



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
SECRETARÍA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN
ESPECIALIDAD EN:
MEDICINA DE REHABILITACIÓN**

**ANÁLISIS DE LA VARIABILIDAD CLÍNICA Y LA EDAD
DE PRESENTACIÓN EN PACIENTES CON DISTROFIA
MIOTÓNICA TIPO I EN CORRELACIÓN CON
LA EXPANSIÓN DE REPETIDOS CTG**

T E S I S

**PARA OBTENER EL GRADO DE:
MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA DE REHABILITACIÓN**

**PRESENTA:
DRA. MARIA ISABEL FERNÁNDEZ DEL CASTILLO QUINTANA**

**PROFESOR TITULAR:
DR. LUIS GUILLERMO IBARRA IBARRA**

**ASESORES DE TESIS:
DRA. ROSA ELENA ESCOBAR CEDILLO
DR. ANTONIO MIRANDA DUARTE
DR. JONATHAN JAVIER MAGAÑA AGUIRRE**



MÉXICO, D.F.

DICIEMBRE 2009



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

Secretaría de Salud

INSTITUTO NACIONAL DE REHABILITACIÓN

**Análisis de la variabilidad clínica y la edad
de presentación en pacientes con Distrofia
Miotónica tipo I en correlación con la
expansión de repetidos CTG**

Tesis Profesional para obtener el grado de especialidad en

Medicina de Rehabilitación

Presenta: Dra. María Isabel Fernández del Castillo Quintana

Asesores de Tesis: Dra. Rosa Elena Escobar Cedillo

Dr. Antonio Miranda Duarte

Dr. Jonathan Javier Magaña Aguirre

México D.F. Diciembre 2009.

FIRMAS

PROFESOR TITULAR DE LA ESPECIALIDAD

Dr. Luis Guillermo Ibarra

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Dra. Matilde L. Enríquez Sandoval

Dra. Xochiquetzal Hernández López

Dr. Luis Gómez Velázquez

ASESORES DE TESIS

Dra. Rosa Elena Escobar Cedillo

Dr. Antonio Miranda Duarte

Dr. Jonathan Javier Magaña Aguirre

A Dios,
Por todo lo que me ha dado

A mis Papas,
Por su apoyo incondicional y firme
A ustedes mi admiración más profunda

A mi tío Carlos,
Por su ejemplo

ÍNDICE

1. Resumen.	1
2. Marco Teórico.	2
3. Justificación.	7
4. Planteamiento del problema.	7
5. Objetivos.	8
6. Hipótesis.	8
7. Material y Métodos.	9
8. Diseño Experimental.	9
9. Variables.	10
10. Instrumentos.	11
11. Análisis Estadístico.	12
12. Resultados.	13
13. Discusión.	19
14. Conclusiones.	22
15. Referencias Bibliográficas.	23

Análisis de la variabilidad clínica y la edad de presentación en pacientes con Distrofia Miotónica tipo I en correlación con la expansión de repetidos CTG

RESUMEN

Introducción: La Distrofia Miotónica tipo I (DM1) es la enfermedad neuromuscular más frecuente en adultos. Es una enfermedad autosómica dominante con implicaciones a nivel muscular, nervioso, ocular, digestivo, respiratorio, cardiovascular y endocrino. El gen responsable de la DM1 se encuentra localizado en el cromosoma 19q13.3, conocida como una mutación de repetidos en el triplete CTG.

Objetivo: Analizar la variabilidad clínica y la edad de presentación en los pacientes con Distrofia Miotónica Tipo I en correlación a la expansión de repetidos de CTG.

Material y Métodos: Pacientes con diagnóstico de Distrofia Miotónica tipo I que acuden a la consulta externa de la Clínica de Enfermedades Neuromusculares, a quienes se les realizó una evaluación clínica, se clasificó el deterioro funcional por medio de la escala MIRS, así como también estudio molecular en el Instituto Nacional de Rehabilitación.

Resultados: Se estudiaron 21 pacientes con DM1, nueve mujeres y doce hombres, con un rango de edad de 11 a 56 años. Se dividieron en dos grupos según la expansión de repetidos de CTG, 11 pacientes con un número menor a 100 repeticiones y 10 pacientes que presentaron expansiones mayores a 100 repetidos. Se comprobó que la edad del paciente, edad de presentación y la valoración por medio de la escala MIRS esta en correlación con la expansión de repetidos de CTG.

Conclusiones: La edad del paciente y la edad de presentación de la enfermedad tienen una correlación estadísticamente significativa con la expansión de repetidos de CTG. La variabilidad clínica en los pacientes con Distrofia Miotónica no siempre corresponde con la longitud en la expansión de repetidos de CTG. Se requeriría una mayor muestra de estudio y amplitud de la valoración para que sea significativa la correlación. El fenómeno de anticipación es una característica importante de esta enfermedad.

MARCO TEÓRICO

Las distrofias musculares son un grupo de enfermedades hereditarias con debilidad muscular progresiva. Su clasificación se basa en su modo de herencia, edad de inicio, músculos involucrados y su grado de progresión. ⁽²⁾

La Distrofia Miotónica (DM) fue descrita por primera vez en 1909 por Hans Steinert como una enfermedad multisistémica. Hoy en día se reconoce a la DM como la forma más común de distrofia muscular en el adulto. La prevalencia se estima en un 35 por 100,000 con una incidencia de 1 en 8,000 habitantes. ^(2, 7,9)

En 1992 se descubrió el defecto genético de la DM como una repetición de CTG en la región 3'-UTR del gen de la proteína kinasa en el cromosoma 19q13.3. En 1994 se describieron pacientes clínicamente similares a la DM pero sin la mutación descrita, denominándose distrofia miotónica tipo 2 (DM2). En 1999 se reportó la alteración de la DM2 en el cromosoma 3q. ^(7, 9)

El Consejo Internacional de Distrofia Miotónica (2000) ha actualizado la nomenclatura clínica y científica para que la alteración en el cromosoma 19 se refiera a la distrofia miotónica tipo 1 (DM1) y la del cromosoma 3 a la DM2. El término PROMM por sus siglas en ingles de "proximal myotonic myopathy" se utiliza para describir la presentación clínica de la enfermedad, sin embargo, se utiliza con mayor frecuencia en la DM2. ⁽⁷⁾

El tipo de Distrofia Miotónica más común es la DM1. Esta enfermedad se transmite de manera autosómica dominante y resulta de una expansión de repeticiones de citosina, timina y guanina (CTG) en la región no traducida de 3' del gen de la proteína kinasa de distrofia miotónica en el cromosoma 19q13.3. ^(1, 2, 7, 8, 9)

La repetición de CTG entre 5 a 35 repetidos se presenta en sujetos sanos, mientras que en pacientes con DM1, se encuentra asociado con repeticiones de 50 hasta 2000. ^(1,2)

Es la primera enfermedad autosómica dominante conocida causada por expansiones repetidas, la cual se transcribe a RNA pero no se traduce a proteína. ⁽²⁾

En la DM2 la mutación responsable es una expansión repetida de CCTG en el primer intron de ZNF9, gen que codifica una proteína de unión de ácidos nucleicos. ⁽⁸⁾

El común denominador de ambos tipos de distrofia miotónica es una expansión de repeticiones de RNA CUG en la DM1 o de RNA CCUG en la DM2, lo que provoca la formación de agregados nucleares en la célula muscular.

MANIFESTACIONES CLINICAS

La mayoría de los pacientes presentan su sintomatología en la edad adulto joven y se caracteriza por una miotonía con compromiso distrófico muscular y manifestaciones multisistémicas. ^(2,3, 11)

Alteraciones Musculares

Las alteraciones musculares son la principal queja y la forma más común de presentación en los pacientes en ambos tipos de DM, se caracterizan por debilidad lentamente progresiva, dolor y miotonía. La miotonía es una contracción muscular involuntaria con una relajación retardada debido a una hiperexcitabilidad muscular. ^(2,3,7,10, 11)

Tanto la DM1 y la DM2 resultan en debilidad temprana de flexores del cuello y del flexor profundo de los dedos, sin embargo la DM2 con frecuencia involucra la musculatura proximal de miembros inferiores, mientras que la DM1 se asocia con mayor atrofia y debilidad sintomática de los flexores de los dedos. ^(7,10, 11)

La DM1 se asocia con atrofia facial (fascies “enjuta” por atrofia de músculo temporal y masetero, calvicie frontal, debilidad facial y ptosis) y de antebrazo severa. Siendo este tipo de DM la de mayor severidad sintomática. ^(2, 3, 7)

Alteraciones multisistémicas

La afectación ocular se presenta en la gran mayoría de los pacientes con DM1 y DM2, presentando cataratas subcapsulares con opacidades iridicas rojas y verdes a través de la examinación con lámpara. ^(7, 10, 11)

Las manifestaciones cardiacas se presentan con mayor frecuencia en la DM1. Dentro de las alteraciones se pueden encontrar defectos de conducción siendo lo más frecuente el bloqueo atrio-ventricular de primer grado, en pacientes con DM y un ECG normal, se sugiere repetición del mismo cada 6 a 12 meses, ya que las alteraciones de conducción son progresivas. También se puede encontrar taquiarritmias ventriculares y arritmias supraventriculares, siendo estas últimas más frecuentes. En menor frecuencia se han observado datos de insuficiencia cardiaca congestiva (1.8%), hipertrofia del ventrículo izquierdo (19.8%), dilatación del ventrículo izquierdo (18.6%), disfunción sistólica (14%) y prolapso de la válvula mitral en (13.7%).^(2, 10)

Dentro de las alteraciones endocrinas se encuentran la hiperinsulinemia, hiperglicemia e intolerancia a la insulina dando lugar a diabetes mellitus tipo 2. También es frecuente encontrar falla testicular con hipotestosteronismo, elevación de niveles de FSH y oligoespermia.^(7, 10) La DM2 se asocia a hipotiroidismo.^(9, 11)

En cuanto a alteraciones serológicas, se asocia a un aumento en los niveles de CK menos de 5 veces de los límites superiores normales. Y una disminución en los niveles de IgG e IgM, pero normales de IgA, en ambos tipos de DM. ^(7, 9, 10)

Una de las principales diferencias entre la DM1 y DM2 son las alteraciones a nivel central, las cuales son específicas de la DM1. Las alteraciones del SNC en la DM1 implica: 1) alteraciones en el desarrollo con retraso mental y 2) cambios degenerativos (lesiones en la sustancia blanca, atrofia cortical e hiperostosis), alteraciones en la memoria y de la personalidad. ^(7, 9, 10)

En diversos estudios que han evaluado la función cognitiva en pacientes con DM1 se han resaltado las dificultades para la atención, memoria visual, construcción visual, percepción y funciones de ejecución. (3, 7, 9, 10, 11)

La hiper somnolencia y la apatía son síntomas comunes e incapacitantes en la DM1. Alrededor de un tercio de los pacientes con DM1 presentan alteraciones del sueño. Sin embargo, la hiper somnolencia parece ser una manifestación independiente de la apatía. El síntoma de apatía se asocia con pacientes con síndrome frontal. (3,11)

Otra de las principales diferencias entre la DM1 y la DM2, es que la DM1 puede dar como resultado una forma congénita severa. La forma neonatal de DM presenta anomalías en el desarrollo del esqueleto craneofacial, debilidad neonatal severa, alteraciones dismórficas, retraso mental y un mayor daño cognitivo. (3, 7, 10)

Por regla general, pacientes con mayor número de repeticiones de CTG tienen una edad de presentación más temprana y con mayor severidad de sintomatología. Es por lo que la medición de la amplificación de CTG es de considerable valor para el pronóstico.⁽¹⁾

Se ha encontrado un mejor pronóstico en pacientes con DM1 con repeticiones entre 50 a 200. Se observó que menos de la mitad de los pacientes con muy pequeñas expansiones (≤ 99 CTG) eran sintomáticos, la mayoría de ellos presentan solamente cataratas.⁽¹⁾

Los síntomas se encontraron con mayor prevalencia en los pacientes con repeticiones entre 100 y 200 de CTG .⁽¹⁾

La Muscular Disability Rating Scale (MDRS) fue realizada por Mathieu et al., para evaluar el grado de afección en 295 pacientes que presentaban la forma adulta de distrofia miotónica. Esta escala fue realizada para evaluar la afectación y no la incapacidad, por lo que ahora es llamada Muscular Impairment Rating Scale (MIRS).

Posteriormente ha sido utilizada para valorar el grado de progresión de la afectación muscular en la DM, basados en la evaluación clínica. Esta escala esta en concordancia con la progresión de la afección muscular de distal a proximal en la DM1 ⁽²⁸⁾.

DIAGNÓSTICO

El diagnostico se realiza mediante la historia clínica (antecedentes familiares, exploración física) y estudio electromiográfico (descargas miotónicas o alteraciones específicas). La biopsia muscular es considerada de poca importancia para establecer un diagnóstico. En ambos tipos de DM presentan las mismas características histológicas, con fibras musculares anguladas, atróficas o hipertróficas, ocasionalmente necróticas, con núcleo localizado centralmente y grupos nucleares. ^(9, 10)

La determinación del número de repetidos CTG a través del análisis molecular nos permite detectar el 100% de los casos, además de discernir entre los diferentes tipos de DM fortaleciendo el diagnóstico diferencial. ⁽⁴⁰⁾

TRATAMIENTO

No existe tratamiento específico, siendo principalmente sintomático. Se ha reportado el uso de AINES, carbamazepina o esteroides para aminorar el dolor muscular. En pacientes en que la miotonía persiste ha tenido cierto beneficio el uso de mexiletina, fenitoina o carbamazepina, y puede ser considerado el uso de sulfato de quinina.

En lo que respecta al desgaste muscular en pacientes con DM1 se ha utilizado sulfato de dehidro-epiandrosterona, sin embargo se requiere de mayor investigación. ^(12, 23)

JUSTIFICACIÓN

La Distrofia Miotónica es la enfermedad neuromuscular más frecuente en el adulto. El tipo de Distrofia Miotónica más común es la DM1.

Como regla general, pacientes con mayor expansión de repetidos de CTG tienen una edad de presentación más temprana y mayor severidad de los síntomas.

Sin embargo, aunque es una enfermedad con compromiso multisistémico es la distrofia muscular que menor discapacidad presenta. Con la correlación genotípica y fenotípica se podrá establecer un plan de manejo rehabilitatorio que puede ayudar a mantener la calidad de vida del paciente, disminuyendo comorbilidades médicas secundarias, previniendo o limitando deformidades y así maximizar la función física y psicosocial, permitiendo al paciente integrarse a la sociedad.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Cuál es la variabilidad clínica y la edad de presentación en la Distrofia Miotónica Tipo I en correlación con la expansión de repetidos CTG?

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL:

1. Analizar la variabilidad clínica en los pacientes con DM1
2. Analizar la variabilidad en la edad de presentación en los pacientes con DM1

HIPÓTESIS

Los pacientes con Distrofia Miotónica presentan gran variabilidad clínica relacionado a la longitud de la expansión de repetidos, donde la edad de presentación clínica, la severidad y progresión de los síntomas se vera influenciado negativamente, por consiguiente el estado funcional tendrá un mayor deterioro e interferirá en la realización de sus actividades diarias, sociales, laborales y recreativas.

PACIENTES Y MÉTODOS

Diseño

Se trata de un estudio descriptivo, transversal, observacional y prospectivo

Población

Pacientes con diagnóstico de DM1, a quienes se les realizó una evaluación clínica y se clasificó el deterioro funcional por medio de la escala MIRS.

Criterios de selección

Se incluyeron en el estudio pacientes con DM1 de ambos sexos.

El diagnóstico de DM1 se estableció con los siguientes criterios:

1. Historia Clínica / Historia Familiar
2. Examen Físico: Alteraciones musculares como atrofia, debilidad, dolor y miotonía
3. Alteraciones electromiográficas
4. Diagnóstico molecular realizado en el INR: Se tomaron muestras de sangre periférica a los pacientes que acudieron al área de rehabilitación neuromuscular del INR y que cumplieron con el diagnóstico clínico y electromiográfico para DM1. Posteriormente se aisló el ADN para su análisis genético. El análisis genético de *DMPK* se realizó por PCR empleando un par de *primers* (P1 y P2) para flanquear los repetidos CTG y otro par (P3R y P4CTG) para mostrar las expansiones del triplete. El *primer* P1 fue marcado con el fluoróforo "6-carboxi-fluoresceína" (FAM). Las muestras se analizaron por medio de electroforesis capilar en el secuenciador automatizado ABI PRISM 310 (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA). La determinación del número de repetidos fue determinado conforme a lo reportado por Falk M, et al.⁽³⁷⁾

Los criterios de exclusión fueron pacientes que cursaran con otro tipo de alteración miotónica, distrofia miotónica tipo 2 u otra enfermedad neuromuscular.

VARIABLES

Se realizó una exploración neurológica completa con énfasis en los músculos, analizando la fuerza y la presencia del fenómeno miotónico.

La valoración de la fuerza muscular en los pacientes se llevo a cabo mediante el método de valoración muscular que más se utiliza en la práctica clínica, basada en la escala del Medical Research Council (MRC), donde se consideran los siguientes grados: Grado 0: no se detecta contracción activa en la palpación ni en la inspección visual. Grado 1: se ve o se palpa contracción muscular pero es insuficiente para producir el movimiento del segmento explorado. Grado 2: contracción débil, pero capaz de producir el movimiento completo cuando la posición minimiza el efecto de la gravedad. Grado 3: La contracción es capaz de ejecutar el movimiento completo y contra la acción de la gravedad. Grado 4: la fuerza no es completa, pero puede producir un movimiento contra la gravedad y contra una resistencia manual de mediana magnitud. Grado 5: la fuerza es normal y contra una resistencia manual máxima por parte del examinador. Se utilizan los signos + y – junto al número asignado para afinar la valoración entre dos grados.

Con respecto al estudio electromiográfico, todos presentaron descargas miotónicas con patrón miopático, el cual fué realizado a través de un equipo Nicolet Biomedical Viking IV (Madison, USA). Las descargas miotónicas se caracterizan por el sonido clásico de bombardeo ó avión en picada, por irritación mínima al introducir la aguja provocando descargas de las fibras musculares.

INSTRUMENTOS

Muscular Impairment Rating Scale (MIRS)

Para categorizar a los pacientes en uno de los 5 puntos de la MIRS, el examen clínico incluyó la detección de miotonía, atrofia en músculo temporal o masetero, debilidad facial, ptosis, lenguaje nasal y el examen manual muscular de 11 grupos musculares bilaterales: flexores del cuello, seis grupos musculares proximales (abductores del hombro, flexores del codo, extensores del codo, flexores de cadera, extensores de rodilla, flexores de rodilla) y cuatro grupos musculares distales (extensores de muñeca, flexores de los dedos, dorsiflexores del tobillo, flexores plantares del tobillo). Se definió la fuerza muscular de acuerdo a la MRC, como debilidad leve a moderada con una MRC entre 3/5 y 4+/5 y una debilidad severa con una MRC de menor o igual a -3/5 (En el grado severo de debilidad, el músculo mueve la articulación en contra de la gravedad, pero sin completar el arco de movilidad completo o con mayor debilidad).

Muscular Impairment Rating Scale (MIRS)

1	Sin afección muscular clínicamente
2	Signos mínimos: Miotonía, atrofia temporal o mandibular, debilidad facial, debilidad flexores del cuello, ptosis, lenguaje nasal, sin debilidad distal excepto debilidad flexor de los dedos aislada
3	Debilidad Distal: Sin debilidad proximal excepto debilidad aislada de extensores del codo.
4	Leve a moderada debilidad proximal
5	Debilidad proximal severa (MRC menor o igual -3/5)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis de tipo descriptivo reportando frecuencias para las variables cualitativas, así como promedios y desviaciones estándar para las variables cuantitativas.

Se realizó comparaciones de acuerdo a la edad de los pacientes con prueba de Chi cuadrada o T de student, según el caso.

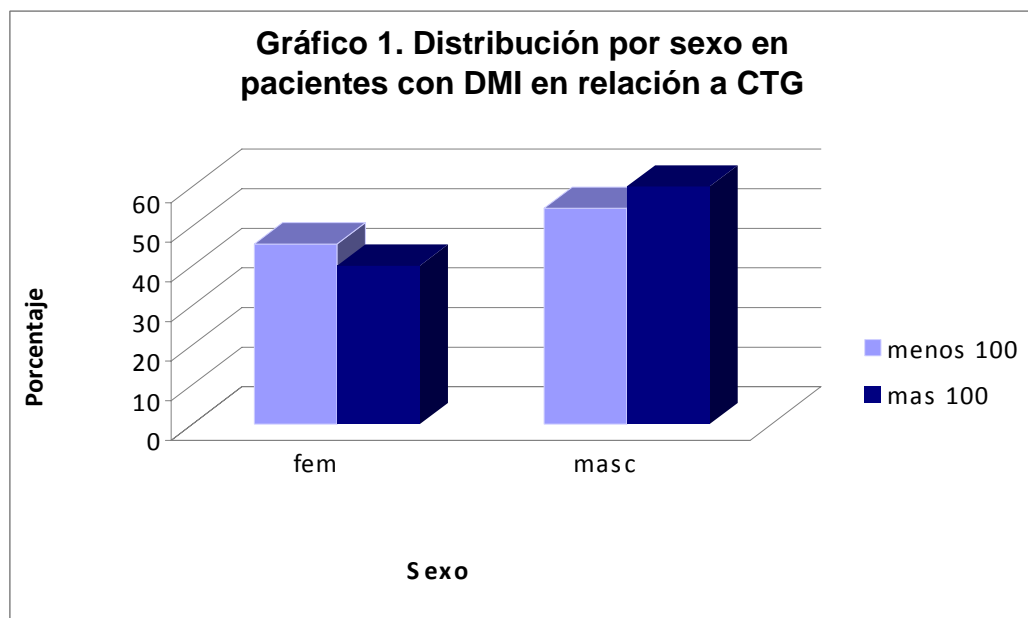
RESULTADOS

Se estudiaron un total de 21 pacientes con Distrofia Miotónica tipo I (DM1), conformados por nueve mujeres y doce hombres. A partir del estudio molecular, se dividieron en dos grupos de acuerdo al número de repetidos CTG encontrados (Gráfico 1, Tabla 1):

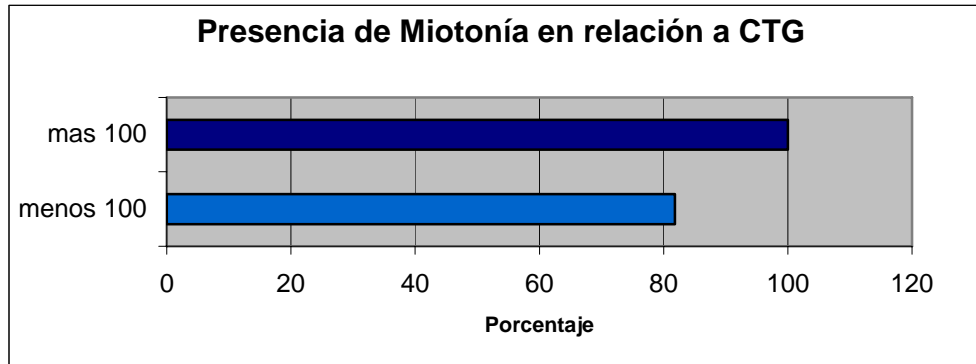
a) el primer grupo formado por once pacientes (cinco mujeres 45.5% y seis hombres 55.5%) con menos de 100 repetidos, los cuales presentaron un rango de expansión entre 47 y 98 repeticiones (mediana = 88).

b) el segundo grupo con un total de diez pacientes (cuatro mujeres 40% y seis hombres 60%) que presentaron expansiones por encima de 100 repetidos, con un rango entre 100 y 128 repeticiones (mediana = 121).

El rango de edad en pacientes con menos de 100 repetidos fue de 26 a 56 años con una mediana de 45 años, y en pacientes con más de 100 repetidos con un rango de 11 a 39 años con una mediana de 27.5 años (Tabla 1).



La presencia de miotonía en nuestra población se presentó en un 81.8% en el grupo uno con menores de 100 repetidos y en un 100 % de los pacientes que conformaban el grupo 2 con mas de 100 repetidos ($p = 0.1$). (Gráfico 2)



A nivel facial los resultados muestran la presencia de atrofia temporal y debilidad facial en 9 de 11 pacientes en el grupo uno (81.8%) y en 9 pacientes del grupo 2 (90%) ($p = 0.5$) (Gráfico 3 y 4 respectivamente). Así como presencia de ptosis y lenguaje nasal en 8 pacientes del grupo con menor de 100 repetidos (72.7%) y en 9 pacientes del grupo con más de 100 repetidos (90%) ($p = 0.3$) (Gráfico 5 y 6).

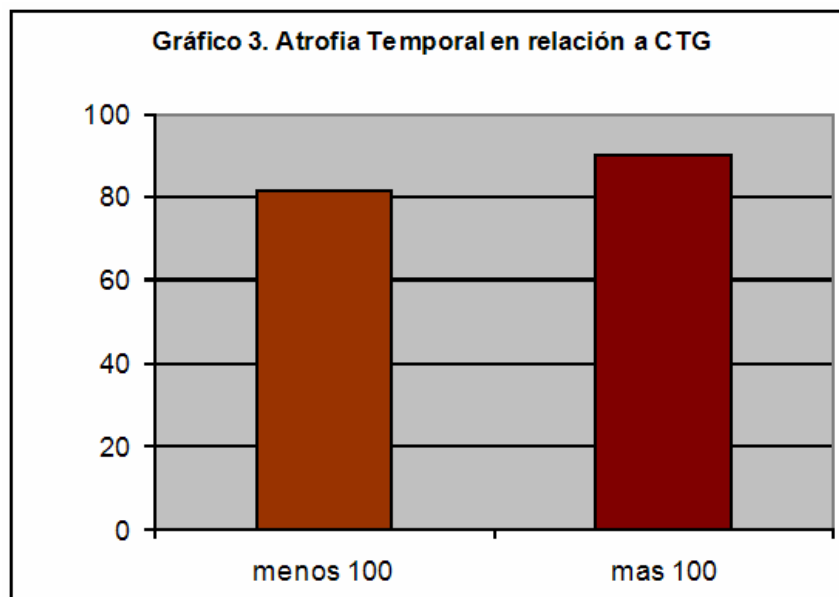


Gráfico 4. Porcentaje de Debilidad Facial en relación a CTG

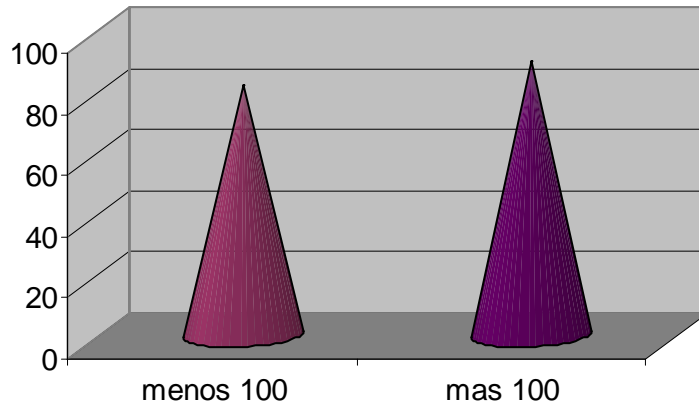
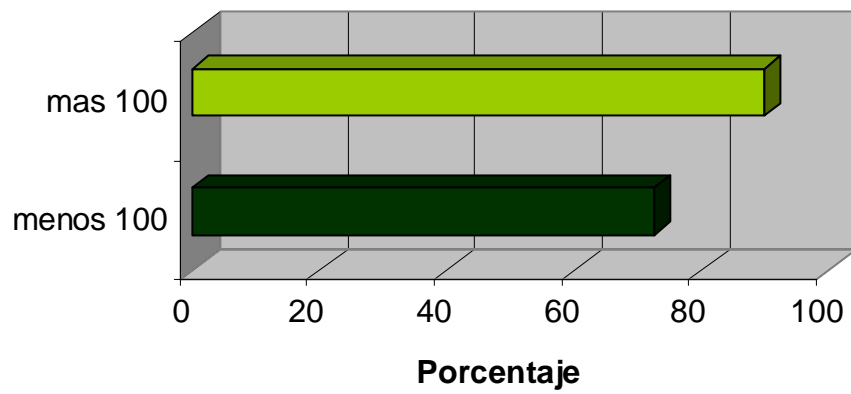
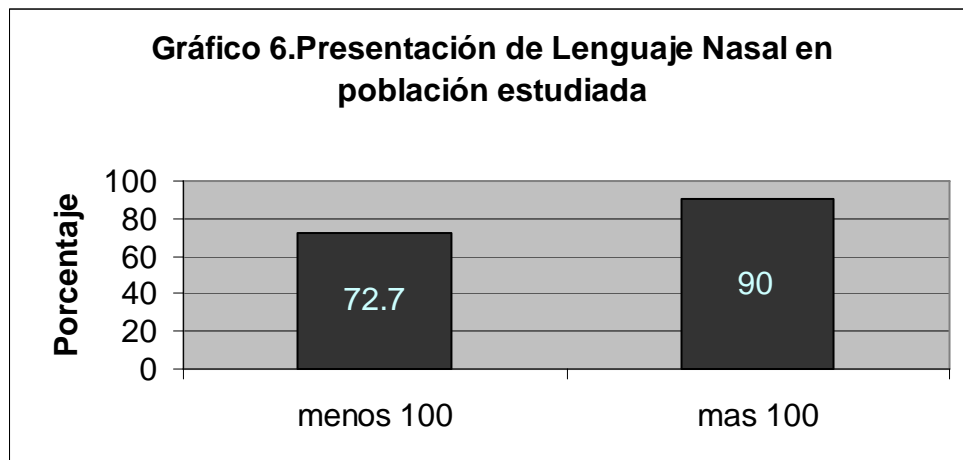
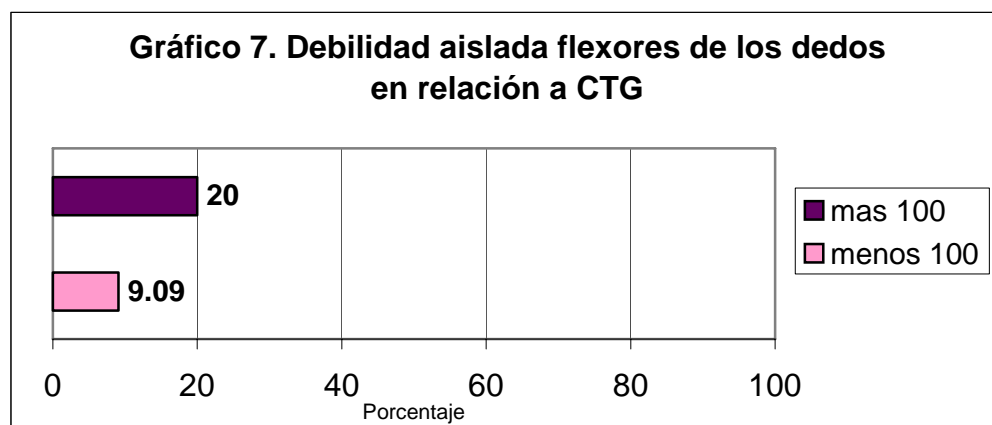


Gráfico 5. Correlación Ptosis y CTG

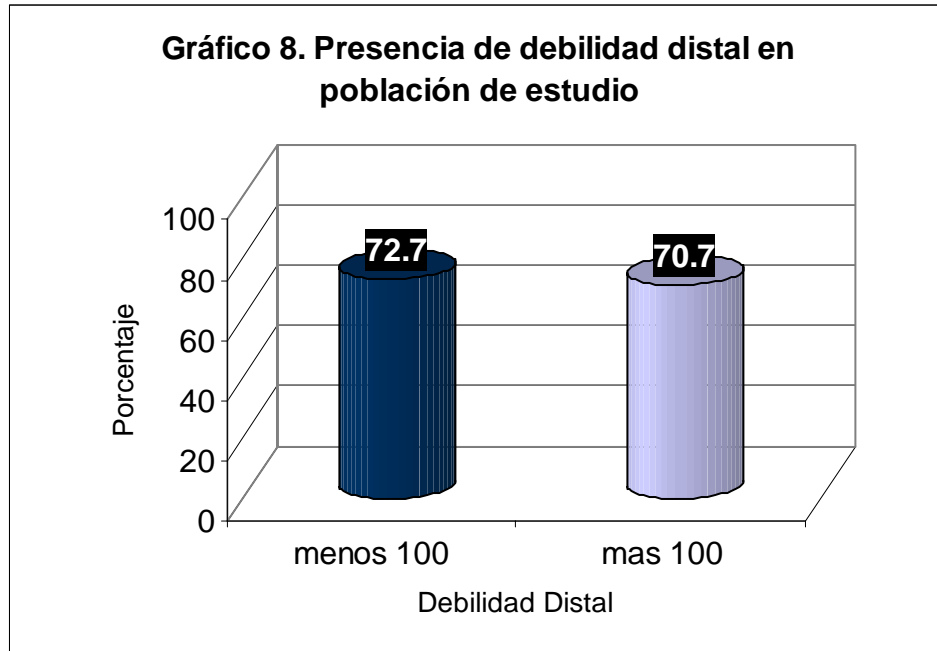




En cuanto a la exploración física e implicación muscular en las extremidades, en el Gráfico 7 se observa la presencia de debilidad aislada de flexores de los dedos en solo un paciente (9.09%) del grupo con menos de 100 repetidos y en 2 pacientes (20%) del grupo con más de 100 repetidos ($p = 0.4$).



Sin embargo la presencia de debilidad distal es importante en ambos grupos siendo de 72.7% en el primer grupo y de 70.7% en el segundo grupo ($p = 0.8$) (Gráfico 8).



Como puede observarse en la Tabla 1, la edad de presentación de la DM1 entre ambos grupos mostró diferencias estadísticamente significativas ($p = 0.001$). También se observó que la presencia de debilidad proximal en el grupo con menos de 100 repetidos tiene una mediana de 2 siendo esta una debilidad aislada de extensores del codo, mientras que en pacientes con más e 100 repetidos la mediana fue de 3 representando debilidad proximal moderada (3 a 4+ de acuerdo a la MRC) en los grupos musculares estudiados (abductores del hombro, flexores del codo, extensores del codo, flexores de cadera, extensores de rodilla, flexores de rodilla).

Ambos grupos obtuvieron una mediana de 3 en la valoración de la presencia de cansancio, valorada como “algunas veces” (Tabla 1).

En cuanto a la variabilidad en la escala MIRS la mediana en el grupo con menos de 100 repeticiones fue de 3, mientras que en el grupo con más de 100 repetidos la mediana fue de 4 (Tabla 1).

Tabla 1

	Menos de 100 Mediana (Rango)	Mas de 100 Mediana (Rango)	P
Edad	45 (26 – 56)	27.5 (11 – 39)	.001
Edad de presentación	27 (18 – 48)	12.5 (4 – 36)	.001
Debilidad Proximal	2 (1 – 4)	3 (1 – 4)	.1
Cansancio	3 (1 – 5)	3 (1 – 4)	.2
MIRS	3 (1 – 5)	4 (2 – 5)	.04
CTG	88 (47 – 98)	121 (100 – 128)	.0001

DISCUSIÓN

La DM1 es la forma más común de distrofia muscular en adultos. Esta enfermedad autosómica dominante es el resultado de una expansión de repetidos inestable de citosina, timina y guanina (CTG) en la región 3 no traducida del gen de la proteína quinasa en el 19q13.3. El rango de repetidos de CTG es entre 5 a 35 en sujetos sanos, mientras que en la DMI se expande hasta varios miles de repetidos. Se ha observado en diversos estudios que con mayor expansión de repetidos de CTG se tiene una edad de presentación más temprana y una sintomatología más severa.

En el presente estudio se analizó la correlación clínica y de edad de presentación con el número de expansión de repetidos de CTG. En nuestro estudio identificamos diferencias estadísticamente significativas con respecto a la edad y al número de repetidos de CTG, la mediana del primer grupo fue de 45 años (26 a 56), mientras que el segundo grupo presentó una mediana de 27.5 años (11 a 39). Entre el grupo de menor edad cabe mencionar la importancia significativa en la edad de presentación (mediana de 12.5) en comparación con el grupo de mayor edad (mediana 27 años), lo que significa que a mayor número de repetidos, la sintomatología de la enfermedad inicia a una más temprana edad, lo cual es similar a lo reportado anteriormente por Arsenault et al., y Gagnon et al. ^(1,15)

A diferencia del trabajo reportado por Arsenault et al., quienes observaron que menos de la mitad de los pacientes con repeticiones de CTG menores a 100 son sintomáticos, en este estudio se observó una presentación clínica importante por encima del 52% en pacientes con menos de 100 repetidos (11 de 21 pacientes) con presencia de miotonía, atrofia y debilidad facial así como debilidad distal; sin embargo con menor presencia de debilidad proximal, la cual se observó mucho más frecuente en pacientes con repeticiones por arriba de 100.¹

Aunque la valoración clínica aislada de miotonía, atrofia temporal, debilidad facial, ptosis, lenguaje nasal, debilidad aislada de flexores de los dedos y debilidad distal no

fue significativa, la valoración mediante la escala MIRS si fue significativamente importante entre uno y otro grupo ($p = 0.4$). En el grupo con menos de 100 repetidos la mediana en la escala de 1 a 5 grados fue de 3, lo cual nos habla de la presencia de debilidad distal sin debilidad proximal, excepto debilidad aislada de extensores del codo. Mientras tanto, el grupo con más de 100 repetidos presentó una mediana de grado 4 refiriéndose a la presencia de leve a moderada debilidad proximal en todos los grupos musculares evaluados. De acuerdo a estos resultados, los individuos con un mayor número de repetidos CTG presentan un mayor grado de afección.³⁸

Es importante comentar que se encontró 1 paciente con menos de 100 repetidos con valoración en la escala MIRS grado 5, e inversamente 2 pacientes con más de 100 repetidos con una escala 2 de MIRS, lo que nos confirma que puede existir variabilidad en la severidad clínica independientemente del número de repetidos de CTG. Aunque esto es poco común, en otras patologías provocadas por expansiones de repetidos como la ataxia espinocerebelar tipo 2, se han encontrado casos donde se presentan variaciones tanto en la severidad como en el inicio de la enfermedad con respecto al número de repeticiones CTG, esto ha sido explicado porque algunos individuos presentan algunas variaciones genéticas que los pueden hacer más susceptibles o más resistentes a la patología en sí, por lo que el estudio enfocado a estos pacientes será muy importante en un futuro.³⁹

Como hallazgo importante se observó, al igual que otros estudios como el de Passos-Bueno et al.,³⁶ el fenómeno de anticipación, que es el incremento en la severidad y edad de presentación mas temprana en generaciones sucesivas, en tres pares de padre/hijo afectados, mostrando un incremento significativo en la expansión de repetidos como en la severidad de las manifestaciones clínicas y edad de presentación, con las siguientes características clínicas (hijo-padre): número de repetidos de CTG 124, 125 y 128 en relación con su progenitor de 84, 90 y 93; edad de presentación 5, 4 y 5 contra 27, 18 y 43; escala MIRS 3, 5 y 4 en comparación a 3, 3, 3 respectivamente.

Estos datos tienen su importancia para la valoración temprana en pacientes en riesgo de presentar esta enfermedad, ya que se ha observado un inicio insidioso en la presentación de los síntomas y la detección oportuna de los mismos puede ayudar a disminuir comorbilidades médicas secundarias, prevenir o limitar deformidades y así maximizar la función física y psicosocial, permitiendo al paciente integrarse a la sociedad.

Por último, en la valoración y percepción de cansancio de los pacientes se observa dentro del mismo rango para ambos grupos, con una mediana de tres que representa la sensación de cansancio “algunas veces” en las últimas 4 semanas.

Cabe mencionar el número de la muestra es un factor que puede influir en estos resultados, por lo que un estudio con una cohorte mucho más extensa nos llevará a tener resultados mucho más confiables.

La meta en el manejo de los pacientes con distrofia muscular no es curar a los pacientes, sino aumentar su funcionalidad y mejorar sus capacidades, su interacción social e independencia. Los mejores resultados se obtienen de un manejo temprano.

CONCLUSIONES

- La edad del paciente y la edad de presentación de la enfermedad tienen una correlación estadísticamente significativa con la expansión de repetidos de CTG.
- La escala MIRS es un instrumento de gran utilidad para la evaluación de la afección en pacientes con Distrofia Miotónica. Podría ser también de gran utilidad para la valoración en la progresión de la enfermedad en estos pacientes.
- La variabilidad clínica en los pacientes con Distrofia Miotónica no siempre corresponde con la longitud en la expansión de repetidos de CTG. Se requeriría una mayor muestra de estudio y amplitud de la valoración para que sea significativa la correlación.
- El fenómeno de anticipación es una característica importante en los pacientes con Distrofia Miotónica.
- La detección oportuna de esta enfermedad en pacientes en riesgo puede prevenir comorbilidades médicas, para mejorar funcionalidad y capacidades de estos individuos, logrando una mejor integración a la sociedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arsenault M, Prévost C, Lescault A. Clinical characteristics of myotonic dystrophy type 1 patients with small CTG expansions. *Neurology* 2006; 66: 1248-1250
2. Sovari A, Kenneth C, Farokhi F. Cardiovascular Manifestations of Myotonic Dystrophy – 1. *Cardiology* 2007; 15: 191-194
3. Rubinsztein J, Rubinsztein D. Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 510 – 515
4. Antonini G, Soscia F, Giubilei F, De Carolis A, Gragnani F, Morino S, Ruberto A, Tatarelli R. Health-related quality of life in myotonic dystrophy type 1 and its relationship with cognitive and emotional functioning. *J Rehabil Med* 2006 ;38(3):181-5.
5. Sansone V; Gandossini S, Cotelli M. Health-Related Quality of Life in Myotonic Dystrophy Type 1 (DM1) and Type 2 (DM2): Correlations with Indexes of Cognitive and Behavioral Abnormalities: P03.075. *Neurology* 2006 66(5) Supplement 2:A151-A152
6. Nätterlund B, Ahlström G. Activities of daily living and quality of life in persons with muscular dystrophy. *J Rehabil Med* 2001; 33(5):206-11
7. Ranum L, Day J. Myotonic Dystrophy: Pathogenesis Comes into Focus. *Am. J. Hum. Genet* 2004; 74: 793-804
8. Thurman M, Thornton C. Myotonic Dystrophy: RNA- mediate muscle disease. *Neurology* 2007; 20: 572-576
9. Finsterer J. Myotonic dystrophy Tipe 2. *European Journal of Neurology* 2002; 9: 441-447
10. Day J, Ricker K, Jacobsen J, Rasmussen L, Dick K. Myotonic Dystrophy type 2 Molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology* 2003; 60: 657-664
11. Meola G, Sansone V. Cerebral Involvement In Myotonic Dystrophies, *Muscle Nerve* 36: 294–306, 2007

12. Machuca-Tzili L, Brook D, Hilton-Jonrs D. Clinical and molecular aspects of the Myotonic Dystrophies: A Review. *Muscle Nerve* 2005; 32: 1-18
13. Miller T. Differential Diagnosis Of Myotonic Disorders, *Muscle Nerve* 2008, 37: 293–299.
14. Cup E, Pieterse A. Exercise Therapy and Other Types of Physical Therapy for Patients With Neuromuscular Diseases: A Systematic Review, *Arch Phys Med Rehabil* 2007, 1452-1464
15. Gagnon C, Mathieu J. Life Habits In Myotonic Dystrophy Type 1, *J Rehabil Med* 2007; 39: 560–566
16. Cho D, Tapscott S. Myotonic dystrophy: Emerging mechanisms for DM1 and DM2, *Biochimica et Biophysica Acta* 2007, 195–204
17. Korade-Mirnic Z, Babitzke P, Hoffman E. Myotonic dystrophy: molecular windows on a complex etiology, *Nucleic Acids Research* 1998, Vol. 26, No. 6 1363–1368
18. Meola G, T.Moxley R. Myotonic Dystrophy Type 2 And Related Myotonic Disorders, *J Neurol* 2004, 251 : 1173–1182
19. Mankodi A, Thornton C.A. Myotonic Syndromes, *Curr Opin Neurol* 2002, 15:545±552.
20. Gagnon C, Mathieu J. Predictors of Disrupted Social Participation in Myotonic Dystrophy Type 1, *Arch Phys Med Rehabil* 2008;89:1246-55.
21. Ranum L, Cooper T. RNA-Mediated Neuromuscular Disorders, *Annu. Rev. Neurosci* 2006. 29:259–77
22. Logigian E, Ciafaloni E, Quinn C. Severity, Type, And Distribution Of Myotonic Discharges Are Different In Type 1 And Type 2 Myotonic Dystrophy, *Muscle Nerve* 2007, 35: 479–485
23. Gagnon C, Noreau L, Moxley RT, Towards an integrative approach to the management of myotonic dystrophy type 1, *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 2007;78;800-806
24. WHO. International classification of functioning, disability and health: ICF. Geneva: WHO; 2001.

25. Secretaria de Salud, Subsecretaria de Innovación y Calidad
26. Masur, Scales and Scores in Neurology, Thieme 2003.
27. Mathieu, De Braekeleer, Prévost. Myotonic dystrophy: clinical assessment of muscular disability in an isolated population with presumed homogeneous mutatio. *Neurology* 1992; 42: 203-208
28. Mathieu, Boivin, Meunier. Assessment of a disease-specific muscular impairment rating scale in myotonic dystrophy, *Neurology* 2001; 56: 336-340.
29. Gennarelli M, Novelly G, Bassi F, Martorell L, Cornet M. Prediction of Myotonic Dystrophy Clinical Severity Based on the Number of Intragenic (CTG) Trinucleotide Repeats, *American Journal of Medical Genetics* 1996; 65:342-347
30. Marchini C, Lonigro R, Verriello L, Pellizzari L, Bergonzi P, Damante G. Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy, *Clin Genet.* 2000 Jan;57(1):74-82.
31. Jaspert A, Fahsold R, Grehl H, Claus D. Myotonic dystrophy: correlation of clinical symptoms with the size of the CTG trinucleotide repeat, *J Neurol.* 1995 Jan;242(2):99-104.
32. Prior TW. Technical standards and guidelines for myotonic dystrophy type 1 testing, American College of Medical Genetics (ACMG) Laboratory Quality Assurance Committee. *Genet Med.* 2009 Jul;11(7):552-5.
33. Wong LJ, Ashizawa T, Monckton DG, Caskey CT, Richards CS. Somatic heterogeneity of the CTG repeat in myotonic dystrophy is age and size dependent, *Am J Hum Genet.* 1995 Jan;56(1):114-22.
34. Wong LJ, Ashizawa T. Instability of the (CTG)_n repeat in congenital myotonic dystrophy, *Am J Hum Genet.* 1997 Dec;61(6):1445-8. No abstract available.
35. Martorell L, Martinez JM, Carey N, Johnson K, Baiget M. Comparison of CTG repeat length expansion and clinical progression of myotonic dystrophy over a five year period, *J Med Genet.* 1995 Aug;32(8):593-6.

36. Passos-Bueno MR, Cerqueira A, Vainzof M, Marie SK, Zatz M. Myotonic dystrophy: genetic, clinical, and molecular analysis of patients from 41 Brazilian families, *J Med Genet.* 1995 Jan;32(1):14-8.
37. Falk, Vojtiskova, Lukas, Kroupova. Simple Procedure for Automatic Detection of Unstable Alleles in the Myotonic Dystrophy and Huntington's Disease Loci, *Genetic Testing.* 2006, Vol 2, 85-97.
38. Magaña JJ, Leyva-García N, Cisneros-Vega B. Patogénesis de la distrofia miotónica tipo 1 (DM1), *Gac Méd Méx* Vol. 145 No. 4, 2009, 305-311.
39. Pulst SM, Santos N, Wang D, Yang H, Huynh D, Velazquez L, Figueroa KP. Spinocerebellar ataxia type 2: polyQ repeat variation in the CACNA1A calcium channel modifies age of onset, *Brain.* 2005, Vol. 128, 2297-2303.
40. Bird TD. Myotonic Dystrophy Type I. *Gene Clinics: Clinical genetic information resource* [data base on line]. University of Washington, Seattle, update 11/ 15/2007.
www.ncbi.nlm.nih.gov/bookshelf/br.fcgi?book=gene&part=myotonic-d.