte. Los admiro infinitamente.

Gracias a mis tías Claudia y Carolina por su amor, su comprensión, por siempre interesarse en saber cómo estaba, como me iba, por alentarme, escucharme, aconsejarme y nunca me juzgarme, sé que siempre han querido verme feliz, son dos grandes mujeres a quienes amo y tengo la fortuna de tener en mi vida. A mi abuelo por su cariño y su ayuda en múltiples ocasiones. A mi tío Nef por su apoyo, por ayudarme con mis pacientes en mis primeros días de consulta y trabajo cada vez que me surgían dudas, eres un claro ejemplo de éxito y humildad, gracias por regalarme mi primer libro de genética, por confiar en mí y darme el honor de ser madrina de su pequeña.

Gracias a mi hermano, mis primos y a mi ahijada por todos los momentos de alegría y risas, los amo mucho.

A mis amigas de la Preparatoria Sandra y Laura especialmente que, aunque nuestros caminos profesionalmente fueron distintos nuestra amistad ha perdurado, gracias por seguir al pendiente de mí.

A mis colegas y amigos de la facultad, mi segunda familia, con quienes recorrí este largo, emocionante y difícil camino.

A mis profesores que en su mayoría me brindaron las herramientas para crecer, aprender, y entender que en esta carrera nunca debes dejar de cuestionarte y tienes que estar dispuesto a seguir cultivándote.

Su exigencia me condujo a ser un médico que se preocupa no solo por llegar a un diagnóstico, si no por establecer una buena relación médico paciente. Gracias también a los que no fueron tan buenos, porque de ellos aprendí la clase de médico y persona que no quiero ni debo ser.

Agradezco al Dr. Osvaldo Mutchinick, uno de los pioneros de la Genética en México, quien me brindó la oportunidad de realizar mi residencia en este Instituto, por su enseñanza, por compartir su experiencia, por sus consejos, su exigencia, su apoyo y comprensión en los momentos difíciles que pase en esta etapa.

A mi tutora La Dra. Jazmín Arteaga Vázquez, quien me guio y apoyo en la realización de la presente tesis.

Al Dr. Juan José Morales por sus enseñanzas en los seminarios y en la revisión de casos, por su interés, atención y amabilidad con los pacientes.

A la Dra. Leo Luna quien siempre tiene una sonrisa y nos contagia de positividad, gracias por enseñarme, explicarme, resolver mis dudas en múltiples ocasiones y sobre todo con la presente tesis, a pesar de la cantidad de trabajo que tiene día con día.

A mis ex residentes (Isaac, Jhonatan, Samantha y Genaro) que me guiaron desde el primer día, me enseñaron que debía estudiar, como debía buscar, me alentaron, apoyaron y se convirtieron en grandes amigos con los que hasta el día de hoy sé que puedo contar, a mis actuales compañeros (Yukiko, Iván, Andrea, Vania, Larissa y Lilian) con los que he pasado muy buenos momentos, por su interés y dedicación, por permitirme enseñarles y también porque de ellos aprendí.

A Isa que ha sido una gran amiga, con quien he pasado los mejores momentos en esta etapa, una serie de eventos afortunados y desafortunados se hicieron presentes, sin embargo siempre nos apoyamos y supimos salir adelante, nunca olvidare esas largas tardes de estudio, las salidas y la ocasión en que me invito a conocer su lindo estado, es una persona muy valiosa con quien espero tener muchos más años de esta linda amistad. Sin ellos la residencia probablemente no sería la misma.

A Yev, Beatriz, Luis y María por sus enseñanzas en los seminarios y en la rotación, por su disposición para resolver dudas académicas y de los estudios realizados a nuestros pacientes, por su gran amabilidad y atenciones.

A Vicky que me apoyo enormemente en mi rotación de citogenética y me brindo las herramientas necesarias para mí aprendizaje.

A Vero quien siempre ha sido muy amable y atenta.

A la Facultad de Medicina de la UNAM, mi alma máter.

Al INCMNSZ, me siento muy orgullosa de haber realizado mi residencia en este instituto en donde conocí y tuve la oportunidad de convivir con personas muy dedicadas, inteligentes y apasionadas por lo que hacen, siempre con el fin de brindar la mejor atención al paciente.

Gracias a cada uno de los pacientes que participaron en este estudio por su colaboración y confianza.

Agradezco también al archivo clínico por su gran ayuda con los expedientes.

## **ÍNDICE.**

<b>1.0 Introducción: distrofias musculares.....</b>	<b>13</b>
<b>2.0 Distrofia miotónica.....</b>	<b>14</b>
<b>2.1 Definición.....</b>	<b>14</b>
<b>2.2 Introducción.....</b>	<b>14</b>
<b>2.3 Antecedentes históricos.....</b>	<b>15</b>
<b>2.4 Epidemiología.....</b>	<b>16</b>
<b>2.5 Bases moleculares.....</b>	<b>17</b>
<b>2.6 Manifestaciones clínicas.....</b>	<b>34</b>
2.6.1 Distrofia miotónica congénita.....	34
2.6.2 Distrofia miotónica infantil.....	36
2.6.3 Distrofia miotónica clásica.....	36
2.6.4 Síntomas musculares.....	37
2.6.5 Síntomas extramusculares.....	40
<b>2.7 Correlación genotipo fenotipo.....</b>	<b>55</b>
<b>2.8 Diagnóstico.....</b>	<b>57</b>

2.8.1 Clínic.....	57
2.8.2 Molecular.....	62
<b>2.9 Diagnóstico diferencial.....</b>	<b>64</b>
2.9.1 Distrofia miotónica tipo 1.....	64
2.9.2 Miotonía congénita.....	65
2.9.3 Miopatías hereditarias distales.....	65
<b>2.1.1 Asesoramiento genético.....</b>	<b>66</b>
<b>2.1.2 Seguimiento.....</b>	<b>69</b>
<b>2.1.3 Pronóstico.....</b>	<b>74</b>
<b>3.0 Distrofia muscular oculofaríngea.....</b>	<b>75</b>
<b>3.1 Definición.....</b>	<b>75</b>
<b>3.2 Introducción.....</b>	<b>75</b>
<b>3.3 Antecedentes históricos.....</b>	<b>76</b>
<b>3.4 Epidemiología.....</b>	<b>77</b>
<b>3.5 Bases moleculares.....</b>	<b>78</b>
<b>3.6 Manifestaciones clínicas.....</b>	<b>91</b>

3.6.1 Ptosis.....	91
3.6.2 Disfagia.....	92
3.6.3 Otros grupos musculares afectados.....	93
3.6.4 Afección neurológica en la DMOF.....	93
<b>3.7 Correlación genotipo-fenotipo.....</b>	<b>95</b>
<b>3.8 Diagnóstico.....</b>	<b>97</b>
3.8.1 Clínico.....	96
3.8.2 Molecular.....	100
<b>3.9 Diagnóstico diferencial.....</b>	<b>101</b>
3.9.1 Miastenia gravis.....	101
3.9.2 Oftalmoplejía externa progresiva.....	101
3.9.3 Esclerosis lateral amiotrófica.....	102
<b>3.1.1 Asesoramiento genético.....</b>	<b>102</b>
<b>3.1.2 Seguimiento.....</b>	<b>105</b>
<b>3.1.3 Pronóstico.....</b>	<b>106</b>
<b>4.0 Planteamiento del problema y justificación.....</b>	<b>106</b>

<b>5.0</b>	<b>Objetivos.....</b>	<b>107</b>
5.1	Objetivo general.....	107
5.2	Objetivos secundarios.....	108
<b>6.0</b>	<b>Material y métodos.....</b>	<b>108</b>
<b>6.1</b>	<b>Diseño general.....</b>	<b>108</b>
<b>6.2</b>	<b>Criterios.....</b>	<b>108</b>
6.2.1	Criterios de inclusión.....	109
6.2.2	Criterios de exclusión.....	109
<b>6.3</b>	<b>Metodología.....</b>	<b>110</b>
<b>7.0</b>	<b>Resultados.....</b>	<b>112</b>
<b>8.0</b>	<b>Discusión.....</b>	<b>125</b>
<b>9.0</b>	<b>Conclusiones.....</b>	<b>141</b>
<b>10.0</b>	<b>Bibliografía.....</b>	<b>143</b>
<b>11.0</b>	<b>Anexos.....</b>	<b>160</b>

## **Abreviaturas.**

DM1: distrofia miotónica tipo 1

DM2: distrofia miotónica tipo 2

MT: miotubos

DNA: ácido desoxirribonucleico

RNA: ácido ribonucleico

RE: retículo endoplásmico

IR: receptor de insulina

IGF IR: factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1

mRNA: ácido ribonucleico mensajero

SNC: sistema nervioso central

CI: coeficiente intelectual

REMS: Reflejos profundos o de estiramiento muscular o miotáticos

EMG: electromiografía

SAOS: síndrome de apnea obstructiva del sueño

RM: resonancia magnética

INCMNSZ: Instituto Nacional de Ciencias médicas y nutrición “Salvador Zubirán”

INR: Instituto Nacional de Rehabilitación

RU: Reino unido

INN: inclusiones intranucleares

## **1.0 Introducción.**

Las distrofias musculares son un grupo de más de 30 enfermedades hereditarias distintas, clínicamente, genéticamente y bioquímicamente heterogéneas, que pueden compartir manifestaciones clínicas e histopatológicas en la biopsia muscular.

El término distrofia deriva del griego: “dis” (prefijo), que significa mal, con dificultad y la palabra “trofos”, cuyo significado es nutrición, alimento.

Las distrofias musculares se caracterizan por debilidad muscular progresiva, que afecta principalmente a los músculos de las extremidades, axiales y faciales en un grado variable.

En formas específicas, se ven afectados los músculos de la respiración, el musculo cardíaco, el musculo liso y los músculos de la deglución (Mercuri y cols., 2013).

Se pueden transmitir con un patrón de herencia autosómico dominante, autosómico recesivo, o ligado a X.

Tradicionalmente el diagnóstico de las distrofias musculares se realizaba de acuerdo a las características clínicas y los hallazgos patológicos; recientemente la mayoría de las distrofias musculares se clasifican de acuerdo a la confirmación genética molecular (Mercuri y cols., 2013).

## **DISTROFIA MIOTÓNICA.**

### **2.1 Definición.**

La distrofia miotónica, es la distrofia más común en adultos, comprende dos formas clínica y molecularmente distintas: distrofia miotónica tipo 1 (DM1), también conocida como enfermedad de Steinert; y distrofia miotónica tipo 2 (DM2), también llamada miopatía miotónica proximal. Ambas con un patrón de herencia autosómico dominante.

### **2.2 Introducción.**

La DM1 es causada por una expansión del trinucleótido CTG, en el extremo 3', en la región no traducida (UTR), del gen *DMPK*. En contraste, la distrofia miotónica tipo 2, se debe a una expansión del tetranucleótido CCTG, en el primer intrón del gen *CNBP* (anteriormente conocido como *ZNF9*), que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 3, en la banda 21 (Yum y cols., 2017).

Por lo general se manifiesta entre la tercera y cuarta década de la vida. El cuadro de la DM1 es multisistémico, se caracteriza por miotonía (hiperexcitabilidad), asociada a debilidad y atrofia muscular; alopecia frontal, cataratas, alteraciones del músculo cardíaco que inducen arritmias, bloqueo cardíaco, disfunción del ventrículo izquierdo; alteraciones endocrinológicas como resistencia a la insulina, disfunción tiroidea e hipogonadismo; alteraciones gástricas como dismotilidad gastrointestinal.

Los pacientes presentan, además, alteraciones del SNC y periférico, que incluyen hipersomnolencia, hipoventilación central, alteraciones de la personalidad y con menor frecuencia y en las formas más graves defectos cognitivos (D'Angelo y cols., 2006).

Los pacientes con DM1 se pueden clasificar en varias categorías, con base en la edad de inicio, las características clínicas, edad y la gravedad de las manifestaciones. Tradicionalmente, la DM1 se ha dividido en la forma congénita, la forma clásica o del adulto y las formas tardías. Sin embargo, en un estudio reciente, De Antonio y cols., separaron las categorías en la forma congénita, la forma infantil, juvenil, adulta y de inicio tardío (De Antonio y cols., 2016).

### **2.3 Antecedentes históricos.**

En 1909 el médico alemán Hans Steinert y cols, describieron por primera vez la DM1, siendo la primera entidad clínica que se definió por miotonía (Magaña y cols., 2009). En 1912, Curschmann descubrió una alta frecuencia de cataratas familiares e introdujo el término trastorno multisistémico en 1936 (Schara y cols., 2006). El término anticipación se describió en 1918 (Schara y cols., 2006). La alteración genética responsable de la DM1, se descubrió en 1992.

Posteriormente se identificó otro tipo de distrofia, muy parecido a la DM1, sin embargo, la frecuencia de miopatía era más alta.

Esta entidad, se denominó miopatía miotónica proximal o distrofia miotónica proximal. En EU se brindó el término de distrofia miotónica sin la expansión del repetido CTG o distrofia miotónica tipo 2 (DM2) (Meola y cols., 2015).

#### **2.4 Epidemiología.**

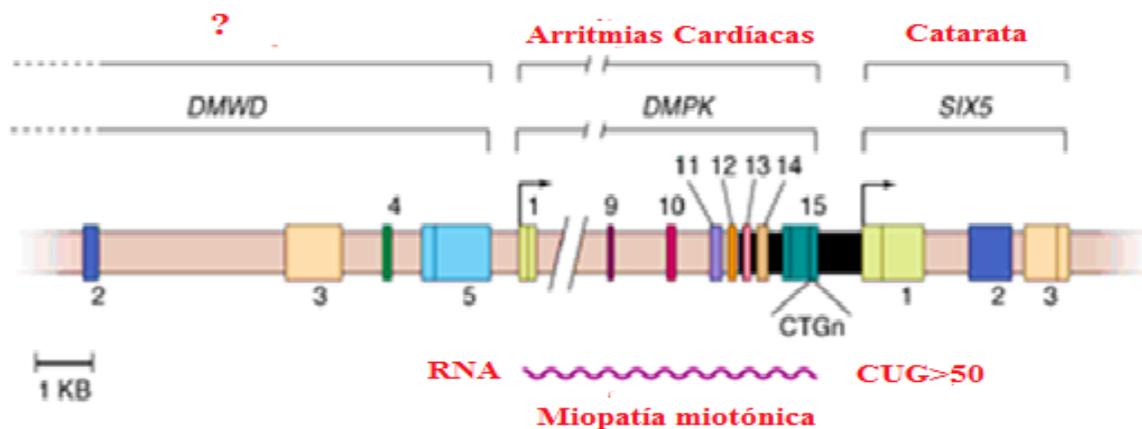
La distrofia miotónica tipo 1, es la distrofia muscular hereditaria más común en adultos, con una prevalencia estimada de 1/8000 individuos. La prevalencia es de 2 a 5 / 100,000 individuos, en la forma congénita se ha reportado una prevalencia de 1/3500. (Harper y cols, 2001). Sin embargo, en diferentes poblaciones, las estimaciones de la prevalencia varían ampliamente: en una población italiana, de las regiones alrededor de Padua y el noroeste de Toscana, se informó una prevalencia de 9.31 por 100,000 habitantes. En las comunidades judías, se informó una prevalencia promedio de 15.7 por 100,000. En un estudio que incluyó a 416 pacientes con DM1, de los cuales 307 fueron diagnosticados con pruebas genéticas y 109 fueron diagnosticados clínicamente. El estudio informó prevalencias aun más altas en dos subgrupos judíos: 20.0 por 100, 000 en sefardíes (judíos orientales) y 47.3 por 100, 000 en judíos yemenitas. Los judíos, Ashkenazi tuvieron la prevalencia más baja 5.7 por 100,000 (Suominen y cols., 2011). Por otro lado en la población francocanadiense se reportó una prevalencia de 1 en 475, esto debido a un efecto fundador (Suominen y cols., 2011).

En poblaciones no europeas se han observado tasas de prevalencia mucho más bajas, por ejemplo, se ha estimado una prevalencia de 0.46 por 100,000 en Taiwán (Suominen y cols., 2011).

## 2.5 Bases moleculares.

En 1992, se identificó la mutación causante de DM1, una expansión del trinucleótido CTG, en la región 3' no traducida (UTR), del gen *DMPK*, ubicado en el brazo largo del cromosoma 19, en la banda 13, sub-banda 3 (Meola y cols., 2015).

Figura 1. Esquema del cromosoma 19.



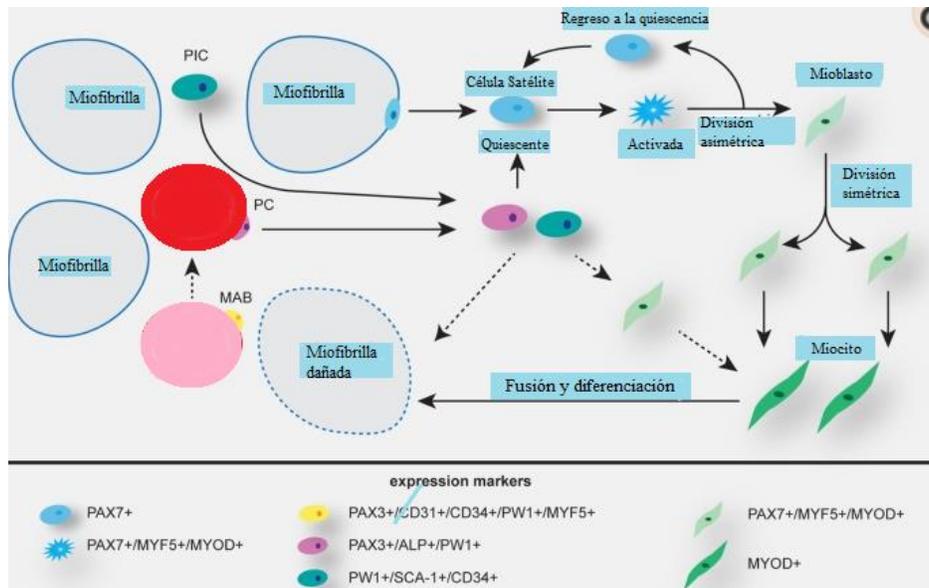
Tapscott. (2000). **Deconstructing Myotonic Dystrophy.** Se observan el gen *DMPK*, y los genes adyacentes *DMWD* y *SIX5*, el cual se correlaciona con el desarrollo de cataratas. En la parte central, se observan los 15 exones del Gen *DMPK* y el repetido CTG un intrón por delante del exón 15.

## Gen *DMPK*, estructura, función y vías de interacción.

### Características generales del gen *DMPK*.

El gen *DMPK* se ubica en el locus 19q13.3. Tiene 15 exones (GeneCards), codifica una proteína serina/treonina cinasa, que está estrechamente relacionada con otras cinasas que interactúan con miembros de la familia Rho de pequeñas GTPasas. Los sustratos para esta enzima incluyen miogenina, la subunidad beta de los canales de calcio de tipo L y fosfolamban (Clin. Var).

**Figura 2. Crecimiento del músculo esquelético, mantenimiento y reparación por distintos progenitores celulares miogénicos.**

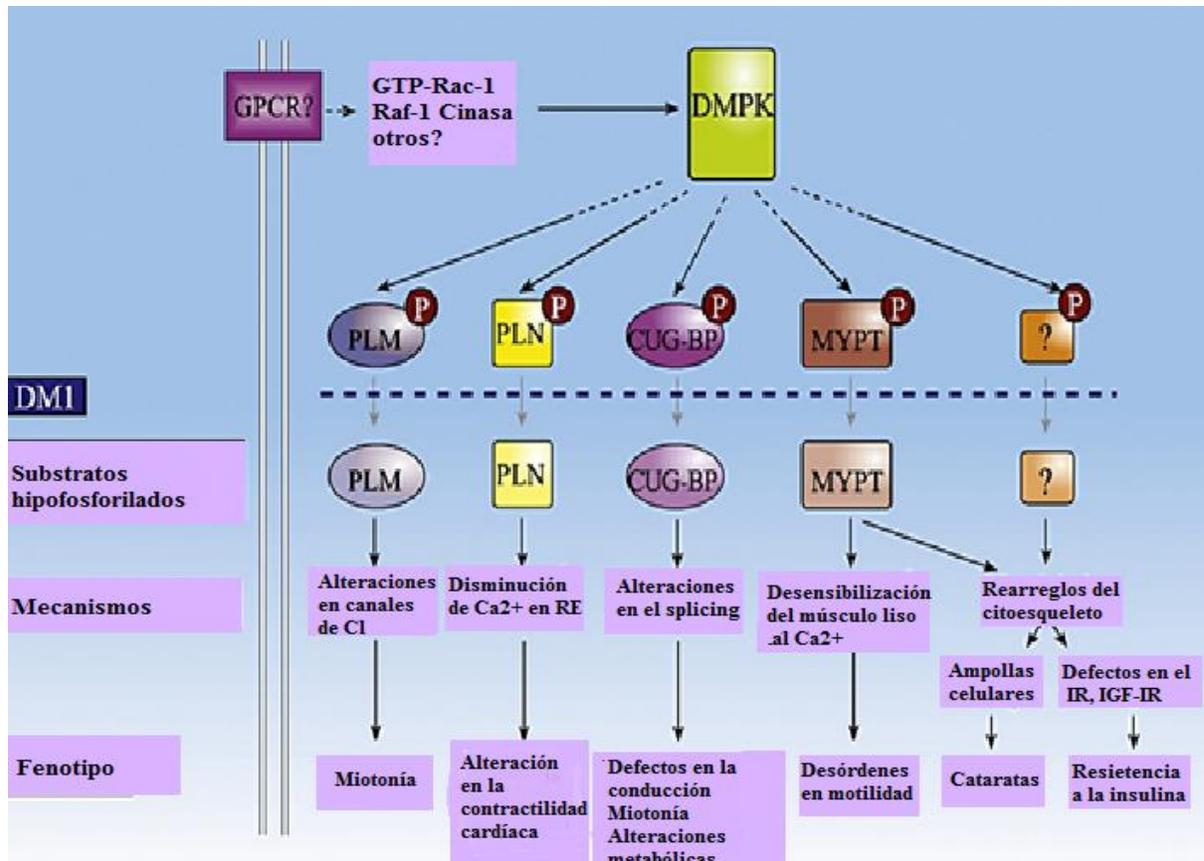


André. (2018). Abnormalities in Skeletal Muscle Myogenesis, Growth, and Regeneration in Myotonic Dystrophy.

La proteína serina/treonina cinasa, está implicada en diversas funciones fisiológicas y de desarrollo. Se expresa en varios tejidos, principalmente en el músculo esquelético, cardíaco y en la unión neuromuscular.

El árbol filogenético que contiene DMPK, también incluye ROCK (también conocido como Rho-cinasa) que se describieron inicialmente como mediadoras para la formación de fibras de estrés inducidas por RhoA. Al activarse Rho-cinasa por RhoA se fosforila la fosfatasa de la cadena ligera de miosina, con lo cual esta fosfatasa es inhibida, y se favorece de esta manera la contracción de las células musculares lisas vasculares, la formación de fibras de estrés y la migración celular. Otras cinasas homólogas a DMPK son: la proteína de control de división celular 42 (Cdc42), la cinasa MRCK reguladora de actina/miosina y la citrón cinasa (Leung y cols., 1996).

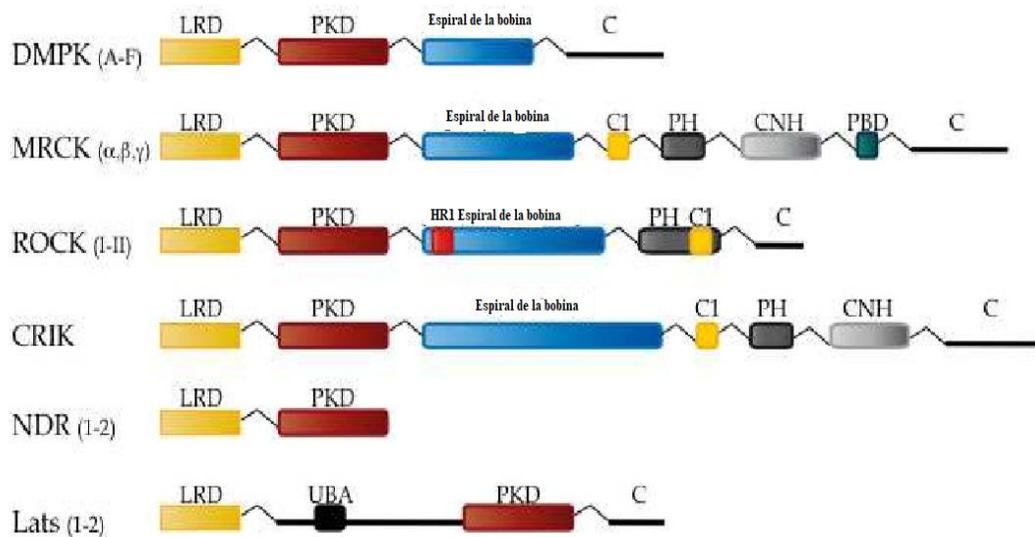
**Figura 3. Modelo hipotético del rol fisiopatológico de DMPK en la DM1.**



**Kaliman. (2008). Myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) and its role in the pathogenesis of myotonic dystrophy 1.** La actividad de la cinasa DMPK se induce mediante la unión a la GTPasa Rac-1 activada y a la Raf-1 activada por Ras. Los receptores de membrana involucrados en estas vías son desconocidos. Los objetivos de fosforilación descritos para DMPK están correlacionados con diversas alteraciones fisiológicas encontradas en ratones transgénicos para DMPK, y en sistemas de sobreexpresión de DMPK en ratones y humanos. Se muestra el receptor de insulina y la proteína fosfolamban.

La proteína DMPK, consta de varios dominios, que incluyen una región N-terminal rica en leucina, un dominio de cinasa catalítico, un dominio C- terminal (en forma de bobina en espiral) y un dominio de asociación a membrana. (Lam y cols., 2000). El empalme alternativo determina la presencia o ausencia de un motivo VSGGG, de 5 aminoácidos y la naturaleza del extremo C-terminal. El motivo interno VSGGG, parece modular la actividad de autofosforilación DMPK, mientras que la naturaleza del extremo C-terminal, podría definir la afinidad por el sustrato y la especificidad (Lam y cols., 2000).

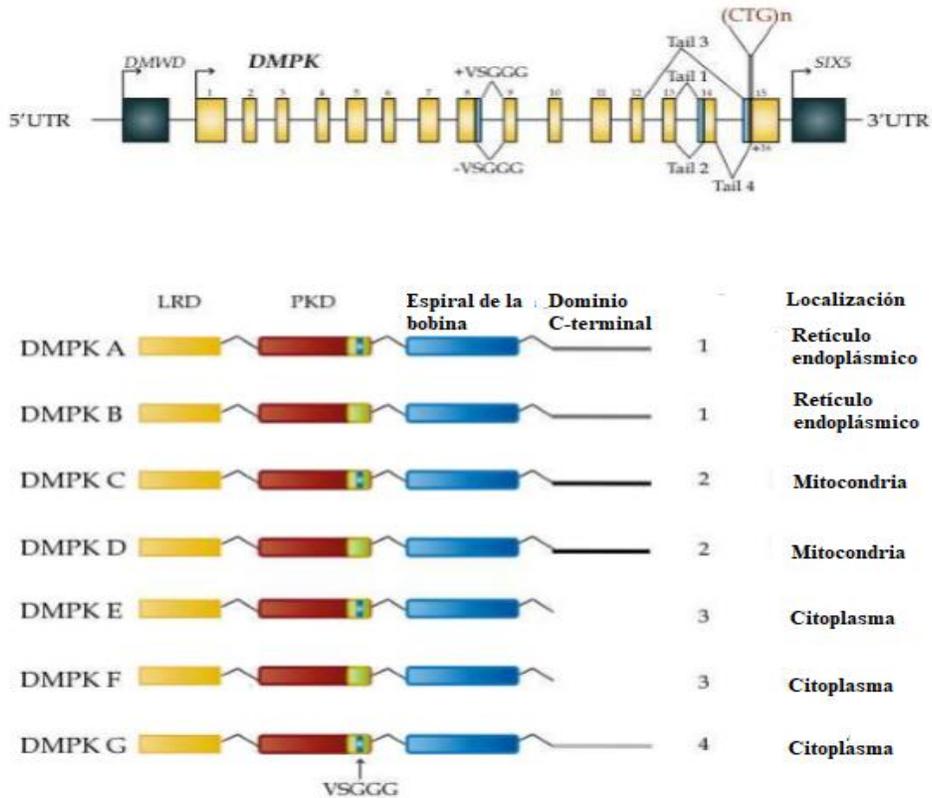
**Figura 4. Dominios de la proteína DMPK.**



**Magaña. (2012). Myotonic Dystrophy Protein Kinase: Structure, Function and Its Possible Role in the Pathogenesis of Myotonic Dystrophy Type 1.** Se muestra la proteína DMPK y sus dominios, la cual pertenece a una superfamilia de proteínas serina/treonina cinasas, que también se esquematizan. Esta figura representa la homología entre los dominios de estas proteínas.

Existen seis isoformas DMPK diferentes, de las cuales cuatro se distribuyen independientemente del tipo de tejido, mientras que dos están predominantemente presentes en el músculo liso. Cuatro isoformas tienen pesos moleculares de ~74 kDa, mientras que las dos isoformas específicas del músculo liso, tienen un peso molecular de aproximadamente 68 kDa. (Timchenko y cols., 2013). Los análisis de la función biológica de los dominios DMPK, mostraron que se requiere el dominio de la cinasa para la fosforilación de serinas y treoninas en las moléculas de sustrato, el dominio en espiral es necesario para la oligomerización de DMPK y el dominio de asociación de la membrana, está involucrado en la asociación de la membrana periférica de la cinasa (Whiting y cols., 1995).

**Figura 5. Representación esquemática del gen *DMPK* y la organización de las isoformas de la proteína *DMPK*.**



**Magaña. (2012). Myotonic Dystrophy Protein Kinase: Structure, Function and Its Possible Role in the Pathogenesis of Myotonic Dystrophy Type 1.**

Las funciones de la proteína *DMPK*, se mencionan a continuación.

- Regulación de la homeostasis de iones de calcio en los miotubos (MT).
- Compuerta de canal de iones de sodio en el tejido muscular esquelético, promoviendo la formación de MT a partir de los mioblastos (MB), protegiendo contra la debilidad muscular relacionada con la edad.
- Protege los receptores  $\beta$ -adrenérgicos cardíacos ligados a membranas.

- Facilita la conducción (bloqueo auriculoventricular).

Poco se sabe sobre el papel de DMPK en las vías de transducción de señales. Se han propuesto varias hipótesis. Dado que las proteínas relacionadas con DMPK están reguladas por las GTPasas de la familia Rho, las proteínas G pequeñas, se consideran posibles factores activadores de DMPK. Se ha demostrado que DMPK interactúa con Rac-1, una proteína que pertenece a la familia Rho. Debido a que los miembros de la familia Rho están asociados con el citoesqueleto de actina y regulan su interacción dinámica con la membrana plasmática, DMPK podría participar en la regulación de las vías dependientes de la adhesión (Shimizu y cols., 2000). Una de las investigaciones más importantes de la función DMPK es la identificación de sus sustratos biológicos. Dado que la miotonía está asociada con defectos en los canales iónicos, se sugirió que DMPK podría estar involucrada en la fosforilación de los canales iónicos que afectarían su función. Se demostró que DMPK fosforila la subunidad beta del canal de liberación de  $Ca^{2+}$  dependiente de voltaje in vitro. De acuerdo con estos datos, se descubrió que la homeostasis de  $Ca^{2+}$  estaba afectada en ratones con DMPK deficiente. El análisis de estos ratones también mostró alteraciones de actividad para los canales de Na (sodio). Recientemente, se demostró que DMPK fosforila a fosfolamban, una proteína de membrana que induce corrientes y regula la bomba de Calcio. (Mounsey y cols., 2000).

### **Mecanismos moleculares que originan la DM1.**

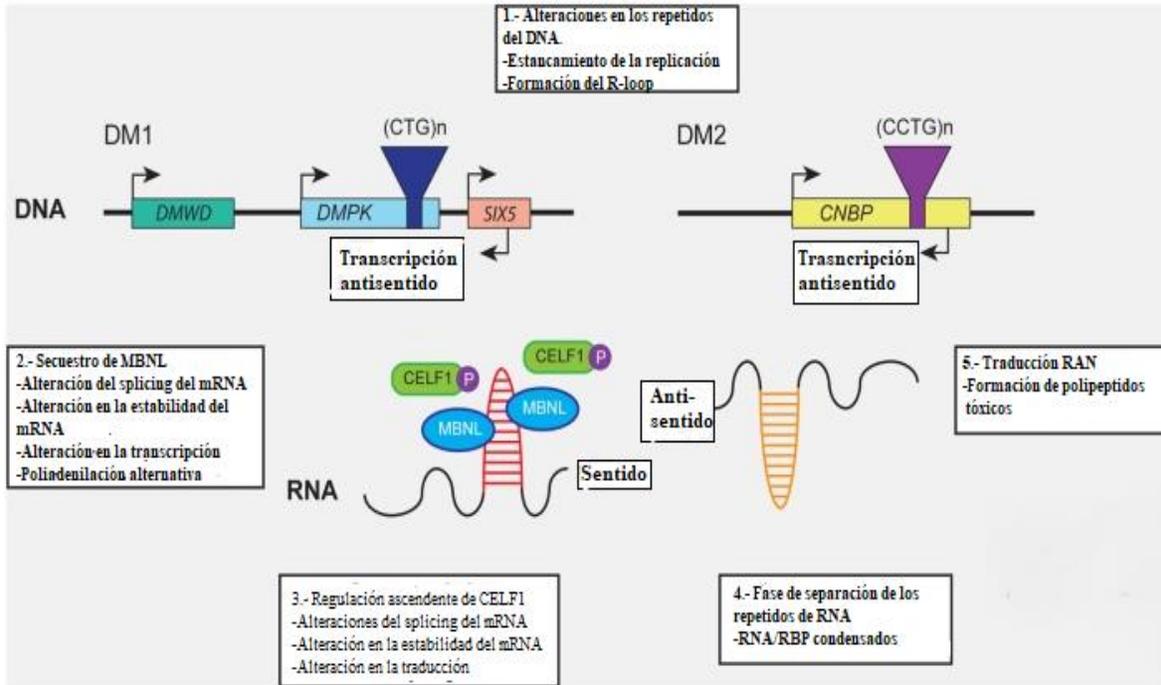
Las hipótesis iniciales sugirieron que la expresión de DMPK, podría verse afectada por la expansión del repetido CTG en la región 3' no codificante (UTR) del gen *DMPK*.

En algunos estudios, se ha evidenciado mediante inmunoanálisis de la proteína DMPK, en la mayoría de los pacientes con DM1, que los niveles de DMPK se encuentran reducidos. Sin embargo, hay varios casos en los que los niveles de proteína DMPK permanecen sin cambios, o incluso elevados. Para comprender si las alteraciones de la expresión de DMPK son cruciales para el fenotipo de la enfermedad, se generaron modelos de ratón donde el gen *DMPK* se ha deletado o sobreexpresado (Meola y cols., 2015). La parte central de la hipótesis actual de la base molecular de las DM es que la expansión del repetido es inestable y se ha relacionado con la interrupción del metabolismo del RNA mensajero (mRNA). Las DM se clasifican como trastornos en la expansión de repetidos, los cuales son inestables en regiones no traducidas, no codificadas dentro de los genes con la variante patogénica. Esto implica que las variantes patogénicas, pueden interferir con la transcripción, el procesamiento del RNA y la traducción (Meola y cols., 2015). El principal problema en la patogénesis DM es identificar los mecanismos que incrementan la longitud del repetido y el período de desarrollo en el que ocurren estos cambios (Meola y cols., 2015).

Actualmente, se han propuesto 3 modelos distintos para explicar cómo la longitud del repetido en regiones no traducidas puede dar lugar a la DM1 (Magaña y cols., 2009):

- (1) Haploinsuficiencia del gen *DMPK*.
- (2) Alteración en la expresión de genes adyacentes al gen *DMPK*.
- (3) Una variante patogénica dominante-negativa del mRNA.

**Figura 6. Distintos mecanismos que contribuyen en la patogénesis de la DM1.**



**André. (2018). Abnormalities in Skeletal Muscle Myogenesis, Growth, and Regeneration in Myotonic Dystrophy.**

### **Haploinsuficiencia del gen *DMPK*.**

Debido a que los pacientes con DM1 son generalmente heterocigotos, por mucho tiempo se ha especulado que la DM1 es causada por un efecto de dosis (haploinsuficiencia), es decir, la expansión del triplete CTG dañaría la expresión del alelo mutante, ocasionando una reducción de 50 % en los niveles de la proteína DMPK (Kaliman y cols., 2008).

Aunque no se ha identificado la función precisa de la DMPK, se piensa que participa en la reorganización del citoesqueleto, modulando la interacción entre la miosina y la actina y de esta forma incide en la formación de las fibras de estrés y en el tráfico de proteínas desde el retículo endoplásmico y el aparato de Golgi hacia la membrana plasmática de las células musculares. Por lo tanto, una deficiencia en los niveles de la DMPK podría causar alteraciones en los procesos mencionados (Kaliman y cols., 2018). Los primeros estudios en células musculares de pacientes fueron consistentes con esta hipótesis, ya que la mutación se correlacionó con disminución en la expresión del gen *DMPK*, tanto a nivel de RNA como de proteína (Fu y cols., 1993). Dereck y cols. propusieron que la haploinsuficiencia del gen *DMPK* es provocada por la vulnerabilidad del transcrito mutante hacia las nucleasas intracelulares, o a que el transcrito mutante forma estructuras secundarias complejas que le impiden atravesar el poro nuclear para ser traducido en el citoplasma. Sin embargo, los ratones knockout para el gen *DMPK* no presentan las características multisistémicas propias de la enfermedad, lo que sugiere que la haploinsuficiencia del gen *DMPK* es solo uno de los factores que contribuyen para que se genere la DM1 (Kuyumcu-Martínez y cols., 2006).

### **Haploinsuficiencia de genes adyacentes al gen *DMPK*.**

Inicialmente se sugirió que el alelo con la variante patogénica en el gen *DMPK*, podría causar una reducción en la función del alelo con el gen *DMPK* normal y, por lo tanto, el fenotipo de la distrofia miotónica tipo 1, sería causado por haploinsuficiencia.

Sin embargo, hay poca evidencia de que haya una reducción en los niveles de proteína cinasa de miotonina o disfunción de la proteína. Esto condujo a la sugerencia, de que el efecto de la variante patogénica en *DMPK* puede alterar la expresión de los genes adyacentes, en particular *DMWD* (gen que codifica la proteína DMR-N9 y *SIX5* (gen del homeodominio asociado al locus DM) (Ranum y cols., 2004). Con la finalidad de analizar si el gen *SIX5* está relacionado con la DM1, se generó un ratón knockout para este gen, el cual presentó como síntoma principal cataratas, lo cual apoya la hipótesis de la haploinsuficiencia del gen *SIX5*, como componente de la patogénesis de la DM1 (Schara y cols., 2006).

Por otra parte, la disminución en la expresión del gen *DMWD*, localizado corriente arriba del gen *DMPK*, podría explicar la atrofia testicular en los pacientes con DM1, ya que se expresa en el testículo y se le ha asignado un papel relevante en el desarrollo de la infertilidad masculina (Junghans, 2001). Este modelo sugiere que la presencia de más de 50 repetidos CTG en el gen *DMPK* altera la formación de nucleosomas, lo que a su vez produce una compactación de la cromatina en el locus *DMPK* y afecta la transcripción de los genes contiguos *DMWD* y *SIX5*. Lo que sugiere que la longitud de los repetidos CUG determina la formación de los agregados nucleares (Junghans, 2001).

### **Toxicidad mediada por RNA.**

En 1995, se propuso que la DM1 era causada por toxicidad mediada por RNA, un mecanismo negativo. Se ha demostrado que la expansión patológica de los repetidos CTG del gen *DMPK* afecta el ensamblaje del nucleosoma, ocasionando una alteración en la estructura de la cromatina. Sin embargo, hay cada vez más pruebas de que el pre-mRNA de *DMPK*, es directamente tóxico y da como resultado un empalme anormal de otros transcritos de mRNA, incluidos los del canal de iones de cloruro en el musculo, *CLCN1* (Kuyumcu-Martínez y cols., 2004). Esto puede ocurrir por la acumulación de factores de empalme con las acumulaciones ribonucleares de *DMPK* con la variante patogénica, o por un efecto más directo de *DMPK* con la variante patogénica en factores de empalme dentro del núcleo, independientemente de las inclusiones ribonucleares. Se ha propuesto un mecanismo similar para la DM2. Existen evidencias experimentales tanto en pacientes con DM1 como en modelos celulares que demuestran que la expansión anormal de los repetidos CTG induce la formación de estructuras secundarias de tallo y burbuja en el mRNA mutante del gen *DMPK* y que esta alteración estructural es la base para que se acumule en el núcleo y ejerza funciones anómalas. (Davis y cols., 1997). Mediante la técnica de hibridación in situ se ha evidenciado la acumulación nuclear del mRNA mutante en fibroblastos, mioblastos y neuronas de diferentes tejidos cerebrales (corteza cerebral, hipocampo, giro dentado, tálamo, sustancia nigra y tallo cerebral) de pacientes con DM1. Estos hallazgos se han corroborado en el tejido muscular de pacientes con DM1 mediante análisis de Northern blot.

De manera interesante se ha demostrado que a medida que los transcritos mutantes portan un número más alto de repetidos CUG, su acumulación nuclear es también mayor, lo que sugiere que la longitud de los repetidos CUG determina la formación de los agregados nucleares (Davis y cols., 1997). La acumulación del mRNA mutante en el núcleo de células musculares o nerviosas provoca su unión aberrante con proteínas que participan en la regulación de procesos nucleares, como moduladores del proceso de empalme alternativo de los transcritos (splicing) y factores de transcripción, lo que modifica finalmente la expresión de ciertos genes, impidiendo que las proteínas para las cuales codifican lleven a cabo sus funciones (Ebraldze y cols, 2004): **a)** Secuestro de factores de transcripción por el mRNA mutante de la DM1: de manera interesante se ha identificado que los factores de transcripción Sp1 (proteína específica 1), STAT1 y STAT3 (miembros de la familia de proteínas de transducción de señales y de activación de la transcripción) y la subunidad gamma del receptor del ácido retinoico (RAR $\gamma$ ), son secuestrados por el mRNA mutante del gen *DMPK* en las células musculares de pacientes con DM1. Se piensa que la disminución de la expresión del gen *CIC-1* (canal de cloro 1) presente en el músculo esquelético de pacientes con DM1 está relacionada con el secuestro de Sp1, ya que este factor de transcripción modula positivamente su expresión (Ebraldze y cols, 2004. **b)** Efecto de los tripletes CTG mutantes sobre el procesamiento alternativo de transcrito. El mRNA mutante de la DM1 se asocia con proteínas que participan en el procesamiento alternativo de RNA (splicing), como la proteína de unión a regiones con repetidos CUG (CUG-BP1), la proteína de unión a regiones con repetidos CUG-2 (ETR-3), las proteínas similares a muscleblind (MBNL1, MBLN2 y MBLN3), las proteínas de unión a RNA con actividad cinasa PKR y las ribunucleoproteínas

heterogéneas nucleares (hnRNPH) (Fardaei y cols., 2002). La función de estos reguladores de splicing determina la expresión tejido específica o en alguna etapa particular del desarrollo de ciertas isoformas de proteínas. De este grupo de reguladoras de splicing, las más estudiadas son las proteínas CUG-BP1 y MBNL. De manera general se ha observado que el RNA mutante de la DM1 provoca que la actividad de MBLN se disminuya y que la actividad de la CUG-BP1 disminuya y se originen formas de splicing fetales (Kuyumcu-Martínez y cols., 2006).

### **Mecanismo de expansión de repetidos en la DMT1.**

El descubrimiento de las repeticiones inestables de trinucleótidos provee la primera evidencia, de que no todas las enfermedades que se heredan de los padres a la descendencia son variantes patogénicas estables (Meola y cols., 2015). Las expansiones en trinucleótidos, son responsables de más de 20 desórdenes neurológicos hereditarios, (por ejemplo: enfermedad de Huntington, síndrome de X frágil, atrofia bulbar y espinal (la forma más común de esclerosis lateral amiotrófica). En múltiples entidades por expansión de repetidos, la longitud del repetido se correlaciona con la severidad y la edad de inicio. Los repetidos muestran inestabilidad somática y germinal (Meola y cols., 2015). Normalmente el rango de longitud de repetidos CTG es entre 5 y 37. El rango de longitud de repetidos de entre 38 – 50, en los alelos, se considera premutación. El rango de longitud ente 51 – 100 repetidos son protomutaciones, las cuales muestran una mayor inestabilidad.

Los pacientes con premutaciones o protomutaciones generalmente son asintomáticos, pueden presentar manifestaciones clínicas leves, como cataratas, sin embargo, tienen riesgo de tener hijos con una expansión de repetidos patológica. Una longitud de repetidos mayor de 2000 es responsable de la forma congénita de la enfermedad (Thornton y cols., 1994)

Los pacientes afectados por DM1 el rango de tamaño de repetidos es de 50 a 4,000 (150 – 12,000), casi siempre presentan manifestaciones clínicas. Sin embargo, individuos con una longitud de repetidos de 60, pueden ser asintomáticos hasta la vejez; de manera similar, pacientes con una longitud de repetidos de hasta 500 pueden ser asintomáticos a una edad media. Las variantes patogénicas por repetidos son defectos genéticos dinámicos, que muestran inestabilidad con la variación, en diferentes tejidos y tipos celulares, causando mosaicismo somático. El tamaño del repetido CTG, parece aumentar con el tiempo en el mismo individuo y a través de cada generación. Este fenómeno se conoce como anticipación, en el que la gravedad de la enfermedad aumenta en generaciones sucesivas. Generalmente, el fenómeno de anticipación se observa en pacientes con DM1 cuando un individuo hereda el repetido CTG a través del padre (Thornton y cols., 1994). La contracción intergeneracional del repetido CTG, y la disminución de la longitud del repetido CTG, durante la transmisión de los padres a la descendencia, puede ocurrir en el 6.4%, de los casos, siendo más frecuente durante la transmisión paterna (10%) (Meola y cols., 2015).

La longitud de expansión del repetido predice la severidad clínica y la edad de inicio. Sin embargo, debido al mosaicismo somático, la longitud del repetido CTG se correlaciona significativamente con la edad de aparición y la gravedad de la enfermedad por debajo de una longitud de repetidos CTG de 400. La correlación de la longitud de repetidos (CTG) en leucocitos, con la edad en el inicio es significativa sólo para los pacientes con pequeñas expansiones (Hamshere y cols., 1999). La correlación entre la longitud de los repetidos CTG y la severidad de la enfermedad se puede observar en sangre, pero no en otros órganos (p. ej., músculo). La longitud del repetido en el músculo es mayor y no existe correlación entre la longitud del repetido CTG en el músculo y el grado de debilidad. Cabe señalar que, en la práctica clínica, la expansión de CTG se mide en sangre y no hay ninguna ventaja clínica adicional de medir el tamaño del repetido en el músculo. La presencia de variaciones en la longitud de los repetidos tiene un dramático efecto en la estabilización de la expansión del repetido, reduciendo la tasa de expansión en los tejidos afectados, que conduce directamente a un retraso en el inicio y desaceleración de la progresión de los síntomas de la DM1.

Estas observaciones sugieren que las interrupciones en la estructura primaria de la expansión del repetido CTG podrían modular el fenotipo clínico, ya sea incrementando la estabilidad de la hebra de ADN durante las divisiones celulares, o produciendo cambios conformacionales de las especies de RNA variante, con efecto en su toxicidad, producida por la ganancia de función (Meola y cols., 2015).

Las Manifestaciones clínicas de la DM1 como el fenómeno miotónico, la resistencia a la insulina y las alteraciones cardíacas, se correlacionan con la interrupción del corte y empalme alternativo, del canal de cloruro muscular CIC-1, del receptor de insulina (IR) y de la troponina T cardíaca (TNNT3), respectivamente (Meola y cols., 2015).

## **2.6 Manifestaciones clínicas.**

El espectro de la gravedad de la DM1 se extiende desde los efectos letales en la infancia hasta la aparición tardía y leve en la edad adulta. Aunque la DM1 se presenta comúnmente como una entidad multisistémica y degenerativa en la edad adulta, también puede afectar el desarrollo fetal y el crecimiento postnatal.

Debido a que la heterogeneidad clínica es extrema, es útil subdividir la DM1 en categorías para proporcionar un marco conceptual para el reconocimiento de patrones y pronóstico de la misma.

### **2.6.1 Distrofia miotónica congénita.**

Alrededor del 15% de los individuos con DM1, presentan en la etapa fetal alteración muscular y del sistema nervioso central (SNC). La distrofia miotónica congénita se puede presentar con expansiones del trinucleótido CTG pequeñas, a partir, de 750 repeticiones. Sin embargo, la mayoría de las ocasiones se debe a más de 1000 repetidos del trinucleótido CTG.

Como se describió anteriormente, se generan expansiones de más de 1000 repetidos del trinucleótido con mayor frecuencia durante la ovogénesis en comparación con la espermatogénesis. Las manifestaciones prenatales, incluyen hipomotilidad fetal y polihidramnios, observadas en el ultrasonido (Turner y cols., 2010). Se pueden evidenciar hallazgos como pie equino varo o ventriculomegalia. En el periodo postnatal, los síntomas cardinales son hipotonía neonatal, alteraciones en la alimentación y dificultad respiratoria (Turner, 2010). En un estudio prospectivo, se encontró que el 79% de los bebés requirió alimentación por medio de sonda nasogástrica y el 53% requirió tratamiento soporte ventilatorio transitorio o prolongado. La mortalidad neonatal global fue del 18%. La posibilidad diagnóstica de distrofia miotónica congénita, puede ser descartada erróneamente, cuando los antecedentes heredofamiliares son negativos. Sin embargo, es importante tener en cuenta que más de la mitad de los individuos afectados, las madres no tienen un diagnóstico de DM1 porque su condición no ha sido reconocida o no se ha presentado ningún síntoma (Harper, y cols., 1975). Posteriormente, en la infancia tardía, los individuos con distrofia miotónica congénita exhiben retraso en los hitos motores, retraso global en el desarrollo y dificultades en el aprendizaje, en grados variables, que incluyen trastorno del espectro autista (Turner y cols., 2010). La debilidad orofaríngea es importante, a menudo produce un aspecto característico del labio superior en forma de “carpa” o “v invertida”, diplejía facial, disartria marcada y mayor deterioro de la comunicación expresiva que receptiva (Turner y cols., 2010).

En la segunda o tercera década, los pacientes con distrofia miotónica congénita desarrollarán las características degenerativas, de la enfermedad "DM1 clásica" (Turner y cols., 2010).

### **2.6.2 Distrofia miotónica infantil.**

Los niños con edad de inicio de la DM1 después del primer año, pero antes de los 10 años de edad, presentan predominantemente alteraciones cognitivas y del comportamiento que pueden no estar acompañadas de afección muscular. Alrededor de la mitad de estos niños tienen discapacidad intelectual (El CI, se encuentra en un rango de 50–70). Una gama de síntomas psiquiátricos pueden presentarse, incluido el trastorno por déficit de atención, ansiedad y trastornos del estado de ánimo. El autismo es poco frecuente (Turner y cols., 2010). El riesgo de DM1 de inicio en la infancia es similar en la transmisión materna o paterna (Meola y cols., 2015).

### **2.6.3 Distrofia miotónica “clásica”.**

Alrededor del 75% de los pacientes desarrollan síntomas entre la segunda, tercera o cuarta década de la vida (Wenninger y cols., 2018).

El síntoma inicial más común, es la miotonía. La miotonía que presentan estos pacientes es similar a la miotonía generalizada recesiva. La miotonía en la DM1 es más pronunciada después del reposo y mejora con la actividad muscular, el llamado “fenómeno de calentamiento”. A diferencia de la miotonía generalizada recesiva, la miotonía en la DM1 presenta afección selectiva de grupos musculares específicos del antebrazo, mano, lengua, y la mandíbula.

El hallazgo cardinal en la exploración física es el fenómeno miotónico, con afección preferencial por músculos del cráneo, del tronco y región distal de las extremidades (Wenninger y cols., 2018).

### **2.6.5 Síntomas musculares.**

#### **Debilidad muscular.**

La debilidad muscular es uno de los síntomas más frecuentes en la DM1 (se observa en más del 45% de los pacientes con fenotipo clásico) (Wenninger y cols., 2018). Los síntomas miotonía, debilidad muscular y atrofia muscular son los rasgos principales de la distrofia miotónica. Los pacientes presentan característicamente atrofia muscular, con predominio de la musculatura distal, involucrando principalmente a los músculos flexores de los dedos, de la muñeca y los músculos extensores del pie. La afectación de este último causa caída del pie, alteración de la marcha, caídas y lesiones frecuentes. Además, pueden verse alterados los músculos de la cara, el cuello, la masticación, la salivación y la fonación (Gutiérrez y cols., 2019). La debilidad grave de los músculos orbiculares no sólo causa ptosis, sino también un cierre insuficiente de los párpados, con riesgo de conjuntivitis recurrente (Turner y cols., 2010).

En pacientes con DM1, el habla puede ser nasal y con disminución del tono de voz, debido a la debilidad de los músculos orofaríngeos, que conlleva a alteraciones en la masticación y la deglución (Wenninger y cols., 2018). El curso de la debilidad muscular, es progresivo, se estima un incremento del 1-3% al año. (Turner y cols., 2010)

### **Debilidad de los músculos de la respiración.**

La debilidad muscular respiratoria se produce en un alto porcentaje de los pacientes con DM1, en una etapa temprana de la enfermedad, originando insuficiencia respiratoria crónica. Los músculos espiratorios parecen verse afectados antes que los inspiratorios, lo que resulta en neumonía recurrente (de Die-Smulders y cols., 1998). La prevalencia exacta de la insuficiencia respiratoria en DM1 no está clara, debido a que, que los síntomas de hipoventilación nocturna se superponen con síntomas neuropsicológicos típicos como fatiga, somnolencia diurna y dificultades de concentración (Gutiérrez y cols, 2019). Dado que tanto la debilidad muscular respiratoria como los síntomas cardíacos, son la principal causa de mortalidad, las pruebas clínicas y moleculares para el diagnóstico precoz son esenciales.

### **Miotonía.**

Es un trastorno de la relajación muscular, tras la contracción voluntaria. Los pacientes suelen referirlo como rigidez (Gutiérrez y cols., 2019). Es uno de los síntomas más frecuentes en la distrofia miotónica tipo 1, afecta principalmente a los dedos (miotonía de agarre), la mandíbula y la lengua (Turner y cols., 2010).

Clínicamente, un fenómeno de calentamiento se observa generalmente. La miotonía mejora con contracciones repetidas, principalmente para la miotonía de agarre, pero también para la miotonía de la lengua y la mandíbula (Wenninger y cols., 2018). El diagnóstico del fenómeno miotónico se logra estimulando la eminencia tenar, a través de la percusión. Se denomina miotonía de percusión y se puede observar en ausencia de la miotonía de agarre.

Para obtener una medida cuantitativa eléctrica del fenómeno miotónico, se realiza la electromiografía (EMG) (Wenninger y cols., 2018). La inserción de los electrodos de aguja concéntricos, provoca la despolarización del sarcolema y los resultados de la medición, del número, duración, amplitud y cualidades, del potencial de acción (Wenninger y cols., 2018). La EMG, es el método diagnóstico más sensible para detectar la miotonía. Además, los resultados pueden ser útiles para diferenciar entre miopatías miotónica u otras entidades (por ejemplo, miopatías inflamatorias). Estudios recientes han investigado la relación entre la afectación del sistema nervioso central y la miotonía, lo que sugiere que la miotonía ya no debe considerarse como un síntoma muscular activado periféricamente solitario (Cailletboudin y cols., 2014).

### **Mialgias.**

El dolor es un síntoma que puede afectar al 90% de los pacientes con DM1 (Peric y cols, 2015). En la DM1 de inicio en la edad adulta los primeros síntomas musculares pueden hacerse evidentes en la edad adulta temprana, pero algunos pacientes pueden presentar síntomas sutiles como miotonía de agarre, ptosis o alteraciones en el lenguaje en la infancia (Hagerman y cols., 2019). Los pacientes con DM1 clásico se diagnostican típicamente alrededor de 30 años, pero los pacientes levemente afectados, con una longitud CTG de 50–100 repetidos, pueden presentar únicamente miotonía o cataratas. El diagnóstico suele realizarse hasta los 40 años de edad (Hagerman y cols., 2019).

### **2.6.6 Síntomas extramusculares.**

#### **Oftalmológicos.**

La manifestación extramuscular más frecuente temprana y típica de esta entidad es la aparición de cataratas de inicio temprano, observadas en aproximadamente el 50-60% de los pacientes. Las cataratas son subcapsulares e iridiscentes. Se encuentran en el 90% de los pacientes, usualmente se diagnostican a los 50 años de edad (Gutiérrez y cols., 2019). El antecedente de cirugía de cataratas en combinación con síntomas musculares a menudo conduce al diagnóstico de DM1, incluso en pacientes levemente afectados sin ningún signo de deterioro muscular. Los mecanismos subyacentes a la fisiopatología de la catarata en los pacientes con DM1 son todavía en gran parte desconocidos. Al principio, se consideró un efecto potencial de la mutación CTG en la expresión de genes adyacentes como *SIX5* en DM1 (Sarkar, 2000). Sin embargo, hallazgos recientes mostraron que ratones Knockout con una variante patogénica en *SIX5*, desarrollan el tipo nuclear de cataratas y no el tipo subcapsular/cortical posterior, que se observa comúnmente en los pacientes con DM1.

#### **Hipotensión ocular.**

Se debe a la afectación del cuerpo ciliar o a debilidad del músculo liso. Usualmente los pacientes se encuentran asintomáticos y se detecta al medir la presión intraocular que generalmente se encuentra por debajo de 5 mm/Hg. La mayoría de los casos no requieren tratamiento, a menos que cause cambios en la estructura y función (Nothen y cols., 2010).

### **Alteraciones cardiovasculares.**

El corazón es uno de los órganos que se afecta con mayor frecuencia. Se estima que entre un 75-80% de los pacientes presenta afección cardíaca en un grado variable (Gutiérrez y cols., 2019). Durante un estudio de seguimiento de 10 años de 367 pacientes con DM1, la mortalidad fue 7.3 veces mayor, que la de la población de referencia de la misma edad, con una edad media de 53 años y una correlación positiva entre la edad de inicio de DM1 y la edad de muerte. En esta serie, la insuficiencia respiratoria y la enfermedad cardiovascular fueron las causas más frecuentes de muerte, representando aproximadamente el 40% y el 30% de las muertes, respectivamente (Pelargonio y cols., 2002).

El gen *CN5A* codifica Nav1.5, la subunidad alfa del canal de sodio dependiente del voltaje cardíaco que es responsable de la despolarización rápida de las células cardíacas y está involucrada en la duración del potencial de acción cardíaca, así como en la propagación del impulso por todo el miocardio. La pérdida de la función Nav1.5 produce trastornos arrítmicos, como la enfermedad del sistema de conducción autosómico dominante y el síndrome de Brugada (Wang y cols., 2002).

### **Anormalidades de la conducción.**

Las alteraciones en el sistema de conducción, son las manifestaciones más frecuentes en la DM1. Los bloqueos atrioventriculares de primer grado, fasciculares o bloqueos de rama se identifican en el 25-48% de los pacientes al realizar el diagnóstico de la entidad (Wahbi y cols., 2019).

Se ha observado hipertrofia del miocito, fibrosis, infiltración grasa focal e infiltración linfocítica. Puede ocurrir en cualquier sitio a lo largo del sistema de conducción, incluyendo el Sistema His-Purkinje. Como consecuencia, cualquier arritmia puede ser generada en cualquier punto del sistema de conducción. Estudios recientes, han mostrado correlación entre la longitud del triplete CTG y las características de la medición de los intervalos observados en el EKG, incluyendo los intervalos PR (Pelargonio y cols., 2002).

### **Bradiarritmias.**

Las alteraciones cardíacas inicialmente pueden ser asintomáticas, y presentarse como alteraciones en el electrocardiograma. La prolongación del intervalo PR y QRS han sido reportadas en el 65% de los pacientes. Anormalidades graves en el electrocardiograma como el ritmo no sinusal y el intervalo PR mayor a 240 ms e intervalo QRS con duración mayor a 120 ms, o bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado son un predictor independiente, con moderada sensibilidad, de muerte súbita en pacientes con DM1. La edad, el grado de afección músculo esquelética y el sexo (masculino), se han relacionado con la prolongación del intervalo PR (Wahbi y cols., 2019).

### **Cardiomiopatía.**

La cardiomiopatía estructural se encuentra con menor frecuencia en pacientes con DM1. Los síntomas asociados a insuficiencia cardíaca son infrecuentes. En un estudio realizado en 400 pacientes con DM1, se evidenció enfermedad cardíaca estructural en el 20% de los pacientes, pero solo el 2% tenían síntomas de falla cardíaca. La existencia de miotonía cardíaca ha sido sugerida por la evaluación de la función diastólica, mediante los parámetros del Eco Doppler.

Sin embargo, el músculo esquelético no expresa canales de cloro, cuyas alteraciones en el sitio de empalme, son probablemente la causa del fenómeno miotónico (Pelargonio y cols., 2002).

### **Alteraciones respiratorias.**

Constituyen una de las causas de muerte prematura en estos pacientes. Son responsables del 51-75% de las muertes, influye en la calidad de vida de los pacientes (de Die-Smulders y cols., 1998). Con respecto a los factores de riesgo de insuficiencia respiratoria algunos estudios refieren que el riesgo incrementa en hombres (Wahbi y cols., 2019).

En adición la obesidad, común en DM1, ha sido mostrada como un factor de riesgo independiente para la falla respiratoria (West y cols., 2016). En la mayoría de los casos la afectación respiratoria es progresiva y se diagnostica en etapas tardías (entre los 50-60 años de edad), en pacientes con diagnóstico previamente integrado de DM1 y con síntomas multisistémicos (Gutiérrez y cols., 2019). El mecanismo fisiopatogénico en los pacientes con desorden respiratorio es poco conocido. Algunos estudios han propuesto la hipótesis del doble mecanismo: periférico (en donde la distrofia y la miotonía muscular causan daño en músculos de la respiración (diafragma, músculos abdominales e intercostales) y central (en donde las anormalidades en el SNC resultan en cambios en el centro del control de la respiración) (West, 2016).

Las alteraciones respiratorias están relacionadas con desórdenes ventilatorios restrictivos, por la debilidad muscular, presencia de SAOS o hipoventilación nocturna. Además, pueden causar infecciones respiratorias recurrentes, disnea progresiva, disnea progresiva hipersomnolencia diurna y cefalea matutina. (Gutiérrez y cols., 2019).

### **Alteraciones dérmicas.**

#### **Pilomatricomas múltiples (epitelioma calcificante de Malherbe).**

Tumor benigno de las células primitivas de la matriz del folículo piloso, se manifiesta en forma de nódulos subcutáneos no dolorosos, de aproximadamente 0.5-5cm. Se localiza en cuero cabelludo, cara, cuello y miembros superiores (Gutiérrez y cols. 2019). Se ha encontrado patrón hereditario en algunos casos familiares con lesiones múltiples y asociado a distrofia miotónica; sin embargo, no se ha definido genéticamente (Castañeda, 2011).

#### **Alopecia.**

Es multifactorial por envejecimiento acelerado del tejido subcutáneo y el folículo piloso y cambios hormonales (Gutiérrez y cols., 2019). La alopecia en DM1 se atribuye a las alteraciones de las glándulas endócrinas, en particular al metabolismo de los andrógenos, ya sea con un aumento en los niveles de andrógenos séricos o debido a una mayor sensibilidad de los receptores de andrógenos. Es más probable que no sea la cantidad circulante absoluta de andrógenos, sino más bien, la respuesta periférica a la hormona que causa la alopecia.

En cuanto a la hipersensibilidad a los andrógenos, los receptores podrían estar relacionados con los niveles reducidos de DMPK. Sin embargo, sigue siendo especulativo (Finsterer y cols., 2011).

### **Dermatitis seborreica y nevo displásico no asociado a melanoma.**

Se correlacionan con valores disminuidos de vitamina D sérica (Gutiérrez y cols., 2019).

### **Alteraciones endocrinas.**

Las alteraciones endocrinológicas como la diabetes, el hipogonadismo y el hiperparatiroidismo secundario con disminución de los niveles de vitamina D son frecuentes en la DM1 y está aumentada con la progresión de la enfermedad (Gutiérrez y cols., 2019). Un estudio transversal en 68 pacientes con DM1 mostró al menos una disfunción endocrina en el 44% al inicio y en el 84% a 8 años de seguimiento (Passeri y cols., 2013).

La diabetes mellitus, si no se trata adecuadamente, puede complicar y agravar el cuadro clínico debido a la polineuropatía diabética con el empeoramiento de la inestabilidad de la marcha y la debilidad distal (Wenninger y cols., 2018).

El hiperparatiroidismo puede contribuir a la fatiga y al deterioro muscular. Con menor frecuencia, se pueden observar anomalías en la secreción de hormona de crecimiento e intolerancia a la glucosa (Passeri y cols., 2013).

### **Resistencia a la insulina.**

Es una de las manifestaciones endocrinológicas asociadas con la DM1. La sensibilidad del músculo a la insulina disminuye en un 70%, en los pacientes con DM1, comparados con controles (Gutiérrez y cols., 2019. Belfiore y cols., 2017). Aproximadamente el 10% de los pacientes con DM1, presenta diabetes mellitus caracterizada por resistencia grave a la insulina. Recientemente, la desregulación del sitio de splicing del pre-mRNA del receptor de insulina (IR) en el músculo esquelético se demostró como una de las causas. El IR tiene dos isoformas: IR-A y IR-B. IR-A tiene una mayor afinidad por la insulina y menor capacidad de señalización que la de IR-B. En pacientes con DM1, IR-A predomina en el músculo esquelético debido a la desregulación de empalme alternativo, lo que resulta en resistencia grave a la insulina (Belfiore y cols., 2017).

### **Hipogonadismo hipergonadotrópico.**

Es una complicación frecuente en pacientes con DM1. El 80% de los hombres con DM1, presenta atrofia testicular, con gran daño tubular e intersticial. Se caracteriza por disminución en los niveles de testosterona, infertilidad, alteración en la espermatogénesis, elevación de gonadotropinas (FSH, LH) (Passeri, 2013). El déficit de testosterona produce una regresión progresiva de los caracteres sexuales secundarios (escaso vello corporal y disminución de la libido) (Gutiérrez y cols., 2019). El hipogonadismo está asociado con un incremento en la masa grasa, la pérdida de la masa muscular y la fuerza. (Takeshima y cols., 2018).

En las mujeres, puede haber mayor incidencia de infertilidad, abortos espontáneos y en casos raros, falla ovárica prematura. (Gutiérrez y cols., 2019).

### **Alteraciones lipídicas.**

La alteración lipídica más frecuente es la elevación de los triglicéridos y disminución en los niveles de HDL, presentes en el 67% y el 35% de los pacientes respectivamente. La dislipidemia y la intolerancia a los carbohidratos, predispone a gran riesgo cardiovascular y a síndrome metabólico (Gutiérrez y cols., 2019).

### **Síntomas gastrointestinales.**

Junto con elevaciones de creatina cinasa, las elevaciones de AST y ALT son frecuentes en pacientes con DM1. En algunos casos, las biopsias hepáticas se realizan debido a estas enzimas hepáticas elevadas, sin reportar ningún resultado patológico. Se sugiere que la elevación de la gamma-GT es causada por contracciones de los conductos biliares, mientras que los niveles elevados de AST y ALT tienen su origen en el músculo esquelético y van junto con elevaciones de creatina cinasa (Gutiérrez y cols., 2019). El estreñimiento alterno, el pseudoestreñimiento, la constipación y la diarrea se notifican con frecuencia en DM1, se acompañan de reflujo y regurgitación. Son causadas por la afectación del músculo liso y estriado, así como disfunción endocrina. Los problemas digestivos, son típicos en los pacientes con DM1, debido a la reducción del transporte oral causado por la miotonía y la debilidad de la lengua (Bellini y cols., 2006).

Un movimiento peristáltico gastrointestinal reducido o ausente se demostró en estudios radiológicos, así como tránsitos intestinales retrasados. El megacolon con el riesgo de íleo, vólvulo y ruptura, es una complicación significativa y potencialmente mortal. El retraso en el vaciado de la vesícula biliar puede aumentar el riesgo de cálculos biliares (Bellini y cols., 2006). Las alteraciones gastrointestinales han sido atribuidas a inclusiones de RNA y la proteína MBNL1, en el núcleo del musculo liso. Otra hipótesis que ha sido sugerida, es la inervación deficiente del musculo liso, la infiltración grasa de las paredes viscerales, fibrosis de estas paredes y degeneración del musculo liso. Aun no existen estudios concluyentes. (Gutiérrez y cols., 2019).

#### **Alteraciones en los músculos de la masticación.**

Produce debilidad y miotonía en los músculos orales y de la masticación (lengua, paladar, faringe, maseteros, musculo pterigoideo) (Gutiérrez y cols., 2019).

**Disfagia.** Está presente en el 55% de los pacientes con DM1. Aumenta el riesgo de neumonía por aspiración, desnutrición y es una importante causa de morbimortalidad (Gutiérrez y cols., 2019).

**Esófago y estómago.** La hipotonía del esófago, debilidad del cardias, y disminución de la peristalsis también ha sido descrita (Gutiérrez y cols., 2019).

**Intestino.** La disminución de la peristalsis en el intestino delgado, causa constipación alternada con periodos de diarrea, con intensidad variable, lo que puede conllevar a pseudo-obstrucción. Se ha descrito megacolon y volvulus intestinal asociado con DM1 (Gutiérrez y cols., 2019).

**Vesícula biliar.** La incidencia de colestasis incrementa en los pacientes con DM1, (25-50% de los casos) (Gutiérrez y cols., 2019).

#### **Sistema genitourinario.**

En adición a las alteraciones hormonales mencionadas previamente, los pacientes pueden cursar con disminución de la potencia sexual, reducción de la libido e infertilidad. La vejiga usualmente esta normal, puede encontrarse dilatación ureteral ocasional (Gutiérrez y cols., 2019).

#### **Obstétricas.**

Durante el parto, las mujeres presentan contracción uterina inadecuada, retraso en la relajación uterina e incremento de la labor de parto (Gutiérrez y cols., 2019).

## **Síntomas en SNC.**

Fatiga, somnolencia diurna, y dificultades de concentración son síntomas frecuentes en pacientes con DM1. Los déficits cognitivos en DM1, se atribuyeron inicialmente a un bajo coeficiente intelectual o retraso mental, sin embargo, estudios recientes muestran que esta suposición fue incorrecta para una gran cohorte de pacientes y se aplica principalmente a los casos de distrofia miotónica congénita (MDC) (Modoni y cols., 2004).

Para el fenotipo clásico de DM1, los déficits neuropsicológicos son tan variables como los síntomas musculares, e incluso publicaciones recientes sobre la correlación del tamaño de la repetición de CTG y los déficits neuropsicológicos muestran resultados contradictorios. Parece haber una correlación entre alteraciones cerebrales difusas primariamente en la sustancia blanca y secundariamente en la materia gris, vinculando la DM1 con el grupo de trastornos de desconexión cerebral (Modoni y cols., 2004). Caso y cols., investigaron 51 pacientes con DM1 y encontró una correlación entre los cambios en la materia blanca del cerebro y el deterioro cognitivo. Se han observado hiperintensidades de materia blanca cerebral en pacientes con DM1, especialmente en personas mayores de 40 años, pero su importancia clínica y funcional sigue sin estar clara (Kornblum y cols., 2004).

En un estudio reciente sobre el perfil educativo de una gran cohorte de pacientes jóvenes con DM1, no se encontraron diferencias significativas en comparación con la población sana, suponiendo que las alteraciones cognitivas y de concentración pueden ocurrir más adelante en el curso de la enfermedad en el contexto de un deterioro cognitivo prematuro variable, como sugiere el estudio de Modoni y cols. (Modoni y cols., 2004).

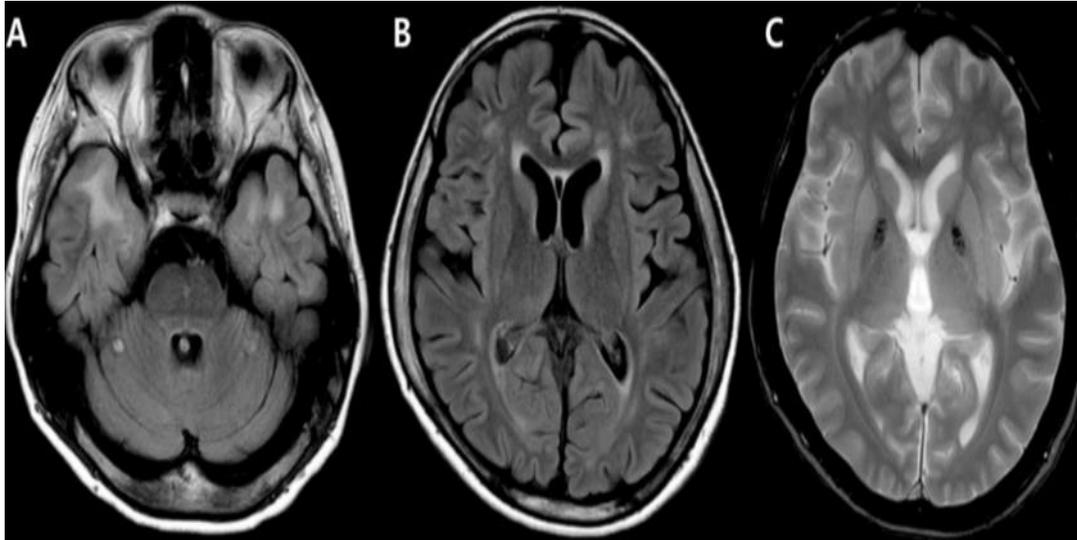
Las dificultades de somnolencia diurna excesiva, fatiga y concentración también pueden ser causadas por trastornos centrales del sueño o apnea del sueño. (Schneider-Gold y cols., 2015). Las alteraciones en la respiración con trastornos del sueño es una de las primeras manifestaciones y ocurre en un alto porcentaje de pacientes con DM1, pero los síntomas superpuestos de hipoventilación nocturna y síntomas del SNC pueden retrasar el diagnóstico y el tratamiento. La respiración crónica central con trastornos del sueño tiene un impacto en la calidad de vida, la morbilidad-mortalidad y debe evaluarse con frecuencia en cada paciente con DM1 (Schneider-Gold y cols., 2015). Hasta ahora, poco se sabe sobre los cambios en el SNC que causan déficits cognitivos y la respiración interrumpida por el sueño central. Casi todos los estudios clínicos se llevan a cabo con los pacientes con DM1 generalmente más afectados. MBNL1 y probablemente CELF pueden estar involucrados en alteraciones del SNC, pero poco se sabe acerca de las alteraciones moleculares que causan síntomas de SNC, altamente variables en DM1. Los aspectos mencionados anteriormente conducen a una discusión sobre si la disfunción del SNC es causada por el neurodesarrollo alterado, por la neuro-disfunción o por la neurodegeneración dentro de la definición de enfermedades progeroides (Kuyumcu-Martínez y cols., 2006).

### **Hiperintensidades en pacientes con DM1 en estudios de imagen.**

La hipótesis de una enfermedad neurodegenerativa está respaldada por hallazgos de la proteína tau y degeneraciones neurofibrilares, incluso si no se encontraron correlaciones con la longitud de repetición de CTG.

En general, la disfunción del SNC parece ser multifactorial. En un estudio realizado por Kim y cols, en el 2018, se estudiaron 29 pacientes con diagnóstico clínico y molecular de DM1 y se evidenció, por estudios de imagen (RM de cráneo) que 20/29 (60%) de los pacientes presentaba hiperintensidades. La localización más frecuente fue a nivel parietooccipital (58.6%), seguido de la región frontal (37.5%) y la región anterior del temporal (34.5%). De acuerdo, a un estudio realizado por Di Constanzo y cols., en 2018, la ocurrencia y gravedad de las lesiones temporales y periventriculares están ligadas con una historia familiar positiva. Además, entre padres y hermanos y entre hermanos presentan una alta similitud en la gravedad en las lesiones temporales y periventriculares. Sin embargo, Censori y cols., refiere que no hay similitud entre el patrón de lesiones en la RM entre individuos con DM1, pertenecientes a la misma familia. La expansión del trinucleótido CTG resulta en la acumulación intranuclear de transcritos mutados (RNAopatía) y alteraciones del splicing en múltiples transcritos primarios (spliceopatía). Las neurofibrillas encontradas en el cerebro de los pacientes con DM1 también distinguen a la DM1 como tautopatía (Vermersch y cols., 1996). Por lo tanto, los cambios en la RM en pacientes con DM1 podrían ser una manifestación de la neurodegeneración relacionada con la proteína tau.

**Figura 7. RM de pacientes con DM1. Imágenes axiales en FLAIR.**



**Kims. (2018). Comparison of brain magnetic resonance imaging between myotonic dystrophy type 1 and cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. (A) paciente con DM1; B) Paciente con DM1, se muestra afección frontal, parieto-occipital, cápsula externa y ganglios basales. C) Paciente con DM1, ausencia de microhemorragias.**

### **Polineuropatía periférica.**

Existe cierto debate sobre si la neuropatía periférica es una manifestación multisistémica de DM1 o son causadas por disfunciones metabólicas y endócrinas. Algunos estudios han sido contradictorios con respecto a la presencia de neuropatía en DM1, la mayoría de los estudios electrofisiológicos indican la presencia de patología nerviosa periférica con frecuencias que

van del 20% al 46% de los casos (Jamaly cols., 1993). La presencia de la neuropatía, definida por criterios electrofisiológicos, puede asociarse con debilidad muscular distal y alteraciones en la marcha, sugiriendo que la neuropatía puede contribuir a la debilidad muscular. Pueden presentarse disminución de los REM'S, especialmente a nivel del tendón de Aquiles (Hermans y cols., 2011). Su manifestación no es típica en las primeras etapas de la enfermedad, pero puede ocurrir en aproximadamente un tercio de los pacientes con DM1, contribuye al deterioro del equilibrio y al aumento del riesgo de caídas. Hasta el momento no hay una correlación significativa entre la edad, la duración de los síntomas neuromusculares y la longitud del triplete CTG, lo que sugiere que las alteraciones del sistema nervioso periférico son secundarias a las disfunción metabólica y endócrina (Wennigner y cols., 2018).

### **Cáncer.**

Se encontró una mayor incidencia de neoplasias en varios estudios de pacientes con DM1, la mayoría de ellos mostraron una predisposición para ciertos tipos de cáncer, como el cáncer de piel (tumores cutáneos benignos, pilomatricomas), cáncer de tiroides, cáncer testicular y cáncer de próstata (Wennigner y cols., 2018). Una encuesta del registro de DM del Reino Unido mostró que el 12,4% de los pacientes con DM1 notificaron al menos un tumor benigno y el 6,2% notificó un tumor maligno, con una alta incidencia de tumores cutáneos, pero no hubo correlación epidemiológica con una población no DM1 (Alsagaff y cols., 2016).

La primera neoplasia descrita en pacientes con DM1, corresponde a los pilomatricomas. En un estudio sueco y danés, en el que se utilizaron registros de pacientes con DM1, entre 1977 y 2008, se encontró un incremento en la incidencia de estos tumores. Un análisis realizado a partir de los registros médicos de 307 individuos con diagnóstico de distrofia miotónica tipo 1, que fueron vistos una o dos veces en la clínica mayo, se demostró un incremento del riesgo para cáncer de tiroides y melanoma de coroides, en comparación con la población general. (Win y cols., 2012).

La causa del riesgo de tumores, es desconocida. Existen hipótesis en las que se sugiere una asociación con la beta-catenina o una desregulación de los miRNA supresores así como una alteración en la regulación de la vía de la beta catenina. Resulta interesante que el incremento de la incidencia de cáncer no ha sido descrito en otras entidades por expansión de microsatélites (Alsaggaf y cols., 2016).

## **2.7 Correlación genotipo fenotipo.**

Los alelos del gen DMPK que portan de cinco a 37 repeticiones del trinucleótido CTG se encuentran en individuos sanos y se comportan de una manera estable a través de la herencia, ya que tienen una tasa de mutación relativamente baja. Por el contrario, los alelos con un número de repeticiones del triplete CTG mayor de 50 y hasta aproximadamente 4000 están presentes en los pacientes con DM1 y son inestables al heredarse.

De manera interesante, la DM1 manifiesta el fenómeno de “anticipación”, el cual consiste en que a medida que la enfermedad pasa de generación en generación la sintomatología aparece en edades más tempranas y con mayor gravedad, lo que correlaciona directamente con aumento en el número de repetidos CTG. (Magaña y cols., 2009). Se cree que la actividad reducida de DMPK es responsable de ciertos fenotipos de enfermedad de DM1. En modelos animales se ha observado que los ratones DMPK - / - desarrollan miopatía leve de inicio tardío, mientras que los ratones DMPK - / - y DMPK +/- mostraron defectos de conducción cardíaca. Además, los ratones con homocigoto knockout, exhibieron señalización de insulina alterada, lo que sugiere que DMPK tiene un papel en la susceptibilidad a diabetes tipo 2. (Llagostera y cols., 2012).

**Tabla 1. Correlación genotipo fenotipo de la DM1.**

<b>Fenotipo</b>	<b>Edad de presentación</b>	<b>Expansión CTG</b>	<b>Manifestaciones clínicas</b>
Normal		5-37	
Pre-mutación		38-49	Cataratas.
Congénita	Nacimiento	750-1400	Hipotonía, falla respiratoria, complicaciones cardio-respiratorias, retraso global del desarrollo
Infancia	<10 años	500-1100	Debilidad facial, discapacidad intelectual, defectos de la conducción
Juvenil	10-20 años	400-800	Síntomas similares a la DM 1 clásica, pero de mayor gravedad
DM1 clásica, adulta	20-40 años	50-1000	Debilidad, miotonía, cataratas, defectos en la conducción, alteraciones endocrinológicas

Yum y cols. (2017).

## **2.8 Diagnóstico.**

### **2.8.1 Clínico.**

**La distrofia miotónica tipo 1 (DM1) debe sospecharse en adultos, que presenten los siguientes síntomas (Bird, 2019).**

- Debilidad muscular, especialmente distal a la pierna, la mano, el cuello y la cara.
- Miotonía (contracción muscular sostenida), que a menudo se manifiesta como la incapacidad de liberar rápidamente un agarre de la mano (miotonía de agarre) y que se puede demostrar percutiendo un músculo (por ejemplo, los músculos de la eminencia tenar) con un martillo de reflejos (miotonía de percusión).
- Cataratas subcapsulares posteriores, observadas como opacidades iridiscentes rojas y verdes en el examen con lámpara de hendidura.

**La DM1 debe sospecharse en neonatos, con alguna combinación de los siguientes síntomas (Bird, 2019):**

- Hipotonía.
- Debilidad muscular facial.
- Debilidad generalizada.
- Malformaciones posicionales, incluyendo pie plano.
- Insuficiencia respiratoria.

### **Estudios de laboratorio.**

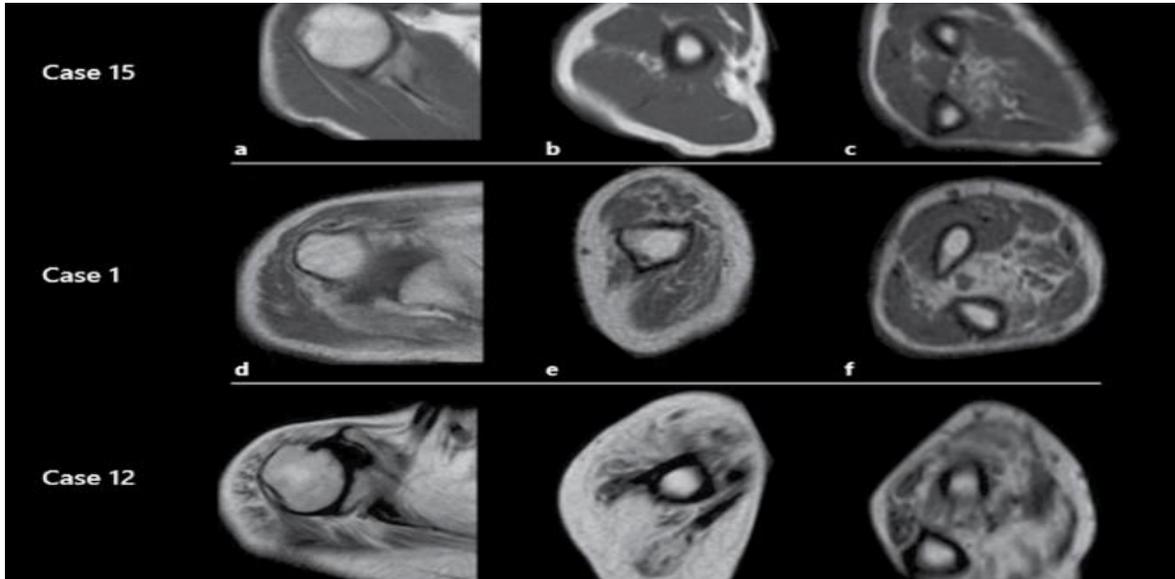
#### **Niveles de CPK.**

Pacientes, con la forma clásica de la entidad, pueden presentar niveles ligeramente elevados de CPK. En individuos asintomáticos, los niveles de CPK generalmente están normales (Gutiérrez y cols., 2019).

#### **Resonancia magnética muscular.**

En la literatura se reportan, alteraciones en los músculos flexores digitales profundos, así como en los flexores digitales superficiales, la cabeza lateral del tríceps y los músculos infraespinales de la extremidad superior. En las extremidades inferiores, la afectación inicial se observa en los músculos tibiales anterior y posteriormente en los músculos semimembranosos, vasto intermedio y el gastrocnemio medial. Se puede detectar el involucro temprano de los músculos paravertebrales. En un estudio de Hayashi y cols., en 2016, se realizó RM de extremidades a pacientes con DM1. Los pacientes con DM1 mostraron caída del pie y presentaron áreas de alta intensidad en el músculo tibial anterior en la imagen T1. Los pacientes que mostraron una alteración de la marcha también tenían áreas de alta intensidad en los músculos vastos intermedios, semimembranosos y gastrocnemio medial. En 2 pacientes con DM1 que presentaban escápula alada, había atrofia muscular grave del serrato anterior.

**Figura 8. RM muscular de distintos pacientes con DM1.**



**Hayashi. (2016). Muscle MRI of the Upper Extremity in the Myotonic Dystrophy Type**

**1.** Hallazgos de resonancia magnética muscular en 3 pacientes con DM1 miotónica. a – c RM de músculo obtenida de un paciente con afectación leve (paciente 15). (d)-(f) MRI muscular obtenida de un paciente con afectación leve a moderada (paciente 1). g – i RM de músculo obtenida de un paciente con afectación grave (paciente 12). En un paciente levemente afectado (paciente 15) presenta señales de alta intensidad en el abductor, los músculos flexores digitales profundos. En un paciente moderadamente afectado (paciente 1), los músculos flexor digital profundo, deltoides, infraespinal, braquial, cabeza corta del bíceps braquial, cabeza larga del bíceps braquial, cabeza lateral del tríceps braquial y cabeza medial del tríceps, mostraron señales de alta intensidad.

En un paciente gravemente afectado (paciente 12), casi todos los músculos de las extremidades superiores se vieron afectados. Los músculos deltoides, cabeza lateral del tríceps braquial, flexor digital profundo y la cabeza larga del bíceps braquial se vieron gravemente afectados. Se ha observado que existe una adecuada correlación entre la expresión clínica y los cambios en la RM.

### **Estudios de neurofisiología.**

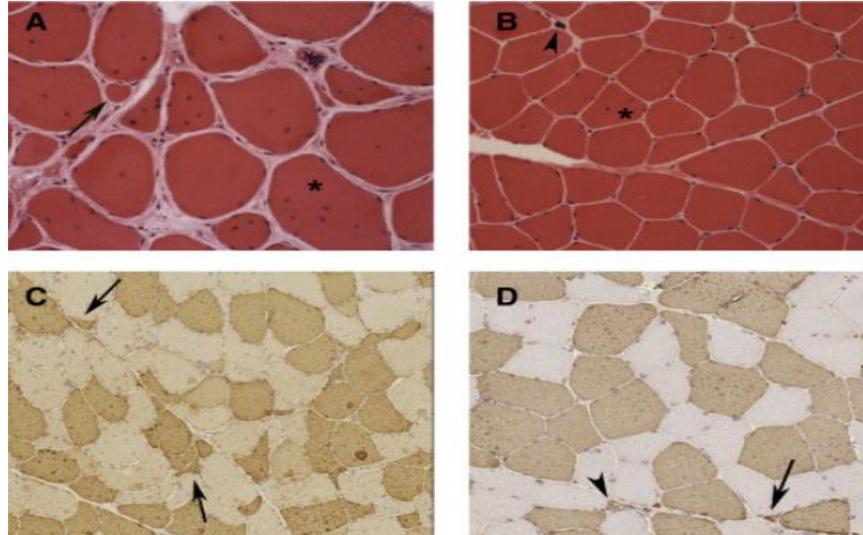
La electromiografía, detecta las descargas miotónicas, típicas. Estas consisten en ondas o fibrilaciones positivas, con disminución de la frecuencia y la amplitud, que proveen una apariencia característica y sonido. El patrón electromiográfico, muestra rasgos miopáticos, polifásicos, potenciales de baja amplitud y un patrón interferencial temprano. Estos cambios pueden observarse en cualquier grupo muscular, pero son más evidentes en los músculos distales. En el electroneurograma se observa una reducción en la amplitud en el potencial motor evocado.

El Test corto de ejercicio muestra un declive significativo en el potencial de acción motor, inmediatamente después del esfuerzo, similar a lo que ocurre en las canalopatías (Gutiérrez y cols., 2019). Se ha asumido que la DM1 ocurre a través de una interferencia en la transcripción del gen del canal de cloro (CLCN-1), mutado en las miotonías congénitas (Gutiérrez y cols., 2019).

### **Biopsia muscular.**

La biopsia muscular, no es el procedimiento clave para el diagnóstico de DM1. No existe un hallazgo histopatológico patognomónico (Gutiérrez y cols., 2019). Las características histológicas del músculo esquelético en la DM1 y la DM2 son muy similares (Meola y cols., 2015). La asociación de un largo número de núcleos centrales, grupos nucleares pinocítico, masas sarcoplásmicas, la existencia de fibras en anillo y fibras moteadas, atrofia selectiva de fibras tipo 1, son muy sugestivas de la DM1. Existe una variación notable en el diámetro de la fibra que va de 10mm-100mm (Meola y cols., 2015). Las fibras basófilas regenerativas, las fibras en división, la fibrosis y el depósito del tejido adiposo, ocurren en la DM1 y en la DM2, en un grado variable, dependiendo la afección del músculo (Meola y cols., 2015). En cualquier caso, la accesibilidad y sensibilidad del diagnóstico genético, hace que no sea necesario realizar biopsia muscular, a los pacientes en quienes se sospecha DM1 (Meola y cols., 2015).

**Figura 9. Panel de la histología de la DM1 y DM2.**



**Meola. 2015. Myotonic Dystrophy Type 2: An Update on Clinical Aspects, Genetic and Pathomolecular Mechanism. Tomado de** A) y B) La atrofia predominante de fibra tipo 2 en contraste con la atrofia tipo 1 observada en DM1, se ha descrito en DM2. C) y D) En la biopsia muscular DM2, la nucleación central afecta selectivamente las fibras tipo 2 y los grupos nucleares atróficos expresan isoforma de miosina rápida (fibra tipo 2), lo que indica que DM2 es predominantemente una enfermedad de miofibras tipo 2.

### **2.8.2 Molecular.**

En el caso de DM1, los síntomas y los antecedentes familiares a menudo son lo suficientemente claros y distintivos como para hacer un diagnóstico clínico, y la mutación puede confirmarse mediante PCR y análisis de Southern Blot (Meola y cols., 2015).

El análisis de PCR se utiliza para detectar expansiones de repetidos inferiores a 100 y el análisis de transferencia Southern para detectar expansiones más grandes. También se pueden realizar pruebas predictivas en parientes asintomáticos, así como diagnóstico prenatal y preimplantacional. Recientemente, se ha desarrollado y validado un kit de diagnóstico molecular, el kit SB de distrofia miotónica. La ventaja de este ensayo es que todos los reactivos están preenvasados y listos para usar. Los resultados analíticos, evaluados en un total de 113 muestras de ADN, en términos de sensibilidad, especificidad y precisión fueron muy altos (> 99%), y los análisis prospectivos y retrospectivos no dieron falsos positivos o falsos negativos (Valaperta y cols., 2013).

La PCR triple primer es un método robusto y confiable, puede detectar rápidamente la presencia de alelos con una expansión de repetidos causado por cualquier otra enfermedad por expansión de repetidos. Puede distinguir entre muestras de pacientes homocigotos silvestres y muestras heterocigotas, sin restricción de la longitud, sin embargo, no puede determinar el tamaño exacto de los repetidos, por encima de un cierto umbral. Por lo que se recomienda la realización de dos técnicas moleculares Long- PCR, Southern Blot y TP-PCR (Kakorou y cols., 2010). Recientemente se ha demostrado que la TP-PCR, puede conducir a falsos negativos en 3-5% de los pacientes con DM1, debido a algunos casos en los que se encuentran interrumpida la secuencia (CCG, CTG y GGC), en el extremo 3', dentro del tracto de repetidos CTG (Braidá y cols., 2010). Radvansky y cols., han diseñado una técnica de TP-PCR marcada bidireccionalmente, en la que los productos amplificados están anclados al extremo 3', en lugar del extremo 5'.

El efecto de este rediseño es que supera la falla en la detección de pacientes con expansión positiva que llevan interrupciones en la secuencia.

## **2.9 Diagnóstico diferencial.**

**2.9.1 Distrofia miotónica tipo 2.** Usualmente se presenta en la edad adulta. Tiene un amplio espectro de manifestaciones clínicas como la catarata de inicio temprano (<50 años), puede presentarse miotonía de agarre (90%), rigidez, dolor, debilidad muscular (82%), resistencia a la insulina, diabetes mellitus tipo 2 y falla testicular. Los síntomas generalmente se presentan entre la segunda y sexta década de la vida (mediana: 48 años). Frecuentemente el dolor puede irradarse al abdomen y se exagera con la actividad física. Las alteraciones cardíacas son menos graves, en comparación a la DM1, se pueden evidenciar trastornos del ritmo y la conducción con los estudios de gabinete, especialmente arritmias, defectos de la conducción atrioventricular y cardiomiopatía dilatada. Contrario a la DM1, no se ha reportado insuficiencia respiratoria (Meola y cols., 2015). En contraste, la distrofia miotónica tipo 2, se debe a una expansión del tetranucleótido CCTG, en el primer intrón del gen *CNBP* (anteriormente conocido como *ZNF9*), que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 3, en la banda 21 (Yum y cols., 2017).

**2.9.2 Miotonía congénita.** También denominada enfermedad de Thomsen. Se distingue de los trastornos musculares distróficos por la falta de debilidad en la mayoría de los pacientes y por la ausencia de anomalías extramusculares. Dos formas de miotonía congénita han sido reconocidas clásicamente. La forma autosómica dominante ha sido reconocida como la forma “clásica de la entidad. La forma recesiva se caracteriza por un inicio tardío, miotonía marcada e hipertrofia muscular moderada. Al final del curso, puede haber una leve debilidad y atrofia de los músculos del antebrazo y el cuello, aunque todavía se considera un síndrome no distrófico. Algunos pacientes con miotonía recesiva congénita también experimentan ataques transitorios de debilidad que se alivian con el ejercicio. Tanto las formas recesivas como dominantes de miotonía congénita surgen de un defecto del gen del canal del cloruro del músculo esquelético canal 1 (*CLCN*) en el cromosoma 7q (Prestonm y cols, 2013).

**2.9.3 Miopatías hereditarias distales.** La miopatía relacionada con *GNE*, también conocida como miopatía por cuerpos de inclusión 2, se caracteriza por una debilidad muscular distal lentamente progresiva que comienza en los últimos años de la adolescencia y principios de la edad adulta con trastornos de la marcha y caída del pie secundaria a la debilidad del músculo tibial anterior. La debilidad eventualmente incluye los músculos de las manos y los muslos, pero comúnmente evita los músculos cuádriceps, incluso en enfermedades avanzadas. Las personas afectadas generalmente están en silla de ruedas unos 20 años después del inicio. Si la preservación de los cuádriceps es incompleta, la pérdida de la deambulacion tiende a ocurrir antes.

Es secundaria a una variante patogénica en el gen *GNE*, tiene un patrón de herencia autosómico recesivo (O´Ferrall y cols., 2004).

### **2.1.1 Asesoramiento genético.**

La DM1 se transmite con un patrón de herencia autosómica dominante.

#### **Análisis genético de los familiares (Bird, 2019).**

##### **Padres del probando.**

Si ambos padres de un probando son asintomáticos, es apropiado ofrecer el estudio molecular del gen *DMPK* con el propósito de ofrecer asesoramiento genético a los otros miembros de la familia.

Se debe considerar el asesoramiento genético en pacientes presintomáticos.

Si no se puede detectar una expansión CTG en el rango anormal (> 34 repeticiones) en el ADN de los leucocitos de cualquiera de los padres, se podrían explorar posibles explicaciones no médicas, incluida paternidad o maternidad alternativa (por ejemplo, en casos de reproducción asistida) o la adopción no revelada.

##### **Hermanos del probando.**

Si uno de los padres tiene un alelo *DMPK* con la expansión anormal del repetido, el riesgo para cada hermano es del 50%.

Un alelo *DMPK* con la expansión del repetido, puede expandirse aun más durante la gametogénesis, lo que da como resultado la transmisión de un alelo con una longitud del repetido CTG más grande, que puede estar asociada con un inicio más temprano y una enfermedad más grave que la del progenitor (fenómeno de anticipación) (Bird, 2019).

### **Hijos del probando.**

Cada hijo de un individuo con un alelo *DMPK* con la expansión (> 34 repeticiones CTG), tiene un 50% de posibilidades de heredar el alelo *DMPK* con la expansión a su descendencia (Bird, 2019).

Un alelo *DMPK* con la expansión puede expandirse aun más durante la gametogénesis, lo que da como resultado la transmisión de un alelo con una repetición CTG más grande que puede estar asociada con un inicio más temprano y una enfermedad más grave que la del progenitor (anticipación). Es importante destacar que las expansiones entre 50-80 CTG, pueden transmitirse durante varias generaciones sin grandes cambios. No obstante, los alelos que presentan esta longitud, son más inestables cuando el progenitor es el varón. Fuera de este rango la transmisión materna suele asociarse con un mayor salto intergeneracional, y el incremento en el rango de repetidos CTG puede ser tan masivo que alcance el rango de DM1 congénita (Gutiérrez y cols., 2019).

### **Otros miembros de la familia.**

El riesgo para otros miembros de la familia depende del estado del progenitor: si un progenitor se ve afectado o tiene una expansión del repetido CTG en el rango anormal (> 34 repeticiones), los miembros de su familia están en riesgo (Bird, 2019).

### **Diagnóstico molecular presintomáticos.**

#### **Individuos presintomáticos menores de edad.**

Para los menores asintomáticos en riesgo de una entidad de inicio en la adultez, para los cuales el tratamiento temprano no tendría un efecto beneficioso sobre la morbilidad y mortalidad de la enfermedad, las pruebas genéticas predictivas se consideran inapropiadas, principalmente porque anulan la autonomía del niño sin un beneficio convincente. Además, existe preocupación con respecto a los posibles efectos adversos que dicha información puede tener sobre la dinámica familiar, el riesgo de discriminación y estigmatización en el futuro, y la ansiedad que dicha información puede causar (Bird, 2019. Gutiérrez y cols., 2019).

### **Diagnóstico prenatal.**

Existe la posibilidad de realizar el estudio genético a partir, de una muestra de vellosidades coriales, extraída en las 9-12 SDG o mediante amniocentesis en la SDG 16, con riesgo de aborto espontáneo (Gutiérrez y cols., 2019).

El diagnóstico preimplantación, puede disminuir el riesgo de aborto, tiene una gran relevancia dadas las alteraciones de la fertilidad en estos pacientes y que conlleva también a un mayor número de abortos espontáneos (Gutiérrez y cols., 2019)

### **2.1.2 Seguimiento.**

En la siguiente tabla (Tabla 2.), se resumen las recomendaciones para el seguimiento de los pacientes con DM1.

**Tabla 2. Resumen de las recomendaciones para seguimiento en pacientes con DM1.**

<b>Especialidad</b>		<b>Trastorno</b>	<b>Recomendación</b>
Neurología	Diagnóstico genético	Mutación <i>DMPK</i>	Cuantificación del número de tripletes CTG (n)
		Consejo genético	Ofrecer a paciente y familiares
	Balance muscular	Debilidad	Exploración muscular cada 2 años
			Ejercicio aeróbico moderado
		Miotonía	Mexiletina 150-200mg/8h
		Fatiga, hipersomnía	Test de Epworth
			Modafinilo 50-100mg desayuno y comida
		Deterioro cognitivo	Evaluación neuropsicológica
Cardiología		Trastornos del ritmo	Evaluación anual
			Estudio EEF si PR>200ms, QRS>100ms o síntoma
		Miocardopatía	Ecocardiograma cada 3-5 años
Neumología		Afectación restrictiva	Valoración clínica anual
			Espirometría anual
			Vacunación gripe anual
			Vacunación neumococo
		SAOS	Polisomnografía

Endocrinología		Disfagia	EAT-10 anual
			Test de disfagia
			Recomendaciones nutricionales
Oftalmología		Cataratas	Intervenir
		Ptosis palpebral	Blefaroplastia
Dermatología		Dermatitis seborreica	Estudio vitamina D
Gastroenterología		Retraso del vaciamiento gástrico	Procinéticos
		Estreñimiento	Dieta rica en fibra, procinéticos, laxantes
		Diarrea (síndrome de sobrecrecimiento bacteriano)	Rifaximina 400/12h 7 días
		Colelitiasis	Si síntomas tratamiento convencional
Estomatología		Caries, gingivitis	Evaluación por odontólogo
Obstetricia		Embarazo	Seguimiento en consulta de alto riesgo
Anestesia		Complicaciones respiratorias	Consulta con su neumólogo habitual
Oncología		Aumento de la incidencia de cáncer	Pruebas de cribado convencionales
Otras consideraciones		Riesgo de inadecuado trato y manejo en urgencias	Guías de urgencias, tarjeta de urgencias o de alerta médica

**Gutiérrez. (2019). Guía clínica para el diagnóstico y seguimiento de la Distrofia miotónica tipo 1, DM1.**

**Tabla 3. Evaluaciones periódicas recomendadas en pacientes con DM1**

	<b>Al diagnóstico</b>	<b>Anualmente</b>	<b>Cada 2 años</b>	<b>Pacientes sintomáticos</b>	<b>Posteriormente</b>
Enzimas musculares	X		X		
Electromiograma					A criterio del especialista
Cociente intelectual y evaluación psicológica				X	A criterio del especialista
Estudio cardiológico	X				
Estudio neumológico	X		X		
Estudio del sueño				X	A criterio del especialista

Estudio endocrinológico	X				A criterio del especialista
Dermatología				X	A criterio del especialista
Digestivo				X	A criterio del especialista
Evaluación oftalmológica		X		X	A criterio del especialista
Obstetricia				Mujeres embarazadas, o con deseos de procrear	

**Gutiérrez. (2019). Guía clínica para el diagnóstico y seguimiento de la Distrofia miotónica tipo 1, DM1 enfermedad de Steinert.**

### **2.1.3 Pronóstico.**

La esperanza de vida parece estar reducida en pacientes con DM1 y es variable según el fenotipo clínico presentado. Los sujetos con DM1 de inicio en el adulto tienen una calidad de vida (QOL) casi normal durante la infancia y la adultez temprana. Sin embargo, muchos pacientes quedan gravemente discapacitados en la quinta o sexta décadas de la vida. Las infecciones del tórax en parte debido a la aspiración y la debilidad del diafragma son comunes y pueden precipitar la insuficiencia respiratoria. La muerte cardíaca súbita no es infrecuente, incluso en pacientes más jóvenes, pero puede prevenirse mediante la implantación de un marcapasos cardíaco (Machuca-Tzili y cols., 2005). Además, el tratamiento para la diabetes mellitus, incluida la medición anual de la concentración sérica de glucosa y hemoglobina glicosilada, está indicado para mejorar la calidad de vida de estos pacientes. La edad promedio aproximada de muerte para pacientes con DM1 “clásica” o de inicio en el adulto, es entre los 50 y 60 años. Cuando los síntomas comienzan en la etapa infantil, la esperanza de vida no se reduce necesariamente, pero las complicaciones son más comunes. En DM1 congénita, rara vez se informan muertes fetales. En casos graves, la mortalidad es alta en las primeras horas y días de vida, causada por insuficiencia respiratoria a pesar de la reanimación activa. Después del período neonatal, el pronóstico es más favorable y, a pesar del retraso en el desarrollo motor, todos los pacientes pueden caminar independientemente a diferentes edades.

La muerte es frecuente en estos pacientes antes de los 30 años, lo cual es causado repentinamente por miocardiopatía y arritmias cardíacas. En la segunda década de la vida, la miotonía se convierte en una de las manifestaciones más características, además de los síntomas clásicos observados en la forma adulta, como la infertilidad y los problemas gastrointestinales (Magaña y cols., 2009).

### **3.0 DISTROFIA MUSCULAR OCULOFARINGEA**

#### **3.1 Definición.**

La distrofia muscular oculofaríngea (OMIM 164300), es una enfermedad hereditaria de inicio en la edad adulta, que afecta a los músculos esqueléticos. Se caracteriza por disfagia progresiva, ptosis y debilidad muscular, que puede ser grave en las extremidades. El signo patognomónico de esta entidad son las inclusiones intranucleares (INN).

#### **3.2 Introducción.**

Los individuos con DMOF tienen una mutación en el gen *PABPN1*, que codifica para la proteína nuclear de unión a poli(A) PABPN1, un factor de poliadenilación ubicuamente expresado involucrado en muchos procesos biológicos (Banerjee y cols., 2013). La proteína PABPN1 estimula la polidenilato polimerasa y controla la longitud de la cola poli(A) en los transcritos del RNA (Apponi y cols., 2010). PABPN1 regula el uso de sitios alternativos de poliadenilación (Klerk E. y cols., 2012), lo que a su vez afecta los niveles de mRNA y su estabilidad.

PABPN1 también participa en el procesamiento y regulación del RNA largo no codificante (Beaulieu y cols., 2012), en el procesamiento de RNA nucleolar pequeño, y en la vigilancia nuclear que conduce a la hiper-adenilación y la decadencia del RNA. (Bresson y cols., 2013). La distrofia muscular oculofaríngea tiene un patrón de herencia autosómico dominante con penetrancia completa, las manifestaciones clínicas son similares en hombres y mujeres. Los síntomas de la DMOF comienzan insidiosamente y se manifiestan en la quinta o sexta década, con un curso lentamente progresivo; finalmente, más allá de los 70 años, todos los pacientes presentan síntomas (Brais y cols., 2003)

Las principales manifestaciones clínicas son ptosis y disfagia, debido a la debilidad del elevador del párpado y los músculos faríngeos. Aunque otros músculos extraoculares pueden involucrarse gradualmente, la oftalmoplejía externa completa es rara y los músculos intrínsecos del ojo no se ven afectados (Tomé y cols., 1980).

### **3.3 Antecedentes históricos.**

En 1879 Hutchinson describe una entidad con ptosis, asociada con parálisis de los músculos extraoculares, dándole nombre de Oftalmoplejía externa. En 1890 Fuchs describió 5 pacientes con ptosis bilateral, 2 de los pacientes con antecedentes heredofamiliares. Dutil reportó un caso familiar con ptosis en la literatura francesa, en 1892. Delord describió un caso familiar en 1893. (Víctor y cols., 1962).

Los primeros casos de DMOF fueron descritos a principios del siglo XX en una familia de origen franco-canadiense que vivía en el área de Boston. (Brais y cols., 1996).

La descripción de tres casos de una familia de ascendencia judía de Europa oriental, destacaba las principales características de esta condición: el patrón de herencia autosómico dominante, el inicio, generalmente después de la edad de 50 años, la caída progresiva de los párpados (ptosis) y la dificultad para tragar (disfagia). Los autores también llegaron a la conclusión, basándose en sus estudios electrofisiológicos y patológicos, de que la DMOF era probablemente una distrofia muscular (Brais y cols., 1996). Las primeras observaciones registradas de ptosis hereditaria y la disfagia progresiva de inicio tardío citado por Chien y cols., 2012, fueron publicadas por E. W. Taylor en 1915, en una familia franco-canadiense. Durante las siguientes cuatro décadas aparecieron sólo cuatro informes adicionales de familias e individuos con manifestaciones similares. Posteriormente se detallaron estos hallazgos en tres pacientes afectados, los cuales eran miembros de una familia en la que la afección fue heredada como un rasgo autosómico dominante. (Murphy y cols., 1968).

### **3.4 Epidemiología.**

La prevalencia estimada en Europa es de 1/100,000 a 1 /200,000 individuos. (Abu-Baker y cols., 2019).

La prevalencia de la DMOF es variable, siendo una de las más frecuentes en la población franco-canadiense, donde la prevalencia estimada es de 1/1,000. (Fan y cols., 2001).

En un estudio se identificaron ciento diecisiete pacientes con DMOF, en una población de 70,000 personas de ascendencia bukariana, estimándose 1/600 individuos. En todas las familias, excepto en tres, se documentó la herencia autosómica dominante dependiente de edad. (Blumen y cols., 1997). En 1962, André Barbeau se embarcó en un vasto estudio para identificar a las familias franco-canadienses, en la provincia de Quebec.

Durante un período de 7 años examinó 249 personas afectadas de más de 10 familias, algunas de las cuales participaron en el presente estudio. Su trabajo genealógico sugirió que todos los casos de extracción en América del Norte compartían una pareja ancestral común. Su conclusión ha sido confirmada en cierta medida por trabajos más recientes. (Víctor y cols., 1962). En 1962 la DMOF fue reconocida como una entidad distinta. En 1980, Tomé y Fardeau identificaron por primera vez una acumulación única de filamentos nucleares en fibras musculares en la DMOF. Informes posteriores confirmaron además la presencia de las inclusiones intranucleares en los núcleos musculares (Fan y cols., 2001). En 1990, se comenzaron a recolectar muestras de las familias afectadas y en 1998 se identificó el gen *PABPN1* como causal de la entidad. En 2003 el diagnóstico de DMOF de seis casos no relacionados fue confirmado genéticamente en la División de Genética Humana del Hospital Universitario Infantil de Basilea (UCHB). Aunque todos estos pacientes tenían de ptosis, disfagia y/o debilidad de las extremidades, la mayoría de ellos fueron vistos principalmente por un oftalmólogo y tratados sólo por las alteraciones oculares (Rüegg y cols, 2005).

### **3.5 Bases moleculares**

#### **Gen *PABPN1*, estructura, función y vías de regularización.**

El Gen *PABPN1*, se encuentra en el brazo largo del cromosoma 14, en la banda 11, sub-banda 2. Tiene 7 exones. Codifica para la proteína nuclear de unión a la poli(A) 1 (PABPN1) (Brais y cols. 2015). PABPN1 estimula la poliadenilación y controla la longitud de la cola poli(A) en las transcritos de RNA (Apponi y cols., 2009).

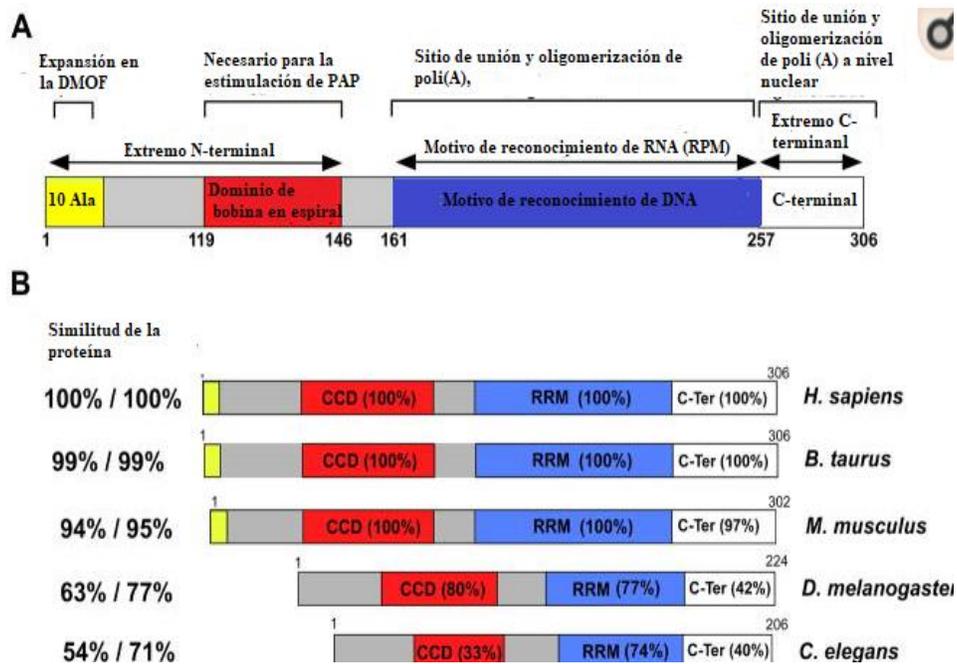
PABPN1 regula el uso de sitios alternativos de poliadenilación (Bergeron y cols., 2015) lo que a su vez afecta los niveles de mRNA y su estabilidad. Dos estudios recientes proponen el rol de PABPN1 en la regulación del splicing alternativo (Bergeron y cols., 2015). En estado estacionario, esta proteína se localiza en el núcleo, mientras que una proteína de unión a la poli(A) diferente, se localiza en el citoplasma. El gen *PABPN1* normal (NG\_008239) tiene en el extremo 5' del primer exón, el trinucleótido (GCG), correspondiente a una longitud de 10 repetidos, que codifica un tracto de poliadenina [poli (A)] (Richard y cols., 2017). En individuos con DMOF este repetido se expande de 8–13. Debido a la presencia de una secuencia codificante GCA GCA GCA GCA GCG adyacente al repetido (GCG)<sub>6</sub>, la proteína PABPN1 de tipo silvestre tiene un tracto de 10 alaninas. En contraste con la mayoría de las enfermedades de expansión por repetidos, la DMOF representa una de las pocas enfermedades causadas por una expansión muy corta de trinucleótidos y con una expansión del repetido meiótica estable que no incrementa el tamaño de la variante patogénica de generación en generación (Brais y cols., 1996).

### **Proteína nuclear de unión a la poli(A) tipo 1 estructura, localización, expresión y función.**

La mayoría de los mRNA eucarióticos presentan en su extremo 3' colas de poli(A). Esta estructura homopolimérica permite la unión específica de una batería de proteínas conocidas como PABP, que desempeñan un papel crucial en la síntesis y en la función biológica de las colas de poli(A) (Gallie, y cols., 1998). Se han descrito dos tipos de PABP: Las proteínas de unión a la cola de poli(A) citoplasmáticas (PABPC), que engloban a PABPC1, PABPC2 e iPABP, y que están implicadas en traducción y en la estabilidad de los mRNAs.

Por otro lado, la proteína de unión a la cola de poli(A) nuclear (PABPN1) está involucrada en la poliadenilación de los mRNAs en el núcleo. La proteína PABPN1 se puede dividir en tres grandes dominios: un dominio N-terminal ácido; en su región central un motivo tipo ribonucleoproteína que se une al RNA (RRM); y un dominio C-terminal básico rico en arginina, que media la oligomerización y contiene una secuencia nuclear (Kuhn, 2003). Dentro del dominio N-terminal, la metionina iniciadora es seguida inmediatamente por un tramo de 10 alaninas. En la DMOF autosómica dominante, la forma más común de la enfermedad este tramo de alanina se expande a 12-17 alaninas (Brais y cols., 1996). El dominio N-terminal también contiene una región en espiral, que es esencial para la interacción de PABPN1 con la poli(A) polimerasa (PAP) y, por lo tanto, para la modulación de la poliadenilación (Kerwitz y cols., 2003).

**Figura 10. Estructura y dominios de la proteína PABPN1.**



**Banerjee. (2013). PABPN1: molecular function and muscle disease.** A) Estructura y dominios de la proteína PABPN1. B) Alineación de las estructuras de dominio de PABPN1 humano con las diversas proteínas de unión de poli (A) nucleares de diferentes organismos que se han estudiado

Todas las moléculas de mRNA eucariotas se modifican posterior a la transcripción, en sus extremos de 3' mediante la adición de una cola poli(A), que une dos proteínas diferentes: PABPN1 (nuclear) y PABPC (citoplasmática). Mientras que PABPN1 de tipo silvestre estimula la polimerización rápida de la cola poli (A) en el núcleo (Wahle y cols., 1991), PABPC en el citoplasma tiene un papel en el inicio de la traducción y en la regulación de la descomposición del mRNA. Varios estudios sugirieron que PABPC es una proteína de cierre, entra en el núcleo y se exporta al citoplasma en asociación con el mRNA. PABPN1 de tipo silvestre también es capaz de realizar el cierre nucleocitoplasmático, como lo demuestran los ensayos de heterocarión. PABPN1 es predominantemente nuclear (Calado, y cols., 2000). Sin embargo, se transporta entre el núcleo y el citoplasma, con exportación al citoplasma a través de una vía de transporte facilitado que es independiente de la síntesis de RNA.

### **Músculo esquelético y PABPN1.**

El músculo esquelético puede ser particularmente dependiente de la función PABPN1 ya que es uno de los pocos tejidos que muestran una amplia capacidad regenerativa. La regeneración se debe a la capacidad de las células madre miogénicas llamadas células satélite para someterse a miogénesis (Charge y cols., 2002).

Las células satélite son células precursoras del músculo en reposo que se encuentran debajo de la lámina basal que rodea cada miofibrilla. En respuesta a las lesiones, las células satélite comienzan a proliferar y dan lugar a progenie llamada mioblastos. Durante la regeneración muscular, los mioblastos se diferencian y se fusionan para formar nuevas miofibrillas restaurando la estructura normal del tejido (Horsley y cols., 2004). Las alteraciones de la función PABPN1 podrían dar lugar a defectos en la proliferación, diferenciación y/o fusión de mioblastos, lo que resultara en una regeneración deteriorada.

### **Los niveles nucleares de proteína de unión a la poli(A) 1 afectan a la poliadenilación alternativa**

La poliadenilación de mRNA requiere una gama de multi-subunidades de complejos proteicos. El factor específico de poliadenilación (CPSF), el factor de estimulante de escisión (CstF) y otras proteínas, están implicados en la escisión endocleolítica en el sitio de escisión poli(A) (sitio de poliadenilación) antes de la adición de la cola poli(A) (Shi, 2009). La poli(A) polimerasa (PAP), PABPN1 y CPSF están involucradas en la adición de la cola poli(A) en sí (Wahle y cols., 1991). Se han establecido dos funciones importantes para PABPN1 en la poliadenilación. PABPN1 aumenta la procesividad de PAP durante la elongación de la cola (10,17), y controla la longitud de la cola de poli(A) a 250 nucleótidos (Kühn y cols., 2009). La poliadenilación alternativa es un mecanismo regulador común en diversos procesos de desarrollo y fisiológicos como la respuesta inmune (Sandberg y cols., 2008), y también puede contribuir a la carcinogénesis (Mayr y cols., 2009).

### **Mecanismos moleculares.**

A lo largo de los años se han utilizado varios enfoques para tratar de entender cómo un cambio bastante modesto en la proteína PABPN1, la adición de algunas alaninas, puede conducir al fenotipo distrófico que ocurre en la DMOF. En la DMOF autosómica dominante, un alelo de *PABPN1* con la variante patogénica reemplaza a un alelo normal de *PABPN1*. Por lo tanto, la patología de la enfermedad podría ser el resultado de la pérdida de un alelo normal, la ganancia de un alelo mutante o la combinación de ambos eventos (Mayr y cols., 2009).

### **Agregados nucleares.**

Una característica distintiva de la forma autosómica dominante de la DMOF es la presencia de agregados nucleares en el tejido muscular (Abu-Baker, 2019) similar a otras enfermedades de polialanina y poliglutamina. Aunque se consideran un sello patológico de la enfermedad, los agregados nucleares se encuentran en menos del 20% de los núcleos de la miofibrilla en secciones musculares de pacientes con DMOF.

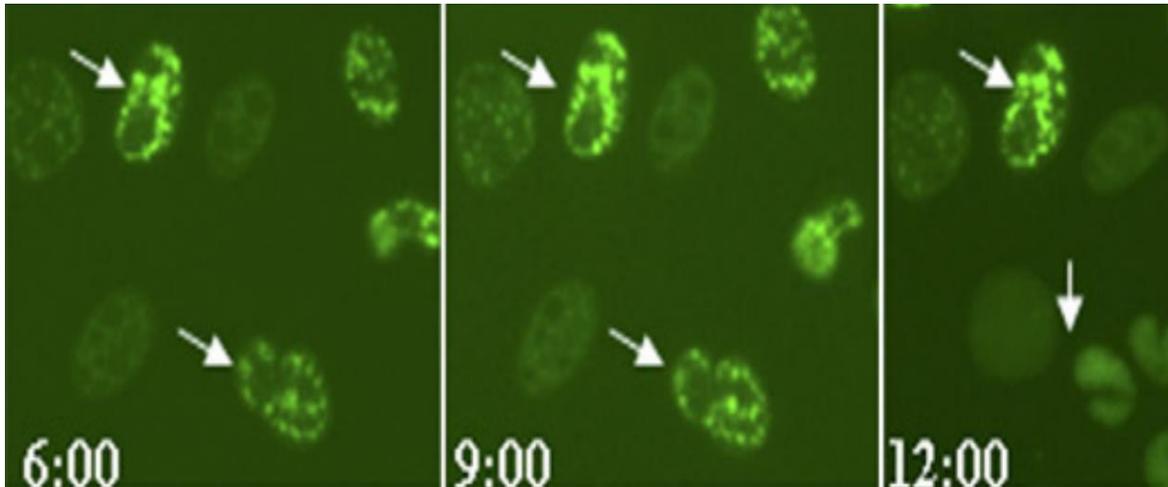
Además, los agregados nucleares que contiene el tipo silvestre de PABPN1, se han encontrado en neuronas hipotalámicas en condiciones fisiológicas, lo que está de acuerdo con datos in vitro que demuestran la propensión de la proteína de tipo silvestre a formar agregados (Berciano y cols., 2004). En diversos experimentos, la sobreexpresión de PABPN1 mutante, lleva a un modelo tóxico con ganancia de función, en el cual expansión de alanina conduce a apoptosis, resultado de la formación de agregados tóxicos.

La evidencia citada a favor de este modelo, es la capacidad de los fármacos antiagregantes para mejorar la patología causada por la sobreexpresión de la expansión de alanina in vitro e in vivo (Tavanez y cols, 2006). Sin embargo, tanto las proteínas PABPN1 de tipo silvestre como las proteínas PABPN1 con el expandido alanina, pueden formar estos agregados, y eliminar el extremo N-terminal de alaninas no impide la agregación (Tavanez y cols., 2006). Múltiples líneas de evidencia también han demostrado que la formación de estos agregados nucleares no siempre se correlaciona con los efectos perjudiciales de la expresión de PABPN1 mutante (Catoire y cols., 2008).

Además de tener un efecto tóxico por la ganancia de función, los agregados nucleares podrían secuestrar RNA o proteínas como PABPN1, esenciales para la función celular adecuada. Los datos recientes de secciones musculares de pacientes con DMOF y mioblastos humanos primarios, que sobreexpresan el PABPN1 mutante muestran que los agregados nucleares se desarrollan cerca de las motas nucleares (speckles), y agotan progresivamente las motas del RNA PABPN1 y poli(A) (Bengoechea y cols., 2012). Es probable que esta interrupción de las motas nucleares tenga un efecto adverso en el procesamiento de mRNA y podría explicar la desregulación de la expresión génica observada en la DMOF.

En la DMOF autosómica dominante, las células ya carecen de un alelo de tipo silvestre de PABPN1; cualquier agotamiento adicional de este factor crítico en el procesamiento del RNA, podría conducir a la disfunción celular y la patología. En este caso, los compuestos antiagregantes que aminoran los efectos nocivos de la expresión de PABPN1 mutante, podrían liberar el tipo silvestre funcional PABPN1 o RNA crítico de los agregados aumentando la función de estas moléculas vitales (Bengoechea y cols., 2012).

**Figura 11. Inclusiones intranucleares.**



**Benogoechea. (2012). Nuclear speckles are involved in nuclear aggregation of PABPN1 and in the pathophysiology of oculopharyngeal muscular dystrophy.** Dinámica de los agregados intranucleares mutantes de PABPN1. Las imágenes de lapso de tiempo in vivo de células HeLa con transfección con PABPN1-A17 mutante que muestran núcleos que contienen agregados de proteínas (resistentes a KCl) sufren división celular. El tiempo se indica en horas.

#### **Pérdida de función de PABPN1.**

Un concepto emergente en la patología de la DMOF, es que la expresión de PABPN1 mutante resulta en una pérdida relativa de la función PABPN1 en las células. Existe prioridad para una hipótesis de pérdida de función en otras enfermedades asociadas con la formación de agregados nucleares.

En el caso de los trastornos de expansión de la polialanina y la poliglutamina, las variantes que conducen a la pérdida de la función de las proteínas respectivas, dan lugar a fenotipos similares de la enfermedad, aunque sólo las expansiones dan lugar a la formación de agregados nucleares (Nasrallah y cols., 2004). Un mecanismo que podría conducir a la pérdida de la función PABPN1, es el secuestro de PABPN1 en agregados nucleares, lo que conlleva al agotamiento funcional de PABPN1. Otro mecanismo potencial se deriva del hecho de que en la DMOF autosómica dominante, los pacientes tienen un alelo de cada uno de los PABPN1 y del tipo silvestre; por lo tanto, se pronosticaría que los niveles de estado estacionario de la proteína PABPN1 de tipo salvaje, serían un 50% más bajos que en los individuos normales (Banerjee y cols., 2014).

### **Hojas Beta de Poli-A en la patogénesis DMOF.**

De acuerdo a diversos estudios se ha sugerido que las propiedades biofísicas de la poli-A desempeñaran un papel importante en la acumulación de PABPN1 mutante en núcleos musculares de individuos con DMOF (Brais y cols., 2003). Las expansiones de poli-A, se han encontrado en 494 proteínas humanas (Lavoie y cols., 2003). En condiciones fisiológicas in vitro, los expandidos de alanina forman macromoléculas fibrilares de láminas plisadas que son extremadamente resistentes a la desnaturalización química y a la degradación enzimática (Forood y cols., 1995). Por encima de un umbral de 19 alaninas, el polipéptido agrega y forma inclusiones intracelulares, lo que lleva a la muerte celular (Gatesy y cols., 2009). Los expandidos de alanina dentro de las proteínas no superan las 20 alaninas en los seres humanos, por lo que son repeticiones homopoliméricas relativamente cortas en comparación con las repeticiones poliglutamina (Amiel y cols., 2004).

Los expandidos de poli(A) son frecuentes en las células eucariotas y se encuentran preferentemente en los factores de transcripción (TF). El 36% de las proteínas que contienen los expandidos de poli-A en humanos son factores de transcripción (Lavoie y cols., 2003).

Los tractos de alanina se han considerado elementos espaciadores flexibles situados entre los dominios funcionales de la proteína esenciales para la conformación de proteínas, las interacciones proteína-proteína y/o la unión al ADN (Catoire y cols., 2008).

Se cree que los repetidos de poli-Q y poli-A desestabilizan la configuración nativa de la proteína mutante, lo que resulta en la formación de agregados proteicos dentro de la célula. Parece probable que un aumento de la longitud del repetido de alanina, por encima de 12–22, resulta en desdoblamiento y/o agregación de la proteína, debido a limitaciones biofísicas (Perutz y cols., 2002). En un estudio estructural de proteínas reciente, se demostró que PABPN1 de tipo silvestre formaba filamentos lentamente, mientras que el mutante PABPN1 formó filamentos más rápidamente. El análisis estructural de las fibrillas indicó hojas antiparalelas. Recientemente se ha propuesto un mecanismo molecular potencial para la patogénesis de la DMOF. La expansión del repetido de poli-A en PABPN1 mutante causa desdoblamiento y expone el expandido hidrofóbico de alanina, que de lo contrario estaría oculto dentro de la proteína de tipo silvestre. Cuanto más largo sea el expandido de poli-A, más expuesta estará la región hidrófoba (Fan y cols., 2003).

### **Mecanismos moleculares recientes en la DMOF.**

El mecanismo por el cual la mutación de expansión de la poli(A) en PABPN1 causa la enfermedad no está claro.

Sin embargo, se cree que la mutación confiere una ganancia de función tóxica a la proteína.

La longitud del repetido parece correlacionarse con la gravedad de la enfermedad.

### **Oligomerización de PABPN1 mutante.**

La unión entre PABPN1 y el RNA de poli-A, forma filamentos lineales y partículas oligoméricas compactas de tamaño discreto in vitro. La oligomerización de PABPN1 de tipo silvestre se media a través de dos posibles dominios de oligomerización (OD), uno en medio de la proteína y el otro en el extremo C-terminal, estos dominios no se superponen con el expandido de alanina. La oligomerización de PABPN1-A17 mutante desempeña un papel importante en la formación de inclusiones intranucleares y la muerte celular en la DMOF. La inactivación de la oligomerización de PABPN1-A17 por deleciones en cualquiera de los dominios potenciales de oligomerización, indujo la agregación de proteínas nucleares y redujo significativamente la muerte celular. Estos hallazgos sugieren que la oligomerización del PABPN1 mutante desempeña un papel crucial en la formación de agregados nucleares de DMOF, mientras que los expandidos de poli-A expandido son necesarios, pero no suficientes para inducir la agregación de proteínas en la DMOF (Fan y cols., 2004).

Tanto el rojo del Congo como la doxiciclina (compuestos antiamiloides) se han encontrado útiles para reducir la agregación y la muerte celular en modelos celulares de DMOF (Bao y cols., 2004)

### **Desregulación de la transcripción en la patogénesis de a DMOF.**

La transcripción de genes específicos del músculo en la DMOF puede verse comprometida.

En un estudio se sugirió que la remodelación continua de los músculos extraoculares en adultos, conducen a la acumulación de mRNA defectuoso como consecuencia de la producción de PABPN1 mutada, lo que podría ser una explicación del involucro selectivo a nivel craneofacial en la DMOF (Wirtschafter y cols., 2004). Un estudio reciente demostró que la expresión ectópica de PABPN1 mutante, en un modelo de cultivo de células musculares redujo la expresión de varias proteínas específicas del músculo, incluyendo la actina, la creatina cinasa muscular y dos factores de transcripción miogénicos, la miogenina y MyoD, por lo que interfieren con el proceso de miogénesis temprana (Wang y cols., 2006). Informes recientes apoyan la participación de PABPN1 de tipo silvestre en la transcripción. En primer lugar, PABPN1 de tipo silvestre interactúa directamente con la proteína de interacción de Ski (SKIP), una proteína reguladora de transcripción muscular que, junto con MyoD, regula la diferenciación de células musculares. En segundo lugar, la PABPN1 normal se asocia con la RNA polimerasa II durante la transcripción. Las modificaciones de estos procesos por PABPN1 con el expandido podrían desempeñar un papel importante en la DMOF (Kim y cols., 2018).

### **Participación de la vía ubiquitina-proteasoma (UPP) y chaperonas moleculares en la patogénesis de la DMOF.**

La aparición de agregados ubiquitinados implica una incapacidad subyacente de las chaperonas celulares y la maquinaria del proteasoma, que normalmente funcionan para prevenir la acumulación de proteínas mal plegadas (Abu-Baker y cols., 2019). La formación de inclusiones intranucleares de PABPN1 mutante puede ser el resultado de un desequilibrio entre el plegamiento de proteínas y la agregación.

Diferentes observaciones convergen para sugerir que una ganancia de función de PABPN1 puede causar la acumulación de filamentos nucleares observados en la DMOF (Tomé y cols., 1980). La participación de la vía ubiquitina-proteasoma y las chaperonas en la DMOF, está bien documentada en varios estudios. En primer lugar, Calado y cols., mostraron que las inclusiones nucleares específicas en la DMOF, en el músculo deltoides de los pacientes con DMOF, reclutan, además de PABPN1 de tipo silvestre, ubiquitinas y subunidades del proteasoma (Calado y cols., 2000). En segundo lugar, se demostró que las chaperonas en humanos, reducen la agregación y la muerte celular, en un modelo celular de DMOF, sin afectar los niveles de PABPN1 mutante (Baker2003). En tercer lugar, Abu-Baker y cols., presentaron evidencia de que la UPP y las chaperonas moleculares, son parte de la respuesta celular a la PABPN1 mutante que contiene el expandido poli-A. Tanto hSP70 como la ubiquitina se han reclutado en inclusiones intranucleares en modelos celulares y tejido humano con DMOF (Abu-Baker y cols., 2019). El inhibidor del proteasoma lactacistina, dio lugar a una mejora en la agregación de proteínas nucleares y perinucleares asociadas con toxicidad celular. La evidencia reciente ha demostrado que la sobreexpresión de proteínas de choque térmico HSP70 y HSP40 en células que expresan PABPN1 mutante, aumenta la solubilidad de la proteína mutada PABPN1, lo que consecuentemente reduce la formación de inclusiones intranucleares y la toxicidad celular (Abu-Baker y cols., 2019). Dado que estos HSP pueden promover el redoblamiento, la solubilización y la degradación de los polipéptidos dañados, la pérdida de esta respuesta protectora combinada con el envejecimiento en el músculo esquelético, podría comprometer seriamente la capacidad de la célula para hacer frente al PABPN1 mutante.

## **Apoptosis en la patogénesis OPMD**

Recientemente, un estudio sobre ratones transgénicos OPMD demostró que la doxiciclina reduce la susceptibilidad de las células a los insultos pro-apoptóticos. El tratamiento con doxiciclina influyó en los niveles de Bax, ya que esta proteína permeabiliza las mitocondrias, lo que llevó a la liberación del citocromo c y la posterior activación de las caspasas 9 y 3, después de varios insultos pro-apoptóticos (Davies y cols., 2005).

### **3.6 Manifestaciones clínicas**

La DMOF es una miopatía, que afecta a todos los músculos voluntarios y parece respetar al musculo liso y cardíaco. La afección muscular es específica, simétrica y su gravedad es en orden descendente, afecta a los siguientes músculos: elevador del párpado, lengua, faringe, músculos extraoculares, iliopsoas, aductor femoral, glúteos, deltoides e isquiotibiales

Se caracteriza clínicamente por la ptosis lentamente progresiva de los párpados superiores, la disfagia y la disfonía (Van der Sluijs y cols., 2013)

Los síntomas de la DMOF, generalmente se manifiestan en la quinta o sexta década, con un curso lentamente progresivo; más allá de los 70 años, todos los pacientes presentarán síntomas. (Rüegg y cols., 2005).

La debilidad proximal de las extremidades, se ha descrito como el síntoma inicial de la DMOF (Youssof y cols., 2016).

#### **3.6.1 Ptosis.**

Inicialmente la DMOF, se limita al músculo palpebral, elevador y faríngeo.

A medida que la enfermedad evoluciona, puede haber deterioro de los movimientos oculares y, ocasionalmente, diplopía; sin embargo, la Oftalmoplejía externa completa es poco frecuente (Brais y cols., 2003). La ptosis bilateral se presenta en el 92-100% de los pacientes. El músculo elevador del párpado es el más gravemente afectado. El tejido muscular se reemplaza por tejido fibroso y grasa, por otro lado, muestran cambios distróficos típicos. Curiosamente, estos músculos se ven mucho más afectados que los músculos extraoculares superiores adyacentes, con los que comparten un origen embrionario común (Duke-Elder y Cook, 1963). La inervación, así como la histoquímica de estos dos músculos es claramente diferente. Esto ha llevado a la sugerencia de que puede haber una influencia neuronal en la progresión de esta miopatía, aunque no hay otra evidencia directa de que la etiología de esta entidad sea neuropática (Little, 1981).

La ptosis generalmente es bilateral, pero puede ser asimétrica (Brais y cols., 2003).

Tras la progresión de la ptosis, los pacientes tratan de compensar la limitación del campo visual contrayendo el músculo frontal y reclinando la cabeza, sosteniendo su cabeza, dando lugar a la postura llamada "postura del astrólogo". Esta postura puede agravar la disfagia. (Rüegg y cols., 2005).

### **3.6.2 Disfagia.**

Inicialmente la disfagia en los individuos con DMOF, es con los alimentos sólidos. Posteriormente, los individuos presentan dificultad para deglutir líquidos. La faringe y el esófago superior muestran cambios distróficos graves sin un aumento de la grasa (Little y cols., 1982). Se presenta en el 40-100% de los pacientes.

La debilidad y la atrofia de la lengua se pueden observar en la gran mayoría de los pacientes (Brais, 1997, Bouchard, 1997). Se presenta en el 25-75% de los casos. La lengua presenta lipomatosis en el 80%, que reemplaza a las fibras musculares.

### **3.6.3 Otros grupos musculares afectados.**

El proceso miopático puede manifestarse con varios síntomas distintos de la ptosis y la disfagia, como la disartrofonía, la debilidad proximal y la debilidad facial (Van der Sluijs y cols., 2013). Aparentemente no hay selectividad entre los músculos periféricos, sin embargo, en algunos estudios realizados el deltoides es uno de los músculos que presento cambios distróficos prominentes. En los músculos somáticos, no hay evidencia de un defecto neurogénico; no se han evidenciado fibras pequeñas angulares, agrupaciones de este tipo de fibras o atrofia (Little y cols., 1982).

### **3.6.4 Afección neurológica en la DMOF.**

La DMOF se considera como un trastorno miopático primario y hay poca evidencia morfológica de que la etiología sea neurogénica, sin embargo, en algunos casos el sistema nervioso periférico (SNP) parece verse afectado (Probst y cols., 1982).

En estudios post-mortem, realizado a pacientes con DMOF, los principales hallazgos en los nervios oculomotores consistieron en una mayor proporción de fibras mielinizadas de tamaño pequeño y mediano, así como en un número de fibras grandes y un recuento normal de fibras en el segmento proximal, mientras que se encontró una marcada pérdida de fibras mielinizadas del nervio endomisial distal.

Esto sugiere la presencia de una atrofia axonal (Probst y cols., 1982). Otros nervios craneales que inervan los músculos extraoculares inertes, laringe o lengua aparentan verse afectados de manera similar en vista de la densidad normal de fibras que presentan en su porción proximal, y la pérdida de axones en sus ramas distales. Una pérdida distal de fibras mielinizadas, en su mayoría más largas, son evidentes en el nervio sural y probablemente que se correlacionan con la disminución de la velocidad de conducción observada (Probst y cols., 1982). En un estudio realizado, se reportó a una familia, en la que se estudiaron 7 miembros, 3 de estos individuos se sometieron a biopsia muscular. Uno de estos casos presentaba un grave agotamiento de las fibras mielinizadas en ramas nerviosas endomisiales de músculos extraoculares, faríngeos y linguales que apuntaban a cambios neurogénicos en estos músculos y sugería afección nerviosa. De acuerdo con estos hallazgos pioneros, otros informes más recientes mostraron alteraciones del SNP, en miembros de una familia con varios afectados con DMOF. También se ha notificado la existencia de una neuropatía sensitivo-motora axonal concomitante en pacientes con DMOF, en estudios de electrofisiología (Müller y cols., 2001). En un estudio, se describió un caso esporádico de distrofia muscular oculofaríngea ocurrido en una mujer de 74 años, en los estudios de laboratorio se evidenciaron altos niveles de IgA e IgG séricos, en los estudios de gabinete se observó afectación del músculo liso del esófago. La electromiografía de varios músculos de las extremidades mostró un patrón miopático con ondas polifásicas gigantes de unidades motoras, lo que sugiere una denervación superpuesta. Se realizó biopsia muscular a la paciente, en la cual se observaron características atróficas, asociadas con cambios neurogénicos, incluyendo fibras anguladas atróficas (Linoli y cols., 1991). Algunos estudios, han reportado el involucro del SNC (Baker y cols., 2007).

Sin embargo, sigue sin estar claro si la neuropatía está relacionada causalmente con la DMOF, si se trata de un trastorno coincidente en pacientes con DMOF, o simplemente un proceso de envejecimiento. Recientemente, han surgido más pruebas que sugieren una participación neurológica en la DMOF. Boukriche y cols., informaron del caso de un paciente con DMOF que desarrolló una neuropatía axonal crónica grave.

Se observaron inclusiones intranucleares similares en secciones cerebrales post-mortem de un paciente con DMOF. Estos resultados indican que PABPN1 mutante, presumiblemente a través de los efectos tóxicos de su tracto poli(A), puede conducir a la formación de inclusiones y neurodegeneración tanto en el ratón como en el humano (Baker y cols., 2007).

### **3.7 Correlación genotipo-fenotipo**

En la DMOF autosómica dominante, el tramo de 10 alaninas en el extremo N-terminal de PABPN1 se amplía de 12 a 17 alaninas. Mientras que un pequeño porcentaje de la población lleva un polimorfismo del repetido GCG, de 7 alaninas. Los individuos homocigotos para el alelo con una expansión del repetido CGC de 7 alaninas, presentan una rara forma de DMOF con herencia autosómica recesiva. Los pacientes que son heterocigotos compuestos para un alelo con el repetido CGC correspondiente a 7 alaninas y una expansión de 9 alaninas desarrollan fenotipos de enfermedad más graves que los pacientes que tienen una sola expansión de 9 alaninas. Estas observaciones sugieren que el polimorfismo GCG correspondiente a una expansión de 7 alaninas puede actuar como un modificador de la DMOF autosómica dominante (Baker y cols., 2007).

### **3.8Dianóstico.**

#### **3.8.1 Clínico.**

**Los siguientes tres criterios son necesarios para el diagnóstico de DMOF autosómica dominante (Trollet y cols. 2001):**

- Historia familiar positiva con antecedente de dos o más generaciones.
- La presencia de ptosis: se defina como la separación vertical de la fisura palpebral que mide menos 8 mm en reposo. O el antecedente de cirugía correctiva previa para la ptosis.
- La presencia de disfagia, definida como un tiempo de deglución mayor de siete segundos cuando se beben 80 ml de agua helada (Brais y cols., 1998). Un estudio de deglución videoendoscópico (VESS) y un estudio de deglución videofluoroscópico (VFSS) son esenciales para documentar la disfunción de los músculos faríngeos y el esfínter esofágico superior (EES).

#### **Estudios de Laboratorio.**

Las pruebas de laboratorio no son específicas.

La CPK, puede estar ligeramente elevada o normal (Rüegg y cols., 2005).

En algunos estudios, se ha señalado el incremento de IgA, sin embargo, este no se debe a un mecanismo autoinmune de la DMOOF, si no es reflejo de las infecciones recurrentes secundarias, a la disfagia progresiva (Müller y cols., 2001).

### **Estudios de neurofisiología.**

La electromiografía (EMG) generalmente se realiza en los músculos proximales (deltoides, recto femoral, tibial anterior) y distales (músculo extensor de los dedos corto) de las extremidades. Aunque clínicamente es más evidente, los músculos extraoculares no son fáciles de analizar porque tienen unidades motoras muy pequeñas que pueden generar potenciales de acción de corta duración y dificultar la interpretación de los resultados de la EMG. La mayoría de los cambios registrados en el músculo proximal de la extremidad son miopáticos con un potencial de unidad motora polifásica de amplitud pequeña y de corta duración. Sin embargo, se han observado potenciales de unidades motoras polifásicas de alta amplitud y larga duración que sugieren un componente neurogénico adicional (Rüegg y cols., 2005). La EMG de fibra muscular única arrojó resultados equívocos porque se han registrado pares de nerviosismo normales y anormales (Bouchard y cols., 1997); por lo tanto, la utilidad de esta prueba queda por determinar.

Por electroneurografía (ENG), la estimulación supramaximal repetitiva de los nervios periféricos individuales debe ser normal en pacientes con DMOF, excluyendo así la presencia de un trastorno de transmisión neuromuscular como la miastenia gravis (MG), el botulismo y el síndrome miasténico de Lambert-Eaton (Rüegg y cols., 2005). Se pueden observar hallazgos neuropáticos leves, pero se considera que están relacionados con la edad avanzada o la enfermedad concomitante en la mayoría de los casos.

En casos clínicamente obvios de DMOF, los estudios de electromiografía no son obligatorios, pero pueden ser útiles para corroborar el diagnóstico y servir como un parámetro objetivo de la enfermedad (Rüegg y cols., 2005).

### **Estudios para la deglución.**

Las alteraciones en la deglución radiológicamente documentadas y la videoendoscopía son herramientas importantes para evaluar la gravedad de la disfagia en el curso de la enfermedad (Young y cols., 1997). En estos estudios, la movilidad palatina se reduce y el reflejo nauseoso puede verse afectado, por lo que los depósitos de saliva tienden a acumularse en la nasofaringe, lo que conduce a la aspiración traqueobronquial. Estudios manométricos y radiológicos adicionales de la motilidad faríngea y esofágica muestran contracciones faríngeas débiles, prolongadas y repetitivas, pero la contracción del esfínter esofágico superior es normal. Sin embargo, la relajación del esfínter en sí es retrasada e incompleta debido a la debilidad de los músculos hipofaríngeo. La dismotilidad significativa de todo el esófago conduce a un transporte no propulsivo o incluso retrógrado, lo que sugiere una importante contribución de los músculos lisos esofágicos a la disfagia de los pacientes con DMOF (Timony y cols., 1996).

Para concluir, la incapacidad de la musculatura faríngea para generar suficiente presión puede explicar el mecanismo de la disfagia en pacientes con DMOF (Rüegg y cols., 2005).

### **Histopatología.**

La biopsia muscular puede mostrar cambios particulares, pero no específicos:

1) Fibras anguladas pequeñas que pueden representar un proceso de denervación concomitante relacionado con el envejecimiento, y 2) vacuolas con bordes dentro de las fibras musculares que probablemente derivan de un proceso autofágico (se observan vacuolas similares en la miositis por cuerpos de inclusión).

La microscopía electrónica revela inclusiones túbulo-filamentosas de aproximadamente 8.5 nm de diámetro, dentro de los núcleos de fibras musculares que representan las inclusiones intranucleares, y parecen ser el signo diagnóstico más específico de la DMOF, excepto para las pruebas genéticas; sin embargo, estas inclusiones tienden a pasarse por alto fácilmente (Tomé y cols., 1980).

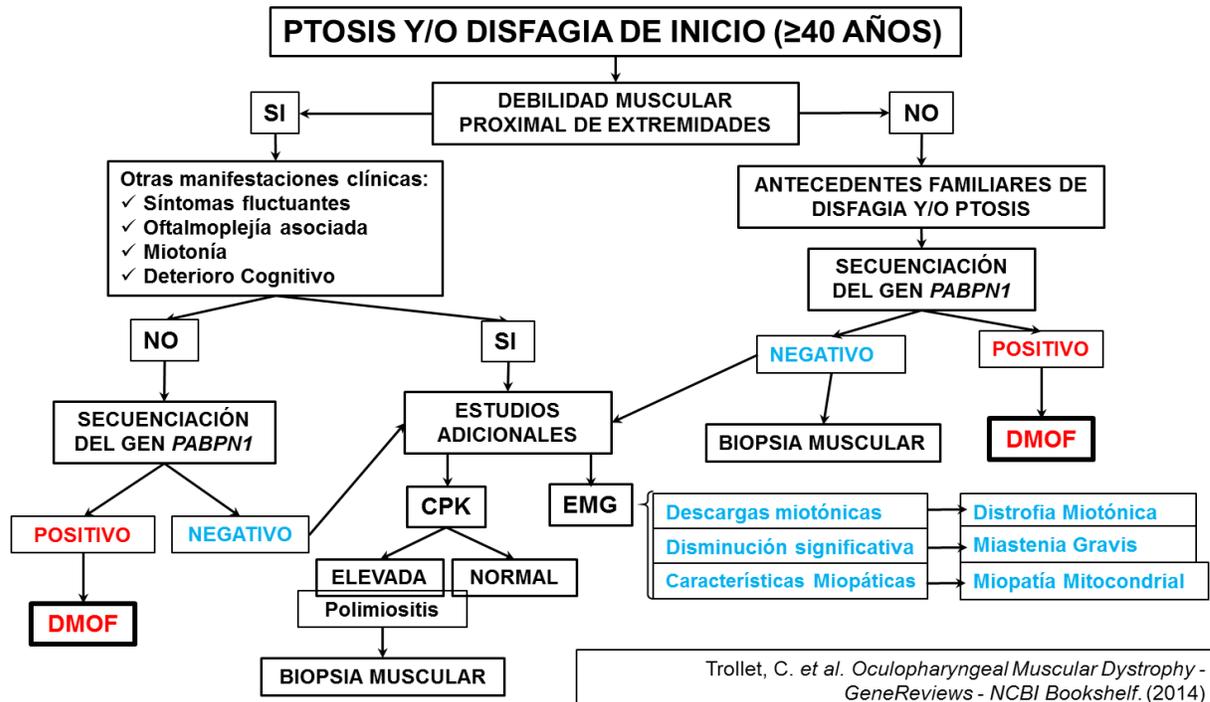
Estas inclusiones consisten en PABPN1 con la variante patogénica, que no es degradable por la maquinaria del proteasoma (Abu-Baker y cols., 2003).

Otros cambios histológicos no son específicos y comunes a muchas distrofias musculares (pérdida de fibras musculares, variación anormal en el tamaño de la fibra, aumento en la cantidad de núcleos, tejido conectivo fibroso intersticial expandido y grasa). Aunque probablemente todos los músculos esqueléticos están afectados, los cambios histológicos fueron más pronunciados en los músculos extraoculares, linguales, faríngeos y diafragmáticos en los hallazgos de la autopsia (Tomé y cols., 1994).

Cuando la historia clínica, la historia familiar y las pruebas genéticas son compatibles con DMOF, la biopsia muscular ya no está indicada (Rüegg y cols., 2005).

### 3.8.2 Molecular.

Figura 12. Algoritmo diagnóstico de DMOF



Trollet y cols. (2001).

### **3.9 Diagnóstico diferencial.**

**3.9.1 Miastenia gravis.** Es una enfermedad autoinmune causada por anticuerpos contra el receptor de acetilcolina (AChR), la cinasa muscular específica (MuSK) u otras proteínas relacionadas con AChR en la membrana muscular postsináptica. La debilidad muscular localizada o general es el síntoma predominante y es inducida por los anticuerpos. Los pacientes se agrupan de acuerdo con la presencia de anticuerpos, síntomas, edad de inicio y patología del timo (Gilhus y cols., 2016).

**3.9.2 Oftalmoplejía externa progresiva.** La Oftalmoplejía crónica progresiva (CPEO) es un síndrome clínico definido dentro del espectro de las enfermedades mitocondriales. Se caracteriza por ptosis palpebral y oftalmoparesia bilateral, pudiendo ser asimétrica. Usualmente se presenta entre la tercera a cuarta década de la vida. Existen formas de presentación temprana y formas de inicio tardío (60 años). Pueden presentar distinto grado de debilidad muscular proximal y orofaríngea con consiguiente disfagia. En las formas esporádicas de CPEO, causadas por grandes reordenamientos es menos frecuente el compromiso cardíaco típico del síndrome de KeRNAs Sayre. Las formas mendelianas de CPEO causadas por mutaciones en POLG  $\gamma$  habitualmente se manifiestan como enfermedades multisistémicas, donde la combinación de síntomas puede incluir parkinsonismo atípico, distonía, neuropatía sensitivomotora axonal o desmielinizante, ganglionopatía, entre otros (Wiwatwongwana y cols., 2013).

**3.9.3 Esclerosis lateral amiotrófica.** Es un trastorno neurodegenerativo de las vías motoras. La mayoría de los casos de ELA son esporádicos, pero las formas familiares de la enfermedad (FALS) constituyen el 10% de los casos. La pérdida de las neuronas motoras inferiores, que se extienden desde la médula espinal hasta los músculos, conduce a debilidad muscular, atrofia, calambres y fasciculaciones. Estas características de las neuronas motoras inferiores contribuyen a la mortalidad más que las características causadas por la pérdida de las neuronas motoras superiores en el cerebro, que incluyen espasticidad, torpeza, reflejos rápidos y limitaciones funcionales. Ahora se aprecia que los sistemas extramotor también están involucrados en ELA, aunque en grado variable. La patogénesis no se comprende completamente, pero los defectos del procesamiento de RNA y la eliminación de proteínas pueden ser fundamentales. Las expansiones repetidas en el gen del marco de lectura abierto del cromosoma 9 72 (C9orf72) son la causa genética más común conocida de ELA y se observan en aproximadamente el 40% de los pacientes con antecedentes familiares y aproximadamente el 10% de los pacientes sin antecedentes (Oskarsson B. y cols., 2018).

### **3.1.1 Asesoramiento genético**

La DMOF, tiene un patrón de herencia autosómico dominante y autosómico recesivo. A continuación, describiremos el patrón de herencia autosómico dominante.

## **Análisis molecular a los familiares.**

### **Padres del probando.**

La mayoría de los individuos diagnosticados con DMOF tienen un padre afectado.

Nota: en casos raros, en un probando homocigoto, ambos padres se verán afectados.

Un probando con DMOF, puede tener el trastorno como resultado de una variante patogénica de novo. Se desconoce la proporción de casos causados por una variante patogénica de novo, pero parece ser de baja frecuencia. Las recomendaciones para la evaluación de los padres de un paciente con una variante patogénica aparente de novo, incluyen la evaluación clínica y / o las pruebas genéticas moleculares.

Nota: Aunque la mayoría de las personas diagnosticadas con DMOF, tienen un padre afectado, los antecedentes familiares pueden parecer negativos, debido a la falta de reconocimiento del trastorno en los miembros de la familia, la muerte temprana del padre antes del inicio de los síntomas o el inicio tardío de la enfermedad en el padre afectado (Trollet y cols., 2001).

### **Hermanos de un probando.**

El riesgo para los hermanos del probando depende del estado de los padres.

Si un padre del probando, tiene un alelo con la expansión anormal del repetido (GCN), el riesgo para los hermanos de heredar el alelo con la expansión anormal es del 50%.

### **Hijos de un probando.**

Heterocigotos. Cada hijo de un individuo heterocigoto para un alelo con la expansión del repetido anormal (GCN) 12-17, tiene un 50% de posibilidades de heredar el alelo con la expansión.

Homocigotos: se han descrito en algunos individuos (franco-canadienses y miembros de la población endogámica de judíos de Bukhara que viven en Israel (Blumen y cols., 1999) que son homocigotos para los alelos expandidos (GCN) 13. Todos los descendientes de tal individuo son heterocigotos para el alelo expandido.

### **Otros miembros de la familia del probando.**

El riesgo para otros miembros de la familia depende del estado genético de los padres del candidato. Si un padre se ve afectado, los familiares del candidato están en riesgo (Trollet y cols., 2001).

### **Diagnóstico preimplantacional.**

Una vez que la (s) variante (s) patógena (s) se han identificado en un miembro de la familia afectado, es posible realizar pruebas prenatales para detectar un embarazo con mayor riesgo y diagnóstico genético preimplantacional para DMOF (Trollet y cols., 2001).

### **3.1.2 Seguimiento.**

#### **Ptosis.**

La blefaroplastía es el tratamiento quirúrgico recomendado en los pacientes con DMOF.

#### **Disfagia.**

Aunque no se han realizado ensayos controlados (Hill y cols., 2004), se debe considerar la intervención quirúrgica para la disfagia cuando la disfagia sintomática se acompaña de una marcada pérdida de peso, asfixia casi mortal y / o neumonía recurrente. Schneider y cols., informaron sobre un tratamiento exitoso de la toxina botulínica tipo A (BoNT / A) en pacientes con disfagia de diversas etiologías, distintas de las miopatías. Se describió el caso de una señora de 68 años de edad, con disfagia y ptosis, antecedentes heredofamiliares de 3 generaciones, con varios miembros afectados con disfagia progresiva y ptosis. Rechazo los métodos quirúrgicos y opto por el tratamiento con toxina. Al cabo de 48 horas se observó una mejoría significativa de su capacidad para tragar. Los síntomas permanecieron por 4 meses (Hill y cols., 2004).

#### **Alteraciones cardíacas en pacientes con DMOF.**

Algunas series han reportado, que pacientes con DMOF, pueden presentar cardiomiopatía y defectos de la conducción cardíaca, por lo que debe realizarse electrocardiografía y ecocardiografía (Sripathi, y cols., 2016).

### **3.1.3 Pronóstico.**

Un pequeño número de pacientes usara silla de ruedas, alrededor de los 60 años de edad, mientras que otro porcentaje de pacientes, presentara debilidad muscular grave, hacia los 80 años de edad (Van der Sluijs y cols., 2003).

## **4.0 Planteamiento del problema y justificación.**

Las distrofias musculares por expansión de repetidos son entidades que pueden sobrelaparse con otros tipos de distrofias, de distinta etiología, por lo que es importante su correcta identificación. La DM1 es una entidad neuromuscular, multisistémica, que requiere vigilancia y seguimiento de las posibles complicaciones, especialmente cardíacas y respiratorias, debido al aumento de morbilidad que representan por ello la importancia de su estudio. Las complicaciones en los pacientes pueden ser graves, principalmente por las alteraciones en la deglución, e incluso algunos pacientes llegan a requerir el uso de silla de ruedas por la debilidad muscular, sin embargo, el diagnóstico en estos pacientes puede demorarse por la edad de presentación de los síntomas y la historia natural de la enfermedad. Ambas entidades son un motivo de consulta frecuente en nuestra práctica de genética. La detección del número anormal de repetidos, en individuos que reúnen criterios para el diagnóstico clínico de distrofia miotónica tipo 1 y distrofia muscular oculofaríngea, permite confirmar o descartar el diagnóstico de estas entidades, en el caso de los individuos con resultado positivo, se puede extender el estudio a sus familiares de primer grado, aun encontrándose asintomáticos.

La confirmación molecular del diagnóstico de las distrofias por expansión de repetidos, es importante dado que se debe incluir a los pacientes y a sus familiares, en un programa de seguimiento multidisciplinario, con el fin de identificar algunas otras alteraciones en distintos órganos y sistemas, instaurar tratamiento sintomático dependiendo el sistema involucrado, prevenir las posibles complicaciones, y brindar un asesoramiento genético oportuno. En nuestro instituto se realiza el estudio molecular para la detección de repetidos en DMOF. En el caso de la DM1, contamos con el apoyo del Instituto Nacional de Rehabilitación, en donde se realiza la técnica molecular pertinente. El diagnóstico molecular permite establecer una relación genotipo fenotipo. De ahí la importancia de establecer las manifestaciones clínicas en pacientes con DM1 y DMOF, así como una posible correlación genotipo-fenotipo en la DMOF.

## **5.0 Objetivos.**

### **5.1 Objetivo general.**

Describir las manifestaciones clínicas en una muestra de pacientes con DM1 y DMOF con diagnóstico clínico y molecular y establecer en el caso de la DMOF una posible correlación genotipo-fenotipo.

## **5.2 Objetivos secundarios.**

- 1) Determinar la frecuencia de las manifestaciones clínicas en pacientes con diagnóstico de DM1 y DMOF.
- 2) Identificar el síntoma inicial que se presenta en pacientes con DM1 y DMOF.
- 3) Conocer la edad promedio del diagnóstico de estas entidades por expansión de repetidos.
- 4) Describir si existen diferencias en las manifestaciones clínicas en las enfermedades seleccionadas por sexo.
- 5) En el caso de la DMOF, establecer el número de repetidos más frecuente en nuestros pacientes para establecer una posible correlación genotipo-fenotipo

## **6.0 Material y métodos.**

### **6.1 Diseño general.**

**Estudio:** descriptivo, transversal y retrolectivo.

**Población de estudio:** pacientes de la consulta externa de Genética del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán”, con diagnóstico clínico y molecular de DM1 y DMOF. El periodo de estudio comprendió de enero de 2008 a junio de 2019.

**Tamaño de muestra:**

Muestreo por conveniencia. Todos aquellos casos identificados con diagnóstico clínico de DM1 y DMOF captados en el periodo de enero de 2008 a junio de 2019.

**6.2 Criterios de selección.****6.2.1 Criterios de inclusión.**

- Individuos con diagnóstico de clínico de DM1 y DMOF, que acudieron al Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” en el periodo señalado
- Pacientes con estudio molecular positivo de DM1 cuyo resultado presentó un número de repetidos anormales (>100).
- Pacientes con diagnóstico molecular positivo de DMOF, cuyo resultado presentó un número de repetidos mayor a 10.
- Pacientes que continúan acudiendo al INCMNSZ a seguimiento
- Familiares de primer o segundo grado de pacientes que cumplan con los criterios anteriores y que acudieron a valoración por parte del Departamento de Genética

**6.2.2 Criterios de exclusión.**

- Familiares de primer o segundo grado con diagnóstico clínico y molecular de DM1 o DMOF sin registro del instituto.

## **6.3 Metodología.**

### **6.3.1 Reclutamiento de pacientes.**

Se revisaron todos los expedientes clínicos de 2008 a 2019, de pacientes con diagnóstico de distrofias musculares, utilizando la codificación del CIE 10. Los diagnósticos de búsqueda fueron: distrofias musculares (G71.00), distrofia miotónica tipo 1 (G71.11) y distrofia muscular oculofaríngea (G71.09).

### **6.3.2 Estructura de la base de datos.**

Con la información recabada se realizó una base de datos de los pacientes con estudio clínico y molecular de DMOF y DM1. Se comparó con la base de datos interna del departamento de Genética de los casos estudiados de Distrofia Miotónica tipo 1 y la base de datos del laboratorio de Biología molecular de los pacientes con diagnóstico positivo de DMOF. Las variables analizadas incluyeron: sexo, fecha de nacimiento, lugar de origen, lugar de residencia, edad actual, edad de inicio de los síntomas, manifestaciones clínicas, exploración física, estudios de laboratorio, estudios de gabinete, estudios de electrofisiología y estudio molecular positivo.

### **6.3.3 Procedimiento de laboratorio y técnicas en los casos con DMOF.**

#### **Toma de muestra sanguínea.**

Se extrajo un volumen de 10 mL de sangre en tubos vacutainer con EDTA. Después de su obtención, en un lapso no mayor a 1 hora se procedió a separar las células mononucleares por gradiente con ficoll, se preservaron en solución de RNA later (Ambion) y almacenaron a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta su uso.

#### **Extracción de ADN de sangre periférica.**

Se utilizaron Kits comerciales (QuiAmp DNA, QIAGEN), se determinó la concentración de cada muestra y su pureza de acuerdo a estándares en el equipo Nanodrop, también se evaluó la calidad por electroforésis en gel de agarosa, el ADN se mantuvo a  $-70^{\circ}\text{C}$  hasta su uso.

#### **Reacción de PCR y secuenciación.**

Se analizó mediante Reacción en Cadena de la Polimerasa-Metilación Específica el patrón de impronta de la región promotor/exón1 del gen PABPN1 utilizando los siguientes oligonucleótidos específicos:

**PABPN1-F 5'CGC AGT GCC CCG CCT TAGA 3'**

**PABPN1-R 5'ACA AGA TGG CGC CGC CGC CCC GGC 3'**

Posteriormente para determinar el tamaño del repetido GCN se realizó secuenciación bidireccional directa por electroforesis capilar en el analizador genético automatizado 3500 de Applied Biosystem.

### **Identificación de mutaciones y análisis.**

Se analizaron los electroferogramas de secuenciación y se consultaron las bases de mutaciones conocidas. En el caso de mutaciones nuevas utilizamos programas en línea disponibles para determinar el efecto biológico funcional de la mutación en la proteína codificada.

### **6.3.4 Análisis estadístico.**

Para ambos grupos de pacientes se empleó estadística descriptiva. Se obtuvieron los valores de la media, valor mínimo y máximo, para las variables numéricas. Las variables dicotómicas se presentaron como frecuencias relativas. Para identificar posible diferencias estadísticamente significativas entre varones y mujeres se empleó la prueba F de student o la prueba de chi.cuadrada de Pearson.

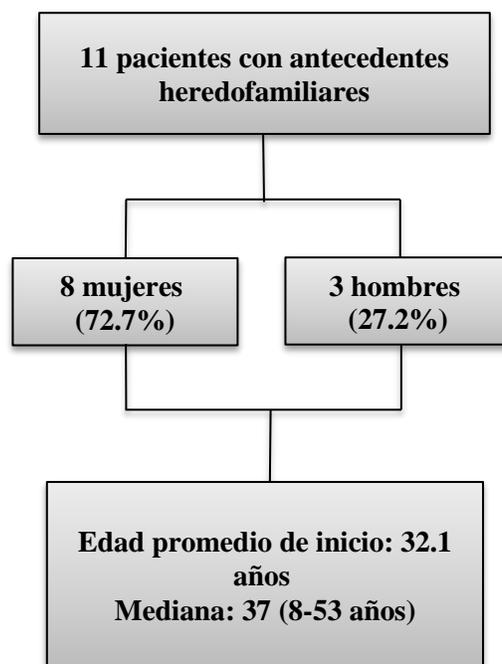
## **7.0 Resultados.**

### **7.1 Descripción de la muestra.**

Se analizaron un total de 113 expedientes con diagnóstico de distrofia muscular, de los cuales 11 cumplieron con los criterios de inclusión para DM1 y 13 para DMOF. En la figura 13 se presentan las principales características de la población estudiada de pacientes con DM1. El 100% de los casos índice presentó antecedentes heredofamiliares (11/11). Cuatro de ellos tenían parientes de primer grado únicamente (padres, hermanos o hijos), con diagnóstico clínico o diagnóstico de DM1 confirmado molecularmente.

Seis pacientes tenían familiares de primer y segundo grado con probable diagnóstico clínico o diagnóstico de DMT1, confirmado molecularmente. Seis pacientes tenían familiares de primer y segundo grado con diagnóstico clínico de DM1 confirmado molecularmente. Un paciente solo tenía familiares de segundo grado con diagnóstico clínico de DM1. La proporción de mujeres por cada hombre fue de 2.6: 1.0. La edad promedio de inicio de los síntomas de la primera manifestación clínica fue a los 32.1 años, la mediana fue de 37 años, la edad mínima fue a los 8 años y la edad máxima a los 53 años.

**Figura 13. Características generales de la población estudiada**



### **Manifestaciones clínicas.**

En la tabla 4 se representa la primera manifestación clínica, con la que iniciaron los pacientes, la mediana de edad de presentación y la frecuencia de cada una de ellas. La edad promedio de los pacientes fue de 36.3 años, La manifestación clínica que se refirió con mayor frecuencia fue la debilidad muscular (27.2%). El fenómeno miotónico se presentó en 2 de nuestros pacientes (18.1%) como primera manifestación, con una mediana edad de 28 años. La debilidad distal en miembros torácicos tuvo la misma frecuencia (18.1%) que el fenómeno miotónico. La ptosis, las mialgias y las alteraciones gastrointestinales, en este caso diarrea, se presentaron solo en un paciente y tuvieron una frecuencia menor al 10%.

**Tabla 4. Frecuencia y edad de presentación de la primera manifestación en pacientes con DM1 del INCMNSZ.**

<b>Manifestación clínica</b>	<b>Edad</b>		<b>Frecuencia</b>
	<b>promedio de presentación</b>	<b>n</b>	
Debilidad muscular	36.3	3	27.20%
Fenómeno miotónico	28	2	18.10%
Debilidad distal en MT	38	2	18.10%
Ptosis	---	1	9.09%
Mialgias	---	1	9.09%
Diarrea	---	1	9.09%

En la tabla 5. Se observan las principales manifestaciones clínicas, el número de pacientes que presentaron cada una de ellas y la frecuencia correspondiente. La manifestación clínica predominante, fue la debilidad muscular en todos los pacientes. En segundo lugar, se presentó el fenómeno miotónico en 10/11 (90.9%). Las alteraciones endocrinológicas se evidenciaron por estudios de laboratorio y valoración por parte de endocrinología en 8/11 (72.7%). Las alteraciones gastrointestinales tuvieron una frecuencia del 54.5%, mientras que las cardíacas del 45.4%. Las alteraciones psiquiátricas, fueron confirmadas en 36.3% de los pacientes, por parte del servicio de psiquiatría. Las mialgias tuvieron una frecuencia del 27.7%. Las cataratas se documentaron en el 18.1% de los casos.

**Tabla 5. Manifestaciones clínicas más frecuentes en los pacientes del INCMNSZ con DM1.**

<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>n</b>	<b>Frecuencia</b>
Debilidad muscular	11	100%
Fenómeno miotónico	10	90.90%
Alteraciones endócrinas	8	72.72%
Alteraciones gastrointestinales	6	54.54%
Alteraciones cardíacas	5	45.40%
Alteraciones psiquiátricas	4	36.36%
Mialgias	3	27.27%
Cataratas	2	18.18%
Infertilidad	2	18.18%

En 8/8 mujeres y en 3/3 varones, el síntoma más frecuente fue la debilidad muscular (Tabla 6). El fenómeno miotónico se presentó en 87.5% de las mujeres y en el 100% de los varones. Las alteraciones endocrinológicas fue el dato más consistente en varones (100%). En las mujeres se evidenció en el 62.5%. Las alteraciones gastrointestinales tuvieron mayor frecuencia en los varones (66.6%), mientras que las alteraciones cardíacas fueron más frecuentes en mujeres (50%). Las mialgias (no se presentan en la tabla) solo fueron referidas por las mujeres. La edad promedio de los síntomas fue de 33.8 en mujeres y 38 años en los varones.

**Tabla 6. Manifestaciones clínicas por sexo.**

Manifestaciones clínicas	Varones (3)		Mujeres(8)		Total (11)	
	n	%	n	%	n	%
Debilidad muscular	3	100.00	8	100.00	11	100.00
Fenómeno miotónico referido	3	100.00	7	87.50	10	90.90
Catarata	0	0.00	2	25.00	2	18.18
Alteraciones cardíacas	1	33.33	4	50.00	5	45.40
Alteraciones gastrointestinales	2	66.67	4	50.00	6	54.54
Alteraciones endocrinológicas	3	100.00	5	62.50	8	72.72

Con base a los resultados previos, realizamos la asociación de las principales manifestaciones reportadas en los pacientes con DM1. Catalogamos a cada uno de nuestros pacientes por sexo, de acuerdo, a las manifestaciones que presentaban en conjunto. (Tabla 7).

La asociación de la debilidad muscular, el fenómeno miotónico, las alteraciones, gastrointestinales y alteraciones endocrinológicas se presentaron en 2 mujeres (12.5%) y en un varón (33.3%). La asociación de estas manifestaciones fue una de las más frecuentes (18.1%). La debilidad muscular, acompañada del fenómeno miotónico las alteraciones cardíacas y endocrinológicas, se observaron 2 mujeres (12.5%) y un varón (33.3%). Se presentó con la misma frecuencia que la asociación de manifestaciones mencionada previamente (18.1%). Un varón manifestó debilidad muscular, asociada a alteraciones cardíacas y alteraciones endocrinológicas, sin embargo, en la exploración física y en los estudios de electrofisiología no se evidenció fenómeno miotónico. Solo una paciente presentó la asociación de 2 manifestaciones: debilidad muscular y fenómeno miotónico.

**Tabla 7. Asociación de 2 o más síntomas en pacientes con DM1, por sexo del INCMNSZ.**

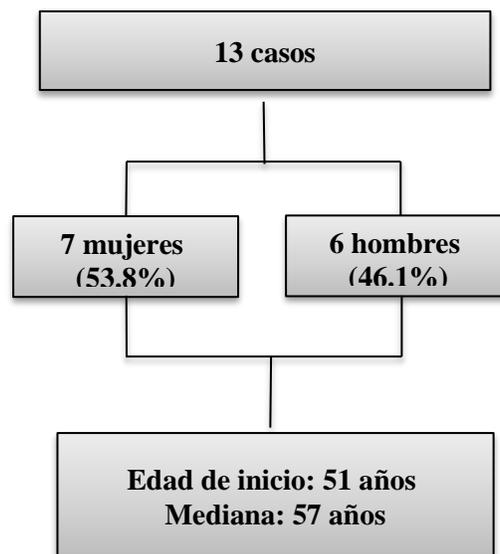
Descripción	Varones		Mujeres		Total	
	n	%	n	%	n	%
Debilidad muscular + Fenómeno miotónico + Catarata + Alteraciones cardíacas + Alteraciones gastrointestinales + Alteraciones endocrinológicas	0	0.00	1	12.50	1	9.09
Debilidad muscular + Fenómeno miotónico + Catarata + Alteraciones gastrointestinales + Alteraciones endocrinológicas	0	0.00	1	12.50	1	9.09
Debilidad muscular + Fenómeno miotónico + Alteraciones gastrointestinales + Alteraciones endocrinológicas	1	33.33	1	12.50	2	18.18
Debilidad muscular + Fenómeno miotónico + Alteraciones cardíacas + Alteraciones gastrointestinales	0	0.00	1	12.50	1	9.09
Debilidad muscular + Fenómeno mitónico + Alteraciones cardíacas + Alteraciones endocrinológicas	1	33.33	1	12.50	2	18.18
Debilidad muscular + Fenómeno miotónico + Alteraciones gastrointestinales	0	0.00	1	12.50	1	9.09
Debilidad muscular + Fenómeno miotónico + Alteraciones endocrinológicas	0	0.00	1	12.50	1	9.09
Debilidad muscular + Alteraciones cardíacas + Alteraciones endocrinológicas	1	33.33	0	0.00	1	9.09
Debilidad muscular + Fenómeno miotónico	0	0.00	1	12.50	1	9.09
<b>TOTAL</b>	<b>3</b>	<b>100.00</b>	<b>8</b>	<b>100.00</b>	<b>11</b>	<b>100.00</b>

## **Distrofia muscular orofaríngea.**

### **Descripción del a muestra.**

El 11.5% de todos los expedientes analizados con diagnóstico de distrofias musculares, correspondía a los pacientes con diagnóstico de DMOF. Se obtuvieron registros institucionales de 13 casos con diagnóstico clínico y molecular de DMOF, para la descripción, evaluación de las manifestaciones clínicas y el número de repetidos. La proporción de mujeres afectadas por cada varón fue de 1.1:1. De los 13 casos ocho eran mujeres (53.3%) y 7 hombres (46.6%), la edad promedio de inicio fue a los 51 años, la mediana fue de 57 años, la edad mínima fue a los 38 años y la máxima a los 61 años. De acuerdo, con el análisis de las genealogías, 9 casos tenían antecedentes heredofamiliares (69.2%) y 4 casos (30.7%) no tenían antecedentes heredofamiliares (Figura1).

**Figura 14. Características generales de la población estudiada**



### **Manifestaciones clínicas.**

La manifestación clínica más frecuente fue la ptosis palpebral, en los 13 pacientes (100%) (Tabla 8). En segundo lugar, se presentó la disfagia 11/13 (84.6%). La debilidad facial se manifestó con la misma frecuencia 11/13 (84.6%). En cuarto lugar, la debilidad proximal en miembros superiores, se constató en 4/13 (30.7%). En quinto lugar, de frecuencia se encuentra la debilidad proximal en miembros inferiores 2/13 (15.3%). La disfonía presentó la misma frecuencia 2 (15.3%). Ninguno de nuestros pacientes presento alteraciones en la marcha, que ameritaran el uso de silla de ruedas.

**Tabla 8. Principales manifestaciones clínicas en 13 casos con DMOF.**

<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Ptosis	13	100
Disfagia	11	84.6
Debilidad facial	11	84.6
Debilidad proximal en MS	4	30.7
Debilidad proximal en MI	2	15.3
Disfonía	2	15.3
Alteraciones en la marcha	0	0

La manifestación clínica más frecuente con la que iniciaron nuestros pacientes (Tabla 9.) con mayor frecuencia fue la ptosis palpebral, 8/13 (61.5%). La edad mediana de edad fue a los 54.2 años. La disfagia fue la segunda manifestación inicial en 3/13 (23.0%), con una edad media de edad de 52.3 años. La debilidad muscular fue la tercera manifestación inicial en 2/13 (15.3%), con una edad promedio de 39.5 años.

**Tabla 9. Manifestación clínica inicial en pacientes don**

**DMOF.**

<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Ptosis	8	61.5
Disfagia	3	23.0
Debilidad muscular	2	15.3

En la tabla 10 se muestra el patrón de progresión de manifestaciones clínicas en nuestros pacientes. El patrón más frecuente en nuestros pacientes fue la ptosis palpebral seguida de disfagia y con progresión a debilidad muscular en 4/13 (30.7%). El segundo patrón fue la disfagia, posteriormente se presentó la ptosis, y finalmente la debilidad muscular en 3/13 (23.0%). Con la misma frecuencia los pacientes cursaron con ptosis, seguido de disfagia y disfonía 3/15 (23.0%). El resto de los patrones se observó en menos del 10% de los pacientes. Solo uno de los casos curso con ptosis sin algún otro síntoma asociado.

**Tabla 10. Patrón de la progresión de las manifestaciones clínicas en pacientes con DMOF.**

<b>Patrón de la progresión de las manifestaciones clínicas</b>	<b>INCMNSZ (n=13)</b>	<b>%</b>	<b>M. Van der Sluijs y cols. (n=16)</b>	<b>%</b>
Ptosis y disfagia. Debilidad muscular en miembros	4	30.7	1	6
Disfagia. Ptosis. Debilidad muscular en miembros	3	23	3	19
Ptosis. Disfagia. Disfonía	3	23	---	---
Debilidad muscular en miembros. Ptosis. Disfagia	1	7.6	3	19
Debilidad muscular en miembros. Disfagia y ptosis	1	7.6	---	---
Debilidad muscular en miembros. Ptosis y disfagia	0	0	4	25
Ptosis debilidad muscular y disfagia	0	0	5	30

**Tabla 11. Frecuencia de manifestaciones clínicas en 13 casos de DMOF, comparado con diferentes estudios poblacionales.**

<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>INCMNSZ (n=13)</b>	<b>Nuevo México (n=49)</b>	<b>Israel (n=117)</b>	<b>Quebec (n=72)</b>	<b>Francia (n=29)</b>	<b>Uruguay (n=65)</b>	<b>Italia (n=18)</b>	<b>Alemania (n=16)</b>	<b>Países bajos (n=16)</b>	<b>RU (n=31)</b>
Ptosis	100.00%	92.00%	98.00%	100.00%	97.00%	91.00%	10.00	100.00%	100.00%	100.00%
Disfagia	84.60%	76.00%	71.00%	100.00%	69.00%	40.00%	67.00%	63.00%	100.00%	100.00%
Debilidad facial	84.60%	n.e	17.00%	43.00%	n.e	66.00%	11.00%	13.00%	81.00%	n.e
Debilidad proximal en MS	30.70%	65.00%	20.00%	38-71%	52.00%	34.00%	61.00%	56.00%	81.00%	n.e
Debilidad proximal en MI	15.30%	65.00%	20.00%	38/71	52.00%	34.00%	61.00%	56.00%	81.00%	n.e
Disartria	15.30%	41.00%	70.00%	67.00%	34.00%	n.e	n.e	25.00%	75.00%	n.e
Alteraciones en la marcha	0	35.00%	n.e	n.e	n.e	n.e	n.e	38.00%	n.e	n.e

MS: miembros superiores, MI: miembro inferior, RU: reino unido.

### Longitud del repetido GCN.

Se observaron dos tipos de expansión: 13 repetidos 11/ 13 (84.6%) y en 15 repetidos 2/ 13 (15.3%) El diagnóstico molecular se realizó en los 13 casos.

**Tabla 12. Longitud de repetidos GCN observadas en los pacientes del INCMNSZ comparado con otros estudios.**

Repetidos	INCMNSZ (n=15)	México IOCV (n=102)	Canadá (n=402)	España (n=34)	RU (n=31)	Estados Unidos (n=24)	Alemania (n=16)	Francia (=354)
GCN (11)	---	---	---	---	---	---	---	8
GCN (12)	---	---	1	---	24	---	6	12
GCN (13)	84.6	35	95	73	40	83	37	48
GCN (14)	---	---	1	15	36	4	37	15
GCN (15)	13.3	65	2	12	---	13	19	15
GCN (16)	---	---	1	---	---	---	---	1

IOCV: Instituto de oftalmología Conde de Valencia.

Comparando la frecuencia de las manifestaciones clínicas con el número de repetidos

(Tabla 12.) Se observó que los 11/13 con (GCN) 13, el 100% presentaron ptosis, 90.9%, 36.3% debilidad muscular en extremidades superiores, 18.1% debilidad en extremidades inferiores y con la misma frecuencia disfonía.

En 2/13 con (GCN) 15 en 100% cursaron con ptosis y 50% disfagia. No se evidenciaron el resto de manifestaciones clínicas.

**Tabla 13. Número de repetidos GCN en 13 pacientes con DMOF y manifestaciones clínicas**

Número de repetidos GCN (Pacientes)	Ptosis		Disfagia		Disfonía		Debilidad muscular en EI		Debilidad proximal en EI	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
13 (11)	11	100	10	90.91	2	18.18	4	36.36	2	18.18
15 (2)	2	100	1	50.00	0	0.00	0	0.00	0	0.00

## 8.0 Discusión.

Las distrofias musculares, son un amplio grupo de entidades clínica, etiológica y patológicamente distintas, pueden manifestarse a cualquier edad y tienen distintos patrones de herencia. En algunas de estas entidades la afección es multisistémica y las complicaciones pueden conllevar a incapacidad y/o la muerte temprana de los pacientes, por lo que es importante su diagnóstico oportuno. Anteriormente se realizaba biopsia como el estándar de oro para el diagnóstico de las distrofias musculares, sin embargo, esta técnica ha quedado en desuso, dado que es un método invasivo y los hallazgos pueden no ser específicos sin los medios adecuados (tinciones, inmunohistoquímica). Gracias a estudios que se han realizado por diversas especialidades, entre ellas genética, se ha logrado identificar las principales manifestaciones clínicas en los pacientes con distrofia así como la edad de presentación.

Las técnicas de biología molecular, han permitido confirmar el diagnóstico en estos pacientes con mayor precisión, con lo que se puede brindar un asesoramiento oportuno al paciente y a los familiares asintomáticos.

En nuestro estudio realizamos la evaluación de las principales manifestaciones clínicas, en pacientes con distrofias musculares por expansión de repetidos en el adulto, tratamos de establecer la edad de inicio e identificar la primera manifestación clínica con la que debutan nuestros pacientes. Proponemos incluir dentro del seguimiento estudios de imagen (RM de cráneo y extremidades) en el seguimiento, así como realizar tamizaje anual basado en estudios de laboratorio e imagen, acorde a los tipos de cáncer relacionados con DM1.

El estudio de las manifestaciones clínicas en la DM1 por sexo nos permitió confirmar que hay ciertas manifestaciones relacionadas al género. Las mialgias solo se presentaron en las mujeres y los varones exhibieron una mayor frecuencia de alteraciones endocrinológicas que las mujeres.

Realizamos una comparación de las manifestaciones clínicas en nuestros pacientes con lo reportado en la literatura (tabla 14). La manifestación clínica predominante (100%) fue la debilidad muscular, muy similar a lo reportado por Magaña y cols., 2011, cuya frecuencia observada fue del 88%, en contraste con las guías consenso publicadas por Gutiérrez y cols., 2019, en donde fue la manifestación clínica menos frecuente (45%).

Esto puede deberse a que los pacientes incluidos en las guías consenso con DM1, probablemente iniciaron con alguna otra manifestación clínica, que pudiera ser más evidente para el paciente como el fenómeno miotónico, (95%), que fue la manifestación clínica predominante observada en este estudio, además de que fueron revisados por varias especialidades, las cuales pudieron detectar algunas otras alteraciones con mayor frecuencia. Las complicaciones cardíacas y respiratorias (5 pacientes afectados) son la principal causa de mortalidad en DM1.

En nuestro estudio, el fenómeno mitónico (90.9%), fue la segunda manifestación más frecuente, similar a la frecuencia (90%) observada en el estudio de Magaña y cols., 2011 y en las Guías consenso, 2019 (95%). En las guías consenso de Gutiérrez y cols., las alteraciones endocrinológicas tuvieron una frecuencia de 70%. En nuestro estudio fue la tercera manifestación clínica en frecuencia (72.7%), similar a lo reportado. Cabe destacar que la mayoría de nuestros pacientes llevaron un seguimiento por parte de endocrinología previo a confirmar el diagnóstico de DM1, principalmente por intolerancia a los carbohidratos e hipercolesterolemia.

En cuanto a las manifestaciones gastrointestinales, en las guías consenso se observó una frecuencia del 55.0%, en nuestros pacientes se presentó con una frecuencia similar (54.5%). Una de nuestras pacientes inició con diarrea, el resto de los pacientes con alteraciones endocrinológicas también presentaron alteraciones en el hábito intestinal.

Las alteraciones cardíacas se evidenciaron con mayor frecuencia (45.4%) en los pacientes de nuestro estudio, comparado con el estudio de Magaña. y cols., 2011 cuya frecuencia fue de 30%. En las Guías consenso se observó una frecuencia de 30-75%. Tres de nuestros pacientes, al ser evaluados por el servicio de cardiología se evidenciaron alteraciones en el ritmo y la conducción que es una de las alteraciones cardíacas más frecuentes. La mayoría de nuestros pacientes recibieron valoración por parte de cardiología, los hallazgos principales fueron alteraciones del ritmo y la conducción cardíaca, seguido de insuficiencia cardíaca. Es importante que en los pacientes con sospecha clínica de DM1, sean valorados por parte de cardiología, incluso previo al estudio molecular, dado que es una de las principales causas de mortalidad.

Las mialgias se refirieron en 27.2%, de nuestros pacientes. Cabe destacar que en las Guías consenso fue el segundo síntoma más frecuente (90%). Las mialgias no es una de las manifestaciones clínicas más frecuentes en la DM1, suele ser más característica de la DM2, sin embargo, en algunos estudios se sugiere que secundario al fenómeno de calentamiento algunos pacientes pueden referir dolor.

Solamente dos de los pacientes tuvieron revisión oftalmológica y ambas tuvieron cataratas.

**Tabla 14. Comparación de las manifestaciones clínicas observadas en pacientes con DM1 y las reportadas en otros estudios**

	<b>INCMNSZ</b>	<b>*INR</b>	
<b>Manifestaciones clínicas</b>	<b>(n=11)</b>	<b>(n=50)</b>	<b>**Guías Consenso</b>
Debilidad muscular	100.00%	88.00%	45.00%
Miotonía	90.90%	90.00%	95.00%
Endócrinas	72.70%	---	70.00%
Gastrointestinales	54.50%	---	55.00%
Cardíacas	45.40%	32.00%	30-75%
Mialgias	27.20%	---	90.00%
Cataratas	18.10%	42.00%	50-60%

\*Magaña y cols. , México, 2011. \*\*Gutiérrez, Gutiérrez y cols., España, 2018.

Recientemente, el cáncer, se ha incluido en el amplio espectro de manifestaciones clínicas de la DM1. En nuestro estudio, un paciente, presento carcinoma basocelular y una paciente murió secundario a Ca de ovario. En un estudio realizado por Win y cols., se trató de estimar el riesgo de cáncer en pacientes con distrofia miotónica, sin embargo, no se encontró relación con Ca de ovario específicamente.

En este estudio se reportó, que los pacientes con DM1, tienen un alto riesgo para desarrollar Ca de tiroides, melanoma coroidal, Ca de próstata y de testículo, estos últimos, relacionados con las alteraciones endocrinas, principalmente la resistencia a la insulina. En otro estudio realizado por Alsaggaf y cols., en pacientes con DM1, “clásica”, presentaron alto riesgo para Ca de tiroides ( $p=.004$ ), útero ( $p=.009$ ) y melanoma cutáneo ( $p=.03$ ). El riesgo para Ca de ovario no fue estadísticamente significativo. Con base a lo revisado en la literatura, no se ha encontrado evidencia de la relación de Ca de ovario con DM1, por lo que no se contabilizó en nuestro estudio. Hasta el momento no se ha definido el mecanismo molecular, que explique el desarrollo de cáncer en los pacientes con DM1, sin embargo, podría ser apropiado realizar tamizaje a los pacientes, correspondiente a los tipos de cáncer que se han relacionado.

La infertilidad se documentó en 18.1% de nuestros pacientes. En un estudio publicado por Verpoest y cols., en el 2009, se correlacionó la infertilidad en una larga cohorte de pacientes con DM1 ( $n=78$ ) con DM1. Se dividió en dos grupos: el grupo A (54 parejas en donde la mujer estaba afectada y era infértil) y el grupo B (24 parejas, en donde el varón era el afectado), las frecuencias reportadas fueron de 43.4% en el grupo A, y 47.8% en el grupo B.

La frecuencia acumulada fue de 45.9%, mucho mayor a lo reportado en nuestro estudio.

Todos los pacientes con DM1 deben recibir asesoramiento por parte de nuestro servicio, en el cual se debe explicar todas las probables manifestaciones clínicas que pueden llegar a desarrollar, incluyendo la infertilidad, así como el concepto de fenómeno de anticipación que se ha descrito en esta entidad.

Deben ser referidos al servicio de endocrinología y biología de la reproducción para valoración, dado que algunos pacientes pueden encontrarse en edad productiva al momento del diagnóstico.

Posteriormente se realizó la comparación de la frecuencia de las manifestaciones clínicas por sexo. En 8/8 (100%) mujeres y en 3/3(100%) varones, el síntoma más frecuente fue la debilidad muscular.

El fenómeno miotónico se presentó en 7/8 (87.5%) mujeres y en 3/3 varones (100%) mayor a lo reportado en el estudio publicado por Dogan y cols., en donde se compararon dos registros, en DM-Scope y se constató que el 30% de las mujeres se evidenció miotonía, mientras que ese signo se presentó en el 44% de los varones.

Las alteraciones cardíacas se manifestaron en 50% de las mujeres y en 33.3% de los varones. En el estudio realizado por Dogan y cols., en el registro FDM-S, el 37% las mujeres y el 45% de los varones presentaron alteraciones cardíacas, mientras que en el DM-Scope estas se evidenciaron en 37.7% de las mujeres y en 44.4% de los varones. La frecuencia de las alteraciones cardíacas en nuestras pacientes, fue mayor que en las mujeres de los estudios mencionados.

Las mialgias solo fueron referidas por las mujeres de nuestro estudio (37.5%).

Las cataratas únicamente se evidenciaron en 2 mujeres de nuestro estudio (25%). En el estudio de Dogan y cols., en el registro DM-Scope se observaron cataratas en 67.4% de las mujeres y 58.9% de los varones; mientras que en el FDM-S se evidenciaron en el 59% de las mujeres 47% de los varones. Cabe destacar que no todos nuestros pacientes recibieron valoración por parte de oftalmología.

Las alteraciones psiquiátricas se presentaron en 3/8 (37.5%) mujeres y 1/3 (33.3%) de los varones. En el estudio de Dogan y cols., 2016 se presentaron 44% de las mujeres y 40% de los varones específicamente alteraciones de sueño, en el registro FDM-S. En el registro DM-Scope se refirieron en el 25.3% de las mujeres y el 21.7% los varones. La mayoría de nuestros pacientes fueron referidos a psicología y psiquiatría, previo y al confirmar el diagnóstico, sin embargo, algunos de ellos, no acudieron o llevaron seguimiento externo a instituto.

Al comparar las manifestaciones clínicas por sexo en nuestros pacientes, la diferencia no fue estadísticamente significativa, esto pudiera explicarse por la proporción de mujeres y hombres estudiados.

La edad media de inicio de la DM1, de acuerdo a los datos publicados por Dogan y cols., fue de 24.15 años, menor a la reportada en el estudio realizado por Kim y cols. 2018, de 39.1 años. En nuestro estudio la edad media de inicio fue a los 32.1 años (mediana 37 años), similar al estudio de Kim y cols.

En cuanto a la edad media de inicio, en mujeres fue a los 24.53 y en varones a los 24.72 años, en el estudio de Dogan y cols. En nuestro estudio la edad promedio de inicio en mujeres fue de 33.8 (mediana de 37) y en varones de 28 años (mediana 37). La diferencia de edad entre 4 y 9 años de los valores promedio puede deberse en parte a que somos un hospital de referencia, en el que acuden pacientes que previamente han sido estudiados sin llegar a un diagnóstico definitivo.

Además, probablemente algunos pacientes pueden presentar manifestaciones leves en etapas tempranas que pueden atribuirse a otros factores. Algunas veces los familiares son los que se percatan de dichas alteraciones y puede demorar el tiempo en que lo pacientes acuden. Otros pacientes pueden iniciar con alteraciones endocrinológicas o gastrointestinales, por ejemplo, como es el caso de una de nuestras pacientes, que en primera instancia no nos dirigen al diagnóstico de DM1 y se maneja como una entidad aislada, hasta que se manifiesten síntomas más característicos.

Analizamos la asociación de dos o más de las manifestaciones clínicas más frecuentes en cada uno de nuestros pacientes estudiados. La debilidad muscular, el fenómeno miotónico, las alteraciones, gastrointestinales y alteraciones endocrinológicas se presentaron en 2 mujeres (12.5) y en un varón (33.3%). La asociación de estas manifestaciones fue una de las más frecuentes (18.1%). Sólo varón manifestó debilidad muscular, asociada a alteraciones cardíacas y alteraciones endocrinológicas, sin embargo, en la exploración física y en los estudios de electrofisiología no se evidenció fenómeno miotónico, una de las manifestaciones más características de esta entidad.

Una paciente presentó únicamente la asociación de 2 manifestaciones: debilidad muscular y fenómeno miotónico. En la mayoría de nuestros pacientes se vieron afectados al menos dos sistemas.

Un dato interesante fue que, en dos mujeres, pertenecientes a la misma familia, se evidenció leuco encefalopatía en la RM de cráneo.

Estas mismas presentaron fibras rojas rasgadas en la biopsia muscular, por lo que su diagnóstico inicial fue enfermedad mitocondrial. La presencia de “fenómeno de calentamiento” para realizar ciertos movimientos, así como facies inexpresiva condujo a solicitar diagnóstico molecular de DM1.

En un estudio realizado por Kim y cols., en 2018, se estudiaron 29 pacientes con diagnóstico clínico y molecular de DM1. Se evidenció por RM de cráneo que 20/29 (60%) de los pacientes presentaba hiperintensidades, la localización más frecuente fue a nivel parietooccipital (58.6%), seguido de la región frontal (37.5%) y la región anterior del temporal (34.5%). Las pacientes ya señaladas presentaban lesiones intraaxiales múltiples periventriculares difusas, profundas subcorticales en forma bilateral y distribución asimétrica. Di Constanzo y cols., (2018), mencionan que la ocurrencia y gravedad de las lesiones temporales y periventriculares, están ligadas estrictamente, con una historia familiar positiva. Se ha evidenciado que los familiares de primer grado presentan una alta similitud en la gravedad de las lesiones temporales y periventriculares. Sin embargo, en un estudio publicado por Censori y cols., se descartó que existiera similitud entre el patrón de lesiones en la RM entre individuos con DM1, pertenecientes a la misma familia.

El hallazgo de estas lesiones según lo reportado por Kim y cols., se debe a que la DM1 al ser causada por la expansión del trinucleótido CTG, en la región no codificante del gen DMPK, resulta en la acumulación intranuclear de transcritos mutado y alteraciones del splicing en múltiples transcritos primarios (spliceopatía).

Las neurofibrillas encontradas en el cerebro de los pacientes con DM1 también distinguen a la DM1 como *tautopatía* (Vermersch y cols., 1996). Por lo tanto, los cambios en la RM podrían ser una manifestación de la neurodegeneración relacionada con la proteína *tau*. Con lo anterior, se podría justificar la realización de estudios de imagen a los pacientes con DM1 tanto como auxiliar diagnóstico como para evaluar progresión de la enfermedad.

En cuanto a la presencia de fibras rojas rasgadas, hasta el momento, no hay estudios que constaten dicho hallazgo en pacientes con DM1. En un reporte realizado por Pakle y cols., en 2011, se observó en biopsias musculares de pacientes con DM1, atrofia muscular y la presencia de núcleos centrales por microscopía electrónica. Actualmente dentro del algoritmo de distrofias musculares y de DM1, la biopsia no es el primer estudio de elección y no se requiere para la confirmación diagnóstica ya que los hallazgos pueden no resultar específicos. La introducción de las técnicas moleculares en padecimientos genéticos ha permitido confirmar el diagnóstico de muchos tipos de distrofias, incluyendo la DM1. Además de ser técnicas no invasivas, comparadas con las biopsias musculares, estos estudios pueden extenderse a los familiares. Otra ventaja más del empleo de pruebas genéticas moleculares es que permite la detección de portadores asintomáticos, lo cual resulta muy importante al momento de brindar asesoramiento genético a la familia.

Es importante que todos los pacientes con DM1 sean evaluados por psicología genética. Algunos autores refieren que, en este tipo de entidades, los individuos deben de recibir una valoración previa al entregar un resultado que confirme o incluso descarte la enfermedad.

Todos los pacientes con DM1, deben de tener un seguimiento multidisciplinario, con el fin de prevenir las principales complicaciones que son una causa importante de mortalidad: alteraciones cardíacas y respiratorias.

### **Distrofia muscular oculofaríngea**

La media de inicio de los síntomas en DMOF, en el estudio realizado por Van der Sluijs y cols. (2003), fue de 49.3 años. En nuestro estudio la edad media fue a los 51 años y una mediana de 57 años. La mayoría de los pacientes inician en la sexta década de la vida. A los 69 años de edad, aproximadamente, los pacientes presentan una penetrancia del 99% (Trollet, 2014). En nuestros casos estudiados la manifestación clínica más frecuente fue ptosis palpebral, la cual se presentó en el 100% de los casos, similar a lo reportado en un estudio publicado por Rüegg y cols. En esta misma publicación, se comparó la frecuencia de las manifestaciones clínicas en pacientes con DMOF, de distintas poblaciones. En los pacientes de Quebec, Italia, Alemania, países bajos y RU, el 100% de los pacientes con DMOF, presentó ptosis, en Israel el 98%, en Francia 97%, seguido de Nuevo México con 92% y, finalmente Uruguay, cuya frecuencia fue del 90%.

Como se puede observar la manifestación más predominante y consistente en nuestros pacientes y los estudios mencionados es esta manifestación, además de ser la primera en aparecer en nuestros pacientes (61.5%).

Por frecuencia, la disfagia se presentó en segundo lugar. El 84.6% de los casos presentó este síntoma, menor a la de algunas poblaciones reportadas en el estudio realizado por Rüegg y cols. En pacientes de Quebec, países bajos y RU, la frecuencia fue del 100%. En cambio, fue mayor a la observada en los casos de Nuevo México (76%).

El 23% de los casos de nuestro estudio presentaron como primer síntoma la disfagia. Dentro la valoración y el seguimiento de los pacientes con DMOF, se debe solicitar manometría. Otra limitante del presente trabajo fue que no a todos nuestros pacientes se les ha realizado este estudio.

La debilidad facial se evidenció en el 73.3% de nuestros pacientes, menor a la referida en el estudio de Rüegg y cols., en la cohorte de países bajos (81%) y mayor que la observada en Uruguay, cuya frecuencia es del 66%. En la cohorte de pacientes de Nuevo México no se especificó.

La debilidad proximal se constató en 30.7% de nuestros pacientes, con base al estudio de Rüegg cols. , la frecuencia es similar a la cohorte e Uruguay (34%) y menor a la cohorte de Nuevo México (65%). El 13.5% de nuestros casos refirió iniciar con debilidad muscular.

Ninguno de nuestros pacientes presentó alteraciones en la marcha, que ameritaran el uso de silla de ruedas. En el estudio de Rüegg y cols., el 38% de los pacientes de la cohorte alemana presentaron alteraciones la marcha, mientras que en Nuevo México se observó en el 34% de los casos.

La evolución de las manifestaciones clínicas en la DMOF, es lentamente progresiva, por lo que la mayoría de los pacientes conservan la deambulación al momento del diagnóstico.

Se indagó el patrón de progresión de las manifestaciones clínicas más frecuente en nuestros pacientes. El patrón ptosis palpebral seguida de disfagia y debilidad muscular fue el más frecuente en 7/15 (53.3%). En el estudio realizado por Van der Sluijs y cols., se caracterizó la progresión de las manifestaciones clínicas en 16 pacientes, sin embargo el patrón ptosis palpebral seguida de disfagia y debilidad muscular fue el menos frecuente (6%).

Una posible explicación a esta gran diferencia en porcentajes, es que la muestra de los pacientes del presente trabajo fueron explorados neurológicamente tanto en extremidades superiores como inferiores, pudiendo haber detectado manifestaciones que podrían pasar desapercibidas en los otros estudios, ya que no se señala ningún síntomas en miembros pélvicos.

El segundo patrón, fue la disfagia, posteriormente los pacientes presentaron ptosis y finalmente debilidad muscular en 3/15 (20.0%). En el estudio de Van der Sluijs y cols., la frecuencia del patrón mencionado fue del 19%, similar a lo observado en nuestro estudio.

En tercer lugar, el patrón referido fue la ptosis, seguido de disfagia y disfonía en 3/15 (30%). Este patrón no fue reportado en el estudio de Van der Sluijs y cols.

El patrón debilidad muscular, seguida de disfagia y ptosis fue referido solo por un paciente. En el estudio de van der Sluijs y cols., esta asociación se reportó en el 19% de los casos.

En cuanto a la longitud del trinucleótido GCN, se observaron dos tipos de expansión: 13 repetidos en 13 pacientes (86.6%) y en 2 pacientes, una longitud de 15 repetidos (13.3%). En un estudio realizado en pacientes del Instituto el Hospital Conde de Valencia, se incluyeron 102 pacientes con diagnóstico clínico DMOF, el 65% presentó una longitud de 15 repetidos, mientras que en el 35% se encontró una longitud de 13 repetidos, lo que difiere con nuestro estudio. En cambio, en una cohorte de pacientes con DMOF perteneciente a EU, en el 83% se evidenciaron 13 repetidos y en el 13% 15, similar a lo reportado en nuestros pacientes.

Analizamos la relación de los repetidos GCN con las manifestaciones clínicas. Se observó que los 11/13 casos portadores de (GCN) 13, el 100% presentaron ptosis, 90.9%, 36.3% debilidad muscular en extremidades superiores, 18.1% debilidad en extremidades inferiores y con la misma frecuencia disfonía. En 2/13 con (GCN) 15, 100% cursaron con ptosis y 50% disfagia. No se evidenciaron el resto de manifestaciones clínicas. En un estudio publicado por Richard y cols. (2017), se Estudiaron 176 pacientes que portaban un alelo (GCN) 13, la edad media al diagnóstico fue de 64 años. Al inicio de los síntomas, la mitad de los pacientes presentaron disfagia y ptosis, mientras que la otra mitad solo manifestó disfagia.

Dos de los casos de nuestro estudio, contaban con biopsia muscular, sin embargo, los hallazgos reportados no fueron específicos. Probablemente no se contaba con las tinciones y medios adecuados y en primera instancia no se integró el diagnóstico clínico de DMOF.

Nuestro instituto es un centro de referencia para los pacientes con sospecha clínica DMOF, dado que contamos con el estudio molecular.

Es importante brindar un seguimiento multidisciplinario y, con base a lo reportado en la literatura, debería incluirse dentro del seguimiento valoración por parte de cardiología. La manometría se sugiere debe ser realizada en todos los pacientes, la disfagia aunque lentamente progresiva es una causa de morbilidad en los pacientes con DMOF. En este caso la biopsia es una herramienta diagnóstica gran utilidad, sin embargo, no es el estudio de primera opción y debe contarse con los medios y tinciones adecuadas.

Es importante el estudio de estas dos enfermedades debido a que se puede ampliar el espectro de las manifestaciones clínicas en los pacientes, además de realizar una detección oportuna y los estudios de extensión correspondientes, sistematizar el estudio de los mismos y brindar un mejor asesoramiento.

### **Limitaciones.**

No fue posible establecer a relación genotipo fenotipo en DM1, debido a que el estudio molecular no determina el número exacto de repetidos.

## 9.0 Conclusiones.

- La DM1 mostró expresividad variable en las 8 familias analizadas.
- La relación de individuos afectados por sexo fue de 2.6 mujeres por cada varón en DM1.
- La mediana fue de 37 años, similar a lo reportado en la literatura.
- La primera manifestación con la que iniciaron los pacientes fue la debilidad muscular (27.2%), seguida del fenómeno miotónico (18.1%) y debilidad distal en miembros torácicos (18.1%).
- Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron debilidad muscular (100%), miotonía (90%), alteraciones endocrinológicas (73%), gastrointestinales (55%) y cardíacas (45%), similar a lo reportado en la literatura.
- Las mialgias solo fueron referidas por las mujeres (27.2%).
- Todos los varones manifestaron alteraciones endocrinológicas
- Las alteraciones cardíacas fueron más frecuentes en mujeres 4/8 (50%) y en 1/3 (33.3%) de los varones.
- Las cataratas solo evidenciaron en las mujeres (25%), sin embargo, no todos los pacientes fueron valorados por oftalmología.
- No hay una diferencia estadísticamente significativa entre al comparar las manifestaciones clínicas por sexo en nuestro estudio.
- Un caso tuvo antecedente de carcinoma basocelular, actualmente incluido en el espectro de manifestaciones clínicas de la DM1. En el caso del Ca de ovario, no se ha establecido una relación estadísticamente significativa.

- Dos pacientes mostraron hiperintensidades en la RM de cráneo, de acuerdo a lo reportado en la literatura, estos datos han sido constatados en varios casos de DM1. En el caso de la presencia de fibras rojas rasgadas, en la biopsia muscular no se ha encontrado hasta el momento, una relación con la DM1.
- La asociación de los síntomas debilidad muscular, el fenómeno miotónico, las alteraciones, gastrointestinales y alteraciones endocrinológicas se presentaron en 2 mujeres (12.5) y en un varón (33.3%). En un caso no se evidenció fenómeno miotónico, una de las manifestaciones más características de la DM1. Una mujer sólo curso con dos síntomas.
- Se recomienda en todo paciente con mionía, debilidad muscular y sospecha de DM 1 referirlo a Genética para diagnóstico molecular de expansión de trinucleótidos repetidos CTG en el gen *DMPK*.

### **Distrofia muscular oculofaríngea.**

- En la DMOF la edad promedio de inicio de los síntomas fue a los 51 años, la mediana fue de 57 años; similar a lo reportado en la literatura.
- De acuerdo, con el análisis de las genealogías, 11 casos tenían antecedentes heredofamiliares (73.3%) y 4 casos (26.6%) no tenían antecedentes heredofamiliares.

- Las manifestaciones clínicas más frecuentes fueron ptosis palpebral (86.6%), disfagia (73.3%), debilidad facial (73.3%), debilidad muscular proximal en extremidades superiores (26.6%), debilidad proximal en extremidades inferiores (13.3%), y disartria (13.3%).
- Ninguno de nuestros pacientes presento alteraciones en la marcha, que ameritaran el uso de silla de ruedas.
- La edad promedio de inicio de la ptosis palpebral fue a los 51.5 años y para la disfagia a los 47.8 años
- El patrón de progresión de manifestaciones clínicas más frecuente en nuestros pacientes fue: ptosis palpebral seguida de disfagia y debilidad muscular proximal en miembros (53.3%).
- Se observaron dos tipos de expansión: 13 repetidos en 11 pacientes (86.6%) y en 2 pacientes, una longitud de 15 repetidos (13.3%), lo que difiere ampliamente a lo reportado en mexicanos.
- Los casos portadores de (GCN) 13, presentaron ptosis, disfagia, disfonía y debilidad muscular. Los casos portadores de (GCN) 15 solo cursaron con ptosis y disfagia.
- Se realizó biopsia muscular a 2 de los casos, sin embargo, los hallazgos fueron inespecíficos.

## 10.0 Bibliografía.

Abu-Baker, A., Kharma, N., Perreault, J., Grant, A., Shekarabi, M., Maios, C., Rouleau, G. A. (2019). RNA-Based Therapy Utilizing Oculopharyngeal Muscular Dystrophy Transcript Knockdown and Replacement. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 15, 12–25. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.02.003>

Abu-Baker, A., Kharma, N., Perreault, J., Grant, A., Shekarabi, M., Maios, C., Rouleau, G. A. (2019). RNA-Based Therapy Utilizing Oculopharyngeal Muscular Dystrophy Transcript Knockdown and Replacement. *Molecular Therapy - Nucleic Acids*, 15, 12–25. <https://doi.org/10.1016/j.omtn.2019.02.003>

Alsaggaf, R., Wang, Y., Marini-Bettolo, C., Wood, L., Nikolenko, N., Lochmüller, H., Gadalla, S. M. (2017). Benign and malignant tumors in the UK myotonic dystrophy patient registry. *Muscle & Nerve*, 57(2), 316–320. <https://doi.org/10.1002/mus.25736>

Amiel, J. (2004). Polyalanine expansions in human. *Human Molecular Genetics*, 13(suppl\_2), 235–243. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh251>

Apponi, L. H., Leung, S. W., Williams, K. R., Valentini, S. R., Corbett, A. H., & Pavlath, G. K. (2009). Loss of nuclear poly (A)-binding protein 1 causes defects in myogenesis and mRNA biogenesis. *Human Molecular Genetics*, 19(6), 1058–1065. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddp569>

Banerjee, A., Apponi, L. H., Pavlath, G. K., & Corbett, A. H. (2013). PABPN1: molecular function and muscle disease. *FEBS Journal*, 280(17), 4230–4250. <https://doi.org/10.1111/febs.12294>

Banerjee, A., Vest, K. E., Pavlath, G. K., & Corbett, A. H. (2017). Nuclear poly (A) binding protein 1 (PABPN1) and Matrin3 interact in muscle cells and regulate RNA processing. *Nucleic Acids Research*, 45(18), 10706–10725. <https://doi.org/10.1093/nar/gkx786>

Bao, Y. P. (2004). Congo red, doxycycline, and HSP70 overexpression reduce aggregate formation and cell death in cell models of oculopharyngeal muscular dystrophy. *Journal of Medical Genetics*, 41(1), 47–51. <https://doi.org/10.1136/jmg.2003.014548>

Beaulieu, Y. B., Kleinman, C. L., Landry-Voyer, A., Majewski, J., & Bachand, F. (2012). Polyadenylation-Dependent Control of Long Noncoding RNA Expression by the Poly (A)-Binding Protein Nuclear 1. *PLoS Genetics*, 8(11), 1–16. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003078>

Belfiore, A., Malaguarnera, R., Vella, V., Lawrence, M. C., Sciacca, L., Frasca, F., . . . Vigneri, R. (2017). Insulin Receptor Isoforms in Physiology and Disease: An Updated View. *Endocrine Reviews*, 38(5), 379–431. <https://doi.org/10.1210/er.2017-00073>

Bellini, M. (2006). Gastrointestinal manifestations in myotonic muscular dystrophy. *World Journal of Gastroenterology*, 12(12), 1821. <https://doi.org/10.3748/wjg.v12.i12.1821>

Bengoechea, R., Tapia, O., Casafont, I., Berciano, J., Lafarga, M., & Berciano, M. T. (2012). Nuclear speckles are involved in nuclear aggregation of PABPN1 and in the pathophysiology of oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neurobiology of Disease*, 46(1), 118–129. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.12.052>

Bengoechea, R., Tapia, O., Casafont, I., Berciano, J., Lafarga, M., & Berciano, M. T. (2012). Nuclear speckles are involved in nuclear aggregation of PABPN1 and in the pathophysiology of oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neurobiology of Disease*, 46(1), 118–129. <https://doi.org/10.1016/j.nbd.2011.12.052>

Berciano, M. T. (2004). Oculopharyngeal muscular dystrophy-like nuclear inclusions are present in normal magnocellular neurosecretory neurons of the hypothalamus. *Human Molecular Genetics*, 13(8), 829–838. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddh101>

Bergeron, D., Pal, G., Beaulieu, Y. B., Chabot, B., & Bachand, F. (2015). Regulated Intron Retention and Nuclear Pre-mRNA Decay Contribute to PABPN1 Autoregulation. *Molecular and Cellular Biology*, 35(14), 2503–2517. <https://doi.org/10.1128/mcb.00070-15>

- Blumen, S., Nisipeanu, P., Sadeh, M., Asherov, A., Blumen, N., Wirguin, Y., Korczyn, A. (1997). Epidemiology and inheritance of oculopharyngeal muscular dystrophy in Israel. *Neuromuscular Disorders*, 7, 38–40. [https://doi.org/10.1016/s0960-8966\(97\)00080-1](https://doi.org/10.1016/s0960-8966(97)00080-1)
- Braida, C., Stefanatos, R. K., Adam, B., Mahajan, N., Smeets, H. J., Niel, F., Monckton, D. G. (2010). Variant CCG and GGC repeats within the CTG expansion dramatically modify mutational dynamics and likely contribute toward unusual symptoms in some myotonic dystrophy type 1 patients. *Human Molecular Genetics*, 19(8), 1399–1412. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddq015>
- Brais, B., Xie, Y., Sanson, M., Morgan, K., Weissenbach, J., Korczyn, A. D., Rouleau, G. A. (1995). The oculopharyngeal muscular dystrophy locus maps to the region of the cardiac  $\alpha$  and  $\beta$  myosin heavy chain genes on chromosome 14q11.2–q13. *Human Molecular Genetics*, 4(3), 429–434. <https://doi.org/10.1093/hmg/4.3.429>
- Bresson, S. M., & Conrad, N. K. (2013). The Human Nuclear Poly (A)-Binding Protein Promotes RNA Hyperadenylation and Decay. *PLoS Genetics*, 9(10), 1–17. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1003893>
- Brook, J. (s.f.). Redirecting. Recuperado 15 febrero, 2020, de <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0092867492901545>
- Caillet-Boudin, M., Fernandez-Gomez, F., Tran, H., Dhaenens, C., Buee, L., & Sergeant, N. (2014). Brain pathology in myotonic dystrophy: when tauopathy meets spliceopathy and RNAopathy. *Frontiers in Molecular Neuroscience*, 6. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2013.00057>
- Catoire, H., Pasco, M. Y., Abu-Baker, A., Holbert, S., Tourette, C., Brais, B., Néri, C. (2008). Sirtuin inhibition protects from the polyalanine muscular dystrophy protein PABPN1. *Human Molecular Genetics*, 17(14), 2108–2117. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddn109>

Chargé, S. B. P., & Rudnicki, M. A. (2004). Cellular and Molecular Regulation of Muscle Regeneration. *Physiological Reviews*, 84(1), 209–238. <https://doi.org/10.1152/physrev.00019.2003>

Chien, Y. (2012). Oculopharyngeal muscular dystrophy – An under-diagnosed disease in China? Report a China-born Chinese with PABPN1 mutation and epidemiology review of the literature. *Journal of the Formosan Medical Association*, 111(7), 397–402. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2011.06.017>

D'Angelo, M. G., & Bresolin, N. (2006). Cognitive impairment in neuromuscular disorders. *Muscle & Nerve*, 34(1), 16–33. <https://doi.org/10.1002/mus.20535>

Davies, J. E., Wang, L., Garcia-Oroz, L., Cook, L. J., Vacher, C., O'Donovan, D. G., & Rubinsztein, D. C. (2005). Doxycycline attenuates and delays toxicity of the oculopharyngeal muscular dystrophy mutation in transgenic mice. *Nature Medicine*, 11(6), 672–677. <https://doi.org/10.1038/nm1242>

Davis, B. M., McCurrach, M. E., Taneja, K. L., Singer, R. H., & Housman, D. E. (1997). Expansion of a CUG trinucleotide repeat in the 3' untranslated region of myotonic dystrophy protein kinase transcripts results in nuclear retention of transcripts. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(14), 7388–7393. <https://doi.org/10.1073/pnas.94.14.7388>

De Die-Smulders, C. (1998). Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain*, 121(8), 1557–1563. <https://doi.org/10.1093/brain/121.8.1557>

De Klerk, E., Venema, A., Anvar, S. Y., Goeman, J. J., Hu, O., Trollet, C., 't Hoen, P. A. C. (2012). Poly (A) binding protein nuclear 1 levels affect alternative polyadenylation. *Nucleic Acids Research*, 40(18), 9089–9101. <https://doi.org/10.1093/nar/gks655>

DEFINE\_ME. (s.f.). Recuperado 15 febrero, 2020, de <https://secure.jbs.elsevierhealth.com/action/cookieAbsent?code=null>

Ebralidze, A. (2004). RNA Leaching of Transcription Factors Disrupts Transcription in Myotonic Dystrophy. *Science*, 303(5656), 383–387. <https://doi.org/10.1126/science.1088679>

Erin K O'Ferrall, E. (2013, 7 marzo). GNE-Related Myopathy - GeneReviews® - NCBI Bookshelf. Recuperado 16 febrero, 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1262/>

Fan, X. (2001). Oligomerization of polyalanine expanded PABPN1 facilitates nuclear protein aggregation that is associated with cell death. *Human Molecular Genetics*, 10(21), 2341–2351. <https://doi.org/10.1093/hmg/10.21.2341>

Forood, B., Perezpaya, E., Houghten, R., & Blondelle, S. (1995). Formation of an Extremely Stable Polyalanine  $\beta$ -Sheet Macromolecule. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 211(1), 7–13. <https://doi.org/10.1006/bbrc.1995.1770>

Fu, Y., Friedman, D., Richards, S., Pearlman, J., Gibbs, R., Pizzuti, A., Fenwick, R. (1993). Decreased expression of myotonin-protein kinase messenger RNA and protein in adult form of myotonic dystrophy. *Science*, 260(5105), 235–238. <https://doi.org/10.1126/science.8469976>

Gatesy, J. (2001). Extreme Diversity, Conservation, and Convergence of Spider Silk Fibroin Sequences. *Science*, 291(5513), 2603–2605. <https://doi.org/10.1126/science.1057561>

Gilhus, N. E. (2016). Myasthenia Gravis. *New England Journal of Medicine*, 375(26), 2570–2581. <https://doi.org/10.1056/nejmra1602678>

Gutiérrez Gutiérrez, G., Díaz-Manera, J., Almendrote, M., Azriel, S., Eulalio Bárcena, J., Cabezudo García, P., . . . Gutiérrez-Rivas, E. (2019). Guía clínica para el diagnóstico y seguimiento de la distrofia miotónica tipo 1, DM1 o enfermedad de Steinert. *Neurologica*, <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.01.001>

- Hadian, D., Lowe, M. R., Scott, L. R., & Groh, W. J. (2002). Use of an Insertable Loop Recorder in a Myotonic Dystrophy Patient. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 13(1), 72–73. <https://doi.org/10.1046/j.1540-8167.2002.00072.x>
- Hagerman, K. A., Howe, S. J., & Heatwole, C. E. (2019). The myotonic dystrophy experience: a North American cross-sectional study. *Muscle & Nerve*, <https://doi.org/10.1002/mus.26420>
- Hahn, C. (2016, 5 enero). Myotonic disorders: A review article. Recuperado 16 febrero, 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4852070/>
- Hamshere, M. (s.f.). Attention Required! | Cloudflare. Recuperado 16 febrero, 2020, de <https://jmg.bmj.com/content/jmedgenet/36/1/59.full.pdf>
- Hayashi, K., Hamano, T., Kawamura, Y., Kimura, H., Matsunaga, A., Ikawa, M., . . . Nakamoto, Y. (2016). Muscle MRI of the Upper Extremity in the Myotonic Dystrophy Type 1. *European Neurology*, 76(1-2), 87–94. <https://doi.org/10.1159/000448328>
- Hermans, M. C. E., Faber, C. G., Vanhoutte, E. K., Bakkens, M., De Baets, M. H., De Die-Smulders, C. E. M., & Merkies, I. S. J. (2011). Peripheral neuropathy in myotonic dystrophy type 1. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 16(1), 24–29. <https://doi.org/10.1111/j.1529-8027.2011.00313.x>
- Horsley, V., & Pavlath, G. K. (2004). Forming a Multinucleated Cell: Molecules That Regulate Myoblast Fusion. *Cells Tissues Organs*, 176(1-3), 67–78. <https://doi.org/10.1159/000075028>
- Junghans, R., Ebralidze, A., & Tiwari, B. (2001). Does (CUG)<sub>n</sub> repeat in DMPK mRNA ‘paint’ chromosome 19 to suppress distant genes to create the diverse phenotype of myotonic dystrophy??. *Neurogenetics*, 3(2), 59–67. <https://doi.org/10.1007/s100480000103>

Kakourou, G., Dhanjal, S., Mamas, T., Serhal, P., Delhanty, J. D., & SenGupta, S. B. (2010). Modification of the triplet repeat primed polymerase chain reaction method for detection of the CTG repeat expansion in myotonic dystrophy type 1: application in preimplantation genetic diagnosis. *Fertility and Sterility*, *94*(5), 1674–1679. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.10.050>

Kaliman, P., Catalucci, D., Lam, J. T., Kondo, R., Gutiérrez, J. C. P., Reddy, S., Ruiz-Lozano, P. (2004). Myotonic Dystrophy Protein Kinase Phosphorylates Phospholamban and Regulates Calcium Uptake in Cardiomyocyte Sarcoplasmic Reticulum. *Journal of Biological Chemistry*, *280*(9), 8016–8021. <https://doi.org/10.1074/jbc.m412845200>

Keller, W., Bienroth, S., Lang, K., & Christofori, G. (1991). Cleavage and polyadenylation factor CPF specifically interacts with the pre-mRNA 3' processing signal AAUAAA. *The EMBO Journal*, *10*(13), 4241–4249. <https://doi.org/10.1002/j.1460-2075.1991.tb05002.x>

Kerwitz, Y. (2003). Stimulation of poly (A) polymerase through a direct interaction with the nuclear poly (A) binding protein allosterically regulated by RNA. *The EMBO Journal*, *22*(14), 3705–3714. <https://doi.org/10.1093/emboj/cdg347>

Kim, H., Lim, Y., Oh, Y. J., Lee, E., & Kim, K. (2018). Comparison of brain magnetic resonance imaging between myotonic dystrophy type 1 and cerebral autosomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leukoencephalopathy. *PLOS ONE*, *13*(12), 13–18. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208620>

Kornblum, C., Reul, J., Kress, W., Grothe, C., Amanatidis, N., Klockgether, T., & Schrider, R. (2004). Cranial magnetic resonance imaging in genetically proven myotonic dystrophy type 1 and 2. *Journal of Neurology*, *251*(6). <https://doi.org/10.1007/s00415-004-0408-1>

Kühn, U., Gündel, M., Knoth, A., Kerwitz, Y., Rüdell, S., & Wahle, E. (2009). Poly (A) Tail Length Is Controlled by the Nuclear Poly (A)-binding Protein Regulating the Interaction between Poly (A) Polymerase and the Cleavage and Polyadenylation Specificity Factor. *Journal of Biological Chemistry*, *284*(34), 22803–22814. <https://doi.org/10.1074/jbc.m109.018226>

- Kuyumcu-Martinez, N. M., & Cooper, T. A. (2006b). Misregulation of Alternative Splicing Causes Pathogenesis in Myotonic Dystrophy. *Alternative Splicing and Disease*, 133–159. [https://doi.org/10.1007/978-3-540-34449-0\\_7](https://doi.org/10.1007/978-3-540-34449-0_7)
- Lam, L. (2000). Characterization of a monoclonal antibody panel shows that the myotonic dystrophy protein kinase, DMPK, is expressed almost exclusively in muscle and heart. *Human Molecular Genetics*, 9(14), 2167–2173. <https://doi.org/10.1093/hmg/9.14.2167>
- Lavoie, H., Debeane, F., Trinh, Q., Turcotte, J., Corbeil-Girard, L., Dicaire, M., Brais, B. (2003). Polymorphism, shared functions and convergent evolution of genes with sequences coding for polyalanine domains. *Human Molecular Genetics*, 12(22), 2967–2979. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddg329>
- Legendre, M., & Gautheret, D. (2003). Sequence determinants in human polyadenylation site selection. *BMC Genomics*, 4(1), 7. <https://doi.org/10.1186/1471-2164-4-7>
- Leung, T., Chen, X., Tan, I., Manser, E., & Lim, L. (1998). Myotonic Dystrophy Kinase-Related Cdc42-Binding Kinase Acts as a Cdc42 Effector in Promoting Cytoskeletal Reorganization. *Molecular and Cellular Biology*, 18(1), 130–140. <https://doi.org/10.1128/mcb.18.1.130>
- Llagostera, E., Jesús Álvarez López, M., Scimia, C., Catalucci, D., Párrizas, M., Ruiz-Lozano, P., & Kaliman, P. (2011). Altered  $\beta$ -adrenergic response in mice lacking myotonic dystrophy protein kinase. *Muscle & Nerve*, 45(1), 128–130. <https://doi.org/10.1002/mus.22256>
- Machuca-Tzili, L., Brook, D., & Hilton-Jones, D. (2005). Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies: A review. *Muscle & Nerve*, 32(1), 1–18. <https://doi.org/10.1002/mus.20301>

- Maeda, M. Y., Hashimoto, T. Y., Oliveira Neto, I. C., & Neves, L. R. (2017). Oculopharyngeal muscular dystrophy or oculopharyngeal distal myopathy: case report. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 83(2), 235–238. <https://doi.org/10.1016/j.bjorl.2015.07.019>
- Magaña, J. (s.f.). Gaceta Médica de México - 2009 - 4. Recuperado 16 febrero, 2020, de <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/contenido.cgi?IDPUBLICACION=3625>
- Mayr, C., & Bartel, D. P. (2009). Widespread Shortening of 3'UTRs by Alternative Cleavage and Polyadenylation Activates Oncogenes in Cancer Cells. *Cell*, 138(4), 673–684. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2009.06.016>
- Meola, G., & Cardani, R. (2015). Myotonic dystrophies: An update on clinical aspects, genetic, pathology, and molecular pathomechanisms. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease*, 1852(4), 594–606. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.05.019>
- Mercuri, E., & Muntoni, F. (2013). Muscular dystrophies. *The Lancet*, 381(9869), 845–860. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(12\)61897-2](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(12)61897-2)
- Modoni, A., Silvestri, G., Grazia Pomponi, M., Mangiola, F., Tonali, P. A., & Marra, C. (2004). Characterization of the Pattern of Cognitive Impairment in Myotonic Dystrophy Type 1. *Archives of Neurology*, 61(12). <https://doi.org/10.1001/archneur.61.12.1943>
- Mondelli, M., Rossi, A., Malandrini, A., Porta, P. D., & Guazzi, G. C. (2009). Axonal motor and sensory neuropathy in myotonic dystrophy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 88(2), 141–148. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.1993.tb04206.x>
- Mounsey, J. P., Mistry, D. J., Ai, C. W., Reddy, S., & Moorman, J. R. (2000). Skeletal muscle sodium channel gating in mice deficient in myotonic dystrophy protein kinase. *Human Molecular Genetics*, 9(15), 2313–2320. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.hmg.a018923>

Murphy, S. F. (1968). The Oculopharyngeal Syndrome. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 203(12), 1003. <https://doi.org/10.1001/jama.1968.03140120001001>

Nasrallah, I. M., Minarcik, J. C., & Golden, J. A. (2004). A polyalanine tract expansion in Arx forms intranuclear inclusions and results in increased cell death. *The Journal of Cell Biology*, 167(3), 411–416. <https://doi.org/10.1083/jcb.200408091>

Obara-Moszyńska, M., Maceluch, J., Bobkowski, W., Baszko, A., Jaremba, O., Krawczyński, M. R., & Niedziela, M. (2013). A novel mitochondrial DNA deletion in a patient with Kearns-Sayre syndrome: a late-onset of the fatal cardiac conduction deficit and cardiomyopathy accompanying long-term rGH treatment. *BMC Pediatrics*, 13(1). <https://doi.org/10.1186/1471-2431-13-27>

Oculopharyngeal Muscular Dystrophy - PubMed - NCBI. (s.f.). Recuperado 15 febrero, 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301305>

Passeri, E., Bugiardini, E., Sansone, V., Valaperta, R., Costa, E., Ambrosi, B., . . . Corbetta, S. (2013). Vitamin D, parathyroid hormone and muscle impairment in myotonic dystrophies. *Journal of the Neurological Sciences*, 331(1-2), 132–135. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2013.06.008>

Pelargonio, G. (2002a). MYOTONIC DYSTROPHY AND THE HEART. *Heart*, 88(6), 665–670. <https://doi.org/10.1136/heart.88.6.665>

Peric, M. (2015). Multidimensional aspects of pain in myotonic dystrophies. *Acta myologica*, 34(2015), 126–132.

Perutz, M. F., Pope, B. J., Owen, D., Wanker, E. E., & Scherzinger, E. (2002). Aggregation of proteins with expanded glutamine and alanine repeats of the glutamine-rich and asparagine-rich domains of Sup35 and of the amyloid -peptide of amyloid plaques. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 99(8), 5596–5600. <https://doi.org/10.1073/pnas.042681599>

Preston, D. C., & Shapiro, B. E. (2012). *Electromyography and Neuromuscular Disorders: Clinical-electrophysiologic Correlations*. EU: Elsevier Saunders.

Probst, A., Tackmann, W., Stoeckli, H. R., Jerusalem, F., & Ulrich, J. (1982). Evidence for a chronic axonal atrophy in oculopharyngeal? Muscular dystrophy? *Acta Neuropathologica*, 57(2-3), 209–216. <https://doi.org/10.1007/bf00685391>

Radvansky, J., Ficek, A., Minarik, G., Palffy, R., & Kadasi, L. (2011). Effect of Unexpected Sequence Interruptions to Conventional PCR and Repeat Primed PCR in Myotonic Dystrophy Type 1 Testing. *Diagnostic Molecular Pathology*, 20(1), 48–51. <https://doi.org/10.1097/pdm.0b013e3181efe290>

Ranum, L. P., & Day, J. W. (2004). Myotonic Dystrophy: RNA Pathogenesis Comes into Focus. *The American Journal of Human Genetics*, 74(5), 793–804. <https://doi.org/10.1086/383590>

Richard, P., Trollet, C., Stojkovic, T., De Becdelievre, A., Perie, S., Pouget, J., & Eymard, B. (2016). Correlation between PABPN1 genotype and disease severity in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neurology*, 88(4), 359–365. <https://doi.org/10.1212/wnl.0000000000003554>

Rüegg, S. (s.f.). 403 Forbidden. Recuperado 16 febrero, 2020, de <https://www.semanticscholar.org/paper/Oculopharyngeal-muscular-dystrophy-an-disorder-R%C3%BCegg-Hagen/b2cf18fef38d6c09011c048ff0cfdc1bd8f347b5>

Sandberg, R., Neilson, J. R., Sarma, A., Sharp, P. A., & Burge, C. B. (2008). Proliferating Cells Express mRNAs with Shortened 3' Untranslated Regions and Fewer MicroRNA Target Sites. *Science*, 320(5883), 1643–1647. <https://doi.org/10.1126/science.1155390>

Schara, U., & Schoser, B. G. (2006). Myotonic Dystrophies Type 1 and 2: A Summary on Current Aspects. *Seminars in Pediatric Neurology*, 13(2), 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.spen.2006.06.002>

Schneider-Gold, C., Bellenberg, B., Prehn, C., Krogias, C., Schneider, R., Klein, J., Lukas, C. (2015). Cortical and Subcortical Grey and White Matter Atrophy in Myotonic Dystrophies Type 1 and 2 Is Associated with Cognitive Impairment, Depression and Daytime Sleepiness. *Plos One*, *10*(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0130352>

Schober, R., Kreß, W., Grahmann, F., Kellermann, S., Baum, P., Günzel, S., & Wagner, A. (2001). Unusual triplet expansion associated with neurogenic changes in a family with oculopharyngeal muscular dystrophy. *Neuropathology*, *21*(1), 45–52. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1789.2001.00374.x>

Shi, Y., Di Giammartino, D. C., Taylor, D., Sarkeshik, A., Rice, W. J., Yates, J. R., . . . Manley, J. L. (2009). Molecular Architecture of the Human Pre-mRNA 3' Processing Complex. *Molecular Cell*, *33*(3), 365–376. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2008.12.028>

Sripathi, N., & Grover, K. (2016). Cardiac Conduction Defects in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy. *Neurology*, *86*, 65–68. Recuperado de [https://n.neurology.org/content/86/16\\_Supplement/P5.065/tab-article-info](https://n.neurology.org/content/86/16_Supplement/P5.065/tab-article-info)

Suominen, T., Bachinski, L. L., Auvinen, S., Hackman, P., Baggerly, K. A., Angelini, C., Udd, B. (2011). Population frequency of myotonic dystrophy: higher than expected frequency of myotonic dystrophy type 2 (DM2) mutation in Finland. *European Journal of Human Genetics*, *19*(7), 776–782. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2011.23>

Takeshima, K., Ariyasu, H., Ishibashi, T., Kawai, S., Uraki, S., Koh, J., Akamizu, T. (2018). Myotonic dystrophy type 1 with diabetes mellitus, mixed hypogonadism and adrenal insufficiency. *Endocrinology, Diabetes & Metabolism Case Reports*, 2018. <https://doi.org/10.1530/edm-17-0143>

Tavanez, J. P. (2005). In vivo aggregation properties of the nuclear poly (A)-binding protein PABPN1. *RNA*, *11*(5), 752–762. <https://doi.org/10.1261/rna.7217105>

Thomas D Bird, T. (2019, 3 octubre). Myotonic Dystrophy Type 1 - GeneReviews® - NCBI Bookshelf. Recuperado 16 febrero, 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/>

Thornton, C. A., Johnson, K., & Moxley, R. T. (1994). Myotonic dystrophy patients have larger CTG expansions in skeletal muscle than in leukocytes. *Annals of Neurology*, 35(1), 104–107. <https://doi.org/10.1002/ana.410350116>

Timchenko, L. (2013a). Molecular mechanisms of muscle atrophy in myotonic dystrophies. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 45(10), 2280–2287. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.06.010>

Timchenko, L. (2013b). Molecular mechanisms of muscle atrophy in myotonic dystrophies. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 45(10), 2280–2287. <https://doi.org/10.1016/j.biocel.2013.06.010>

Timony, E., Khilkevich, O., Korczyn, A. D., Kimmel, R., Hallak, A., Baron, J., Gilat, T. (1996). Esophageal smooth muscle dysfunction in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Digestive Diseases and Sciences*, 41(7), 1350–1354. <https://doi.org/10.1007/bf02088559>

Tomé, F. M. S., & Fardeau, M. (1980). Nuclear inclusion in oculopharyngeal dystrophy. *Acta Neuropathologica*, 49(1), 85–87. <https://doi.org/10.1007/bf00692226>

Trollet, C. (2014, 20 febrero). Oculopharyngeal Muscular Dystrophy - GeneReviews® - NCBI Bookshelf. Recuperado 15 febrero, 2020, de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1126/>

Turner, C., & Hilton-Jones, D. (2010). The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(4), 358–367. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2008.158261>

Valaperta, R., Sansone, V., Lombardi, F., Verdelli, C., Colombo, A., Valisi, M., . . . Meola, G. (2013). Identification and Characterization of DM1 Patients by a New Diagnostic Certified Assay: Neuromuscular and Cardiac Assessments. *BioMed Research International*, 2013, 1–6. <https://doi.org/10.1155/2013/958510>

Van der Sluijs, B. M., Hoefsloot, L. H., Padberg, G. W., Van der Maarel, S. M., & Van Engelen, B. G. M. (2003). Oculopharyngeal muscular dystrophy with limb girdle weakness as major complaint. *Journal of Neurology*, 250(11), 1307–1312. <https://doi.org/10.1007/s00415-003-0201-6>

Vermersch, P., Sergeant, N., Ruchoux, M. M., Hofmann-Radvanyi, H., Wattez, A., Petit, H., Delacourte, A. (1996). Specific tau variants in the brains of patients with myotonic dystrophy. *Neurology*, 47(3), 711–717. <https://doi.org/10.1212/wnl.47.3.711>

Victor, M., Hayes, R., & Adams, R. D. (1962). Oculopharyngeal Muscular Dystrophy. *New England Journal of Medicine*, 267(25), 1267–1272. <https://doi.org/10.1056/nejm196212202672501>

Wahbi, K., & Furling, D. (2019). Cardiovascular manifestations of myotonic dystrophy. *Trends in Cardiovascular Medicine*, <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2019.06.001>

Wahle, E. (1991a). A novel poly (A)-binding protein acts as a specificity factor in the second phase of messenger RNA polyadenylation. *Cell*, 66(4), 759–768. [https://doi.org/10.1016/0092-8674\(91\)90119-j](https://doi.org/10.1016/0092-8674(91)90119-j)

Wang, D. W., Viswanathan, P. C., Balsler, J. R., George, A. L., & Benson, D. W. (2002). Clinical, Genetic, and Biophysical Characterization of SCN5A Mutations Associated With Atrioventricular Conduction Block. *Circulation*, 105(3), 341–346. <https://doi.org/10.1161/hc0302.102592>

- Wang, Q., & Bag, J. (2006). Ectopic expression of a polyalanine expansion mutant of poly (A)-binding protein N1 in muscle cells in culture inhibits myogenesis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 340(3), 815–822. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2005.12.078>
- Wenninger, S., Montagnese, F., & Schoser, B. (2018). Core Clinical Phenotypes in Myotonic Dystrophies. *Frontiers in Neurology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00303>
- West, S. D., Lochmüller, H., Hughes, J., Atalaia, A., Marini-Bettolo, C., Baudouin, S. V., & Anderson, K. N. (2016). Sleepiness and Sleep-related Breathing Disorders in Myotonic Dystrophy and Responses to Treatment: A Prospective Cohort Study. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 3(4), 529–537. <https://doi.org/10.3233/JND-160191>
- Whiting, E. J., Waring, J. D., Tamai, K., Somerville, M. J., Hincke, M., Staines, W. A., Korneluk, R. G. (1995a). Characterization of myotonic dystrophy kinase (DMK) protein in human and rodent muscle and central nervous tissue. *Human Molecular Genetics*, 4(6), 1063–1072. <https://doi.org/10.1093/hmg/4.6.1063>
- Win, A. K., Perattur, P. G., Pulido, J. S., Pulido, C. M., & Lindor, N. M. (2012). Increased Cancer Risks in Myotonic Dystrophy. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(2), 130–135. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2011.09.005>
- Wirtschafter, J. D., Ferrington, D. A., & McLoon, L. K. (2004). Continuous Remodeling of Adult Extraocular Muscles as an Explanation for Selective Craniofacial Vulnerability in Oculopharyngeal Muscular Dystrophy. *Journal of Neuro-Ophthalmology*, 24(1), 62–67. <https://doi.org/10.1097/00041327-200403000-00013>
- Young, E. C., & Durant-Jones, L. (1997). Gradual Onset of Dysphagia: A Study of Patients with Oculopharyngeal Muscular Dystrophy. *Dysphagia*, 12(4), 196–201. <https://doi.org/10.1007/pl00009536>

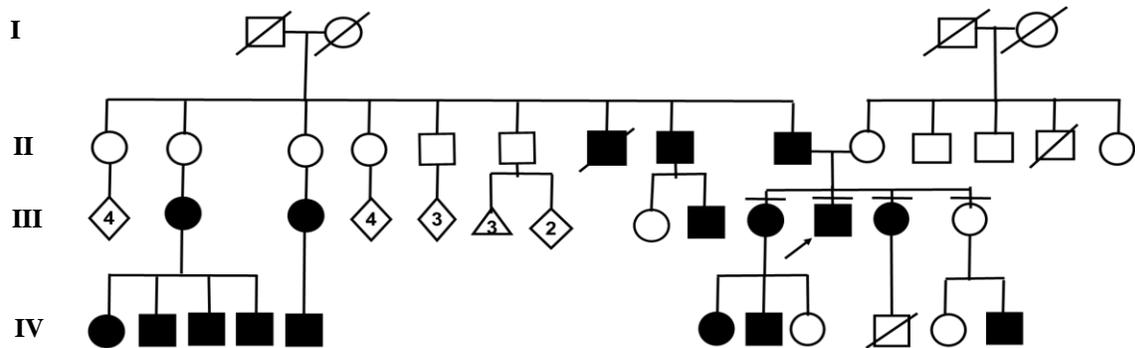
Youssof, S. (2016). The relationship between physical symptoms and health-related quality of life in oculopharyngeal muscular dystrophy. *Muscle & Nerve*, 53(5), 694–699. <https://doi.org/10.1002/mus.24932>

Yum, K., Wang, E. T., & Kalsotra, A. (2017). Myotonic dystrophy: disease repeat range, penetrance, age of onset, and relationship between repeat size and phenotypes. *Current Opinion in Genetics & Development*, 44, 30–37. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2017.01.007>

## 11.0 Anexo.

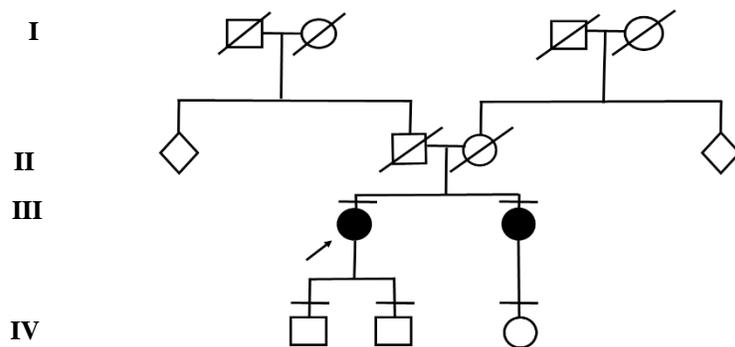
### Genealogías de 3 familias estudiadas con DM1.

Familia 1.

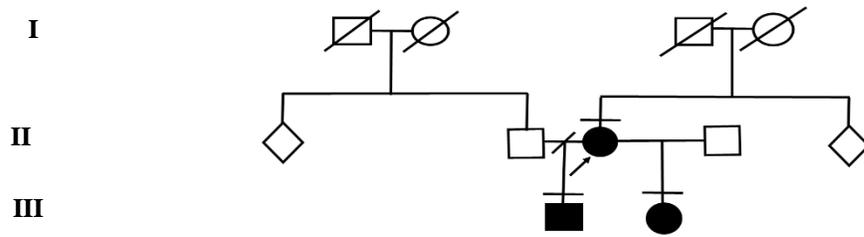


- Distrofia Miotónica tipo 1
- Estudio molecular (PCR múltiplex).

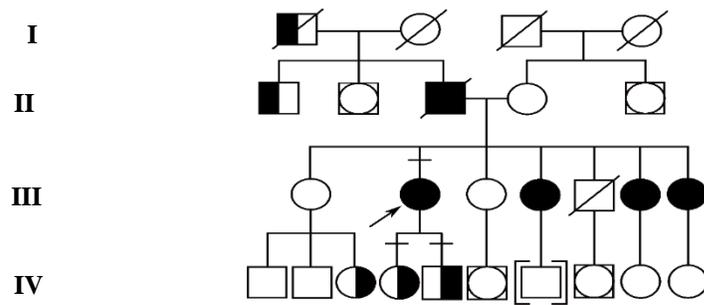
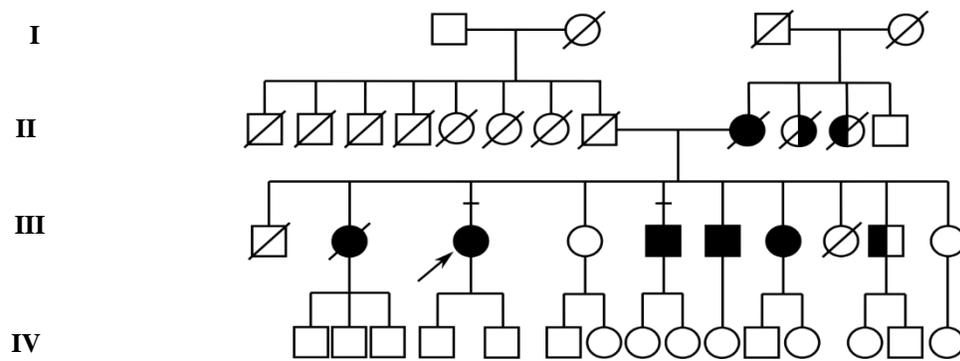
Familia 2.



Familia 3.

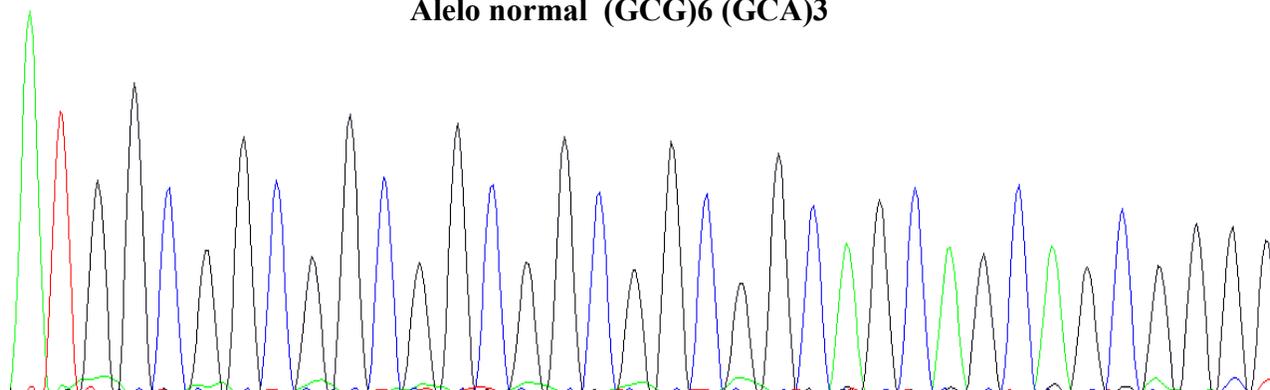


Genealogía de casos con DMOF.



## Electroferogramas de pacientes con DMOF.

**Alelo normal (GCG)6 (GCA)3**



**Alelo mutado (GCG)9 (GCA)3**

