

Revisión y estado actual de la enfermedad de Steinert o distrofia miotónica

J. Castellanos Maroto *
M. Carnicero Bijarrabal *
F. Lahoz Rallo *
J. L. Rebollar Mesa **

RESUMEN

La enfermedad de Steinert presenta unos rasgos clínicos, miotonía y distrofia muscular, tan claros y específicos que el diagnóstico raramente ofrece dificultades; pero además presenta una gran riqueza clínica de forma que es raro el órgano o sistema que no se afecta en esta enfermedad, con síntomas tan típicos como las cataratas, la atrofia testicular o las lesiones cardíacas.

En el presente trabajo hacemos una revisión de esta enfermedad, atendiendo fundamentalmente a los aspectos más debatidos de la misma, como son la patogenia, los síntomas endocrino-metabólicos y la afectación del sistema nervioso central.

También se recogen los últimos ensayos farmacológicos en busca de una terapéutica eficaz.

SUMMARY

Steinert Myotonia Dystrophyca.

Clinical features of this disease (namely myotonia and muscle dystrophy) are so clear cut that diagnosis seldom presents difficulties. The disease affects a variety of organs and systems (almost every one, we could say) with such typical signs as cataract, testicle atrophy and heart lesions.

This work deals with the most debated aspects of this entity, pathogenesis, endocrine-metabolic disorders and CNS involvement. Late drug therapy assays in search of an efficient cure are discussed.

DISTROFIA MIOTONICA (Enfermedad de Steinert)

La unión de una enfermedad muscular progresivamente degenerativa y de miotonía, define un padecimiento descrito desde los primeros años del siglo XX, al que progresivamente se le han añadido nuevas alteraciones asociadas.

Aunque existen referencias anteriores (1) (2), las primeras descripciones de la distrofia miotónica como un enfermedad nueva y distinta de las conocidas corresponden a Steinert (3) y Batten y Gibb (4) en el año 1909. El primero en llamarla distrofia miotónica fue probablemente Rohrer (5) en 1916.

Los primeros estudios clínicos y la evidencia de otras alteraciones asociadas como la atrofia testicular, las opacidades corneales y los trastornos psíquicos y de la personalidad corresponden a la escuela alemana de neurología, de gran importancia en el primer cuarto de siglo. Posteriormente se describen las alteraciones cardiológicas y

respiratorias y se determina la forma de transmisión de la enfermedad. El determinar si las alteraciones musculares eran primarias o secundarias llevó durante 40 años a complicadas experiencias electroneurológicas y a repetidas determinaciones enzimáticas, dando resultados contradictorios una y otra vez.

Es a partir de la década de los años 60 cuando se abre un nuevo horizonte en la patogenia de la enfermedad, al descubrir alteraciones a nivel de la membrana celular, lo que explicaría la aceptación multisistemática de la enfermedad y aclarará definitivamente su patogenia, desentrañando las múltiples incógnitas que aún presenta.

La existencia de una forma congénita de la enfermedad, distinta de la forma del adulto en muchos puntos, se describió también en 1960, a pesar de ser una forma de presentación bastante frecuente y con unas formas características de herencia.

La distrofia miotónica es la más frecuente de las distrofias del adulto. No existen datos precisos pero es aceptado por muchos autores la existencia de casos que nunca son diagnosticados o que no requieren atención médica. Esta misma variabilidad en la expresión fenotípica de la enfermedad es la que

obliga a interpretar los estudios epidemiológicos con suma cautela. De los tres estudios más importantes realizados (6) (7) (8) se deduce que las variaciones de un país a otro no son muy marcadas existiendo una frecuencia que oscila entre 2,4 y 5,5 afectados por 100.000 habitantes. Todorov (9) intentó calcular la frecuencia de la alteración genética tomando los datos de Klein (6) y completándolos con otros propios, obteniendo una frecuencia de 13,5 portadores genéticos por cada 100.000 nacidos.

Ya desde las primeras series se evidenció la existencia de algunos casos familiares, pero no es hasta el año 1918 en que Fleisher (10) establece que la distrofia miotónica es una enfermedad con herencia autosómica dominante con un alto grado de variación en la expresión de la enfermedad, lo cual ha sido repetidamente confirmado en trabajos posteriores (11) (12) (6) (7).

La tasa de mutación se ha estimado en 0,5-1,6¹⁰⁻⁵ (13).

Aunque se sabe que el gen de la distrofia miotónica está ligado al grupo sanguíneo Luterano, locus secretor, no se conoce todavía qué cromosoma contiene este grupo de enlace (13) (14).

Actualmente se admite que la heterogeneidad genética debida a mutaciones

* Servicio de Medicina Interna III. Hospital Clínico de San Carlos de Madrid.

** Capitán Médico en excedencia Profesor Titular de la Universidad Complutense.

múltiples (13) (15) puede ser la causa de las variaciones que se observan en cuanto al grado de afectación y la edad de presentación entre los enfermos afectados de distrofia miotónica. Bunday y Carter (16) analizaron la correlación entre las diferentes familias y entre los integrantes de una misma familia en cuanto a edad de presentación y encontraron coeficientes de correlación entre familiares con-sanguíneos y entre padres e hijos, con significación estadística. Hay datos sugerentes de que existen dos o quizá tres formas superpuestas, aunque diferentes, en cuanto a edad de presentación y severidad de la afectación. Sin embargo, estos estudios presentan todavía algunas lagunas y contradicciones con trabajos anteriores que no permiten aceptarlos plenamente.

Harper (17) sugiere la presencia de otros factores no genéticos que influyan en su incidencia, en la edad de presentación y en la severidad de la afectación. Estos factores son absolutamente desconocidos en la actualidad, pero la evidencia de la transmisión casi exclusiva por parte de la madre de los casos de presentación congénita, sugiere la presencia de un factor materno y no un fenómeno de anticipación como sugieren los genetistas, para explicar la mayor severidad en la afectación de los enfermos de las nuevas generaciones. Los niños con afectación congénita nacen de madres con afectación ligera, y hasta ahora no se ha descrito en la literatura ningún descendiente de pacientes afectados de enfermedad congénita, lo que podría traer alguna luz sobre el problema.

Lógicamente, como corresponden al tipo de herencia, no hay variaciones en la afectación entre sexos, salvo en las formas congénitas no hay diferencias en cuanto a la transmisión por el padre o por la madre.

PATOGENIA

Tres teorías se han manejado para explicar la patología de la distrofia miotónica.

Desechada la teoría vascular que atribuía la distrofia a isquemia crónica del músculo, los trabajos de Buller y col. (18) hicieron saltar la duda, que todavía no está resuelta, de que las distrofias fueran secundarias a alteraciones en la inervación del músculo.

Mc Comas y col (19) publicaron un método que les permitía contar el número de unidades motoras funcionantes en un músculo, encontrando que estaban disminuidas en la distrofia

miotónica; este método, corregido por él mismo (20) y por otros autores (21), confirmó los resultados para la distrofia miotónica, aunque no para el resto de las distrofias.

Hay algunas alteraciones clínicas sugerentes de afectación del sistema nervioso periférico y de la médula, pero éstas no se han confirmado histológicamente. La única alteración neurológica bien documentada y constante en la distrofia miotónica es la arborización inusualmente grande de las terminaciones nerviosas, que en ningún caso se puede considerar como la causa primaria de la distrofia.

El hecho de que la microscopía electrónica haya demostrado claramente que no existen trastornos en la inervación de las fibras musculares degeneradas (22) obliga a pensar que las alteraciones nerviosas son secundarias y que la alteración primaria es muscular.

Hay datos que parecen confirmar esto, como el no existir alteraciones en el número y distribución de los receptores de acetilcolina (23). Sin embargo, posteriormente Behrens y col. (24) demuestran un transporte axonal deficiente de acetilcolina tanto en nervios motores como sensitivos. Engel y col. (22) no encontraron alteraciones de los nervios intramusculares ni en la región postsináptica.

Un nuevo estudio con la técnica de Hopf (25) de la máxima y mínima velocidad de conducción nerviosa y del porcentaje de fibras con velocidad intermedia en pacientes con distrofia miotónica, encuentra reducción de ambas velocidades de conducción, pero de forma inconstante, así como distribución de las fibras de velocidad intermedia similar a los grupos controles. Estos datos no apoyan la etiología neurogénica de la distrofia miotónica, considerándose tan solo como parte de los muchos trastornos de una enfermedad sistémica.

A pesar de todo esto, los estudios electrofisiológicos continúan dando pruebas de la afectación de los nervios, que no pueden explicarse solamente por afectación muscular.

En 1974, en el tercer congreso de patología muscular, los nuevos argumentos de Mc Comas y de otros defensores de la teoría neurogénica no pudieron ser contestados (26) y la duda no ha podido ser resuelta de forma satisfactoria. A pesar de todos los datos, existen dudas sobre la verdadera afectación del sistema nervioso periférico, y de que estas alteraciones sean primarias o secundarias a la lesión muscular. Pacientes con alteración severa muscular no presentan trastornos del sistema nervioso periférico y pacientes con alteraciones importantes del sistema nervioso periférico, en oca-

siones, tienen afectación muscular muy leve. En general, no existe correlación entre la severidad de la afectación muscular y nerviosa; básicamente el fenómeno de la miotónica es independiente de la inervación en contraposición a los síndromes caracterizados por actividad continua de las fibras musculares.

Como resumen se podría decir que la afectación primaria de los nervios probablemente exista, pero su hallazgo es inconstante y claramente independiente de la afectación muscular.

El hecho de que la miotonía pudiera producirse voluntariamente o por estimulación eléctrica o mecánica y que el fenómeno permanezca después de eliminar toda influencia neurogénica por curarización o por bloqueo nervioso, hace pensar que la miotonía sea una alteración intrínseca del músculo. El intento de buscar un único trastorno que explique todos los hallazgos de la distrofia miotónica ha llevado a buscar alteraciones celulares.

Desde 1973 Roses y col. han publicado diversas alteraciones a nivel de la membrana de diversas células de animales miotónicos o pacientes con distrofia miotónica. Después de diversos estudios, por diferentes equipos, parece evidente que hay una disminución de la fosforilación en diversas células del cuerpo humano (27) (28) (29), aunque estudios recientes (30) no encuentran diferencias entre individuos afectados de distrofia miotónica e individuos normales en las enzimas de membranas que median esta fosforilación.

Rudel y Senges (31) demostraron que la miotonía puede ser producida en células normales sometidas a un baño con bajo contenido en cloro. Actualmente se conoce muy poco sobre las enzimas que mantienen el proceso activo del transporte del cloro a través de los llamados "canales del cloro" en la membrana. Se ha sugerido (32) que en la miotonía congénita existe un defecto del componente macromolecular del sistema de conductancia y que los ácidos aromáticos monocarboxílicos actúan alterando el sistema transportador de cloro de forma reversible. Se ha demostrado que es necesaria la integridad del sistema tubular transversal, que resulta de la continuidad de la superficie de membrana, para que exista un período refractario postdespolarización; la no existencia de este período es causa de autoestimulación de la célula que es lo que caracteriza a la miotonía (33).

Hay diversos trabajos demostrando la fácil sustitución del ion cloro por el ion sulfato en la célula. Si en una fibra muscular normal hacemos esta sustitución, dicha fibra muestra las mismas alteraciones que las fibras musculares de las cabras miotónicas, aunque pos-

teriormente se ha demostrado que sustituciones de otros iones causa los mismos efectos (34)

Se ha señalado a los lípidos de la membrana celular como productores de miotonía y varias enzimas (ATPasa Na-K, ATPasa Ca-Mg., Protein-Kinasa, etc.) han sido estudiadas sobre todo en la membrana eritrocítica, en la distrofia miotónica. Aunque algunos autores encuentran anomalías en dichas enzimas, los últimos estudios (35) (36) (37) parecen indicar que no hay alteraciones específicas. Por tanto, el defecto consistiría en una función reguladora anormal de algún componente de membrana más que en un defecto estructural (37).

Las últimas investigaciones en torno a la membrana celular se han centrado en el ácido siálico.

El ácido siálico es un importante componente de las glicoproteínas y glicolípidos de membrana, de importancia capital para el mantenimiento de la misma.

El ácido siálico se ha encontrado significativamente disminuido en la membrana celular de individuos con distrofia miotónica aunque su importancia en la patogenia de la enfermedad todavía no está bien delimitada (38) (39).

A la luz de los conocimientos actuales es evidente que tiene que existir alguna alteración a nivel de la membrana celular, que no se limita a la fibra muscular estriada, sino que afecta a células de diversos órganos, y que debe consistir en un trastorno de la permeabilidad para algún ion, una molécula o alguna otra sustancia, que aún se escapa a los conocimientos actuales.

CLINICA Y SINTOMATOLOGIA

Uno de los rasgos característicos de esta forma de distrofia es la gran frecuencia de síntomas extramusculares pero, por esto mismo, es difícil precisar la frecuencia de cada uno de éstos, dada además la ausencia de estudios longitudinales. En un estudio sobre 170 enfermos (40) los síntomas que hicieron acudir al médico, independientemente de que fueran o no diagnósticos, fueron la pérdida de fuerza y la miotonía, y en tercer lugar el retraso mental. Otros síntomas que llevaron al enfermo a la consulta fueron la disfagia, la disartria, la dificultad para la escritura, los problemas escolares, el cansancio, la somnolencia y los problemas respiratorios por anestesia.

El 50 por 100 de los enfermos pre-

senta síntomas antes de los 20 años, pero generalmente no acudirán al médico hasta edades más avanzadas, presentando como síntomas pérdida de fuerza o atrofia muscular, y es al investigar en la historia cuando refieren miotonía desde la adolescencia que no les causaba malestar suficiente para acudir al médico.

La esperanza de vida, salvo en las formas congénitas, es similar al resto de la población, aunque las formas más severas la tengan algo acortada.

Su estrato laboral y social suele ser bajo, probablemente por incapacidad psíquica y manual que ocasiona la enfermedad.

SINTOMAS DE LA MUSCULATURA ESTRIADA

Dos son los síntomas principales que presentan estos enfermos: la atrofia y pérdida de fuerza y el fenómeno de la miotonía.

La atrofia muscular afecta principalmente a los músculos temporales, de la musculatura anterior del cuello, músculos superficiales de la cara, el elevador del párpado superior, los músculos del antebrazo y los que realizan la flexión dorsal del pie. Pueden afectarse en estados avanzados la musculatura del paladar y la lengua, los músculos oculares extrínsecos y los músculos intrínsecos de la mano y el pie, el cuádriceps y la faringe.

Recientemente ha sido evaluada la síntesis muscular en pacientes con distrofia miotónica (41), encontrándose francamente deprimida y en relación al grado de pérdida de masa muscular. Esto hace suponer que la atrofia es consecuencia del déficit en el anabolismo muscular.

La miotonía es probablemente el rasgo más característico y frecuente de la enfermedad. Puede ser provocada en todos los pacientes y es hasta ahora el signo más valorable para el diagnóstico en individuos asintomáticos.

En un estudio (42) de 25 pacientes con distrofia miotónica, para determinar la distribución anatómica de la miotonía eléctrica, se ve que sólo en tres casos la miotonía está presente en todos los grupos musculares estudiados y que en ningún músculo encaminado mostraba las cargas miotónicas en todos los pacientes. Los músculos más frecuentemente afectados por la miotonía era el abductor corto del pulgar, el flexor largo y el orbicular de los párpados. Sin embargo, no se puede excluir miotonía sin haber estudiado otros músculos como los faciales y maseteros.

La miotonía puede ser explorada mediante percusión en la lengua, lo que provoca una constricción miotónica de la misma. También se puede

explorar mediante percusión en la eminencia tenar.

Los rasgos físicos principales de esta enfermedad están en relación con la musculatura estriada y son: el aspecto de la cabeza y el cuello, la voz y la articulación de la palabra, y el aspecto y los síntomas de la parte distal de las extremidades.

SINTOMAS DE LA MUSCULATURA LISA

Aunque hay afectación de la musculatura lisa de todos los órganos, es a nivel del aparato digestivo en donde se presenta con mayor frecuencia y severidad. La musculatura de faringe y esófago esta comprometida en más del 50 por 100 de los enfermos (43). Se ha encontrado disminución de la presión intraesofágica, de la amplitud de la contracción y de la presión de reposo de la unión gastroesofágica y fases de relajación y contracción prolongadas sugerentes de existencia de miotonía (44) (45) (46) (47) (48) (49) (50).

Se han descrito de generación e infiltración grasas de las células musculares del intestino delgado (51) y atrofia de las paredes de la vesícula biliar.

Radiológicamente hay dilatación esofágica y retención del contraste a nivel de cardias.

Pierce y cols. han demostrado atonía del esfínter cricofaríngeo sin que exista un esfínter definido que separe la faringe del esófago, con paso libre del aire a través del esófago (52). Estas alteraciones pueden facilitar el paso de material deglutido a tráquea y árbol bronquial.

Ocasionalmente se ha visto una disminución del peristaltismo gástrico que origina lentitud en el vaciamiento del estómago.

Son frecuentes los episodios de dolor abdominal y diarrea semejantes a un colon irritable y radiológicamente puede haber una dilatación de colon o pérdida de las haustras, aunque la biopsia y la presión intracólica sea normal.

Se señala una incidencia alta, especialmente en varones, de litiasis biliar, pero no hay comparación con series control (53) (54).

El aparato urinario no está generalmente afectado aunque se han descrito dilataciones uretrales y de pelvis renal, signos degenerativos y pequeñas vascularizaciones en el sinticio del músculo liso de la vejiga urinaria sin que se evidencien alteraciones de la función.

SINTOMAS ENDOCRINOLOGICOS

La atrofia testicular es la alteración endocrina más frecuente, afecta al menos al 75 por 100 de los varones en mayor o menor grado y está referido

DIAGNOSTICO DE LA DISTROFIA MIOTONICA

HISTORIA CLINICA

Pérdida de fuerza en manos y/o pies.
Miotonía.
Alteraciones oculares, sobre todo pérdida de agudeza visual.
Complicaciones respiratorias después de anestesia general.

HERENCIA

Salvo rarisimas ocasiones, siempre autosómica dominante.

EXPLORACION FISICA

Atrofia de la musculatura de cara y cuello que junto con la ptosis palpebral y en ocasiones la calvicie precoz dan al enfermo una facies característica.
Voz nasal.
Atrofia de antebrazos y piernas.
Miotonía en puños y por percusión de la región tenar.
Déficit intelectual.
Atrofia gonadal en varones.

EXPLORACIONES INSTRUMENTALES DIAGNOSTICAS

Lámpara de hendidura.
Electromiograma.
Biopsia muscular.

desde las primeras descripciones de la enfermedad.

Las alteraciones histológicas testiculares más frecuentes son la atrofia, la hialinización y la fibrosis de los tubos seminíferos, con disminución de la espermiogénesis. Las células intersticiales están aumentadas en número y hay un depósito de material cristalino entre ellas.

Los niveles séricos de testosterona son en general bajos. La LH oscila ligeramente hacia abajo o hacia arriba de la normalidad, según las distintas series. La FSH suele estar elevada en la mayoría de los pacientes varones aun no existiendo atrofia testicular clínica. La regulación de la secreción de FSH se considera controlada por un factor tubular desconocido.

La estimulación con LH-RH no muestra un patrón de respuesta consistente en la FSH (55).

Existe un ritmo alterado en la secreción de LH, en la distrofia miotónica. En individuos normales los niveles de LH en suero muestran un ritmo pulsátil, que está alterado en la distrofia miotónica.

Dado que la testosterona parece jugar un papel importante en la regulación de la secreción periódica de gonadotropinas, la disminución de testosterona que muestran estos pacientes podría ser la responsable de la alteración en el ritmo de las gonadotropinas. Estos hechos apuntan hacia un hipogonadismo primario (55). Por otra parte, también indica una lesión testicular primaria el hecho de que los enfermos que muestran alteraciones histológicas testiculares más graves tienen también tasas mayores de FSH y menores de testosterona (56).

No parece existir una lesión equivalente en las mujeres afectas. Clínicamente éstas muestran pocas alteraciones que sugieran hipogonadismo u otros trastornos gonadales, pero en una serie controlada (2) más del 50 por 100 tenían dismenorreas y casi el 45 por 100 tenían hipermenorrea. La edad de la menarquía era normal, pero existía una gran dispersión en la edad de la menopausia.

Por los datos publicados se deduce que la incidencia de abortos y muerte perinatal se eleva enormemente en las mujeres con distrofia miotónica (57) (58). Las esposas y hermanas de individuos afectos muestra un índice semejante a los de la población general. En los estudios electromiográficos del miometrio de mujeres afectas y no gestantes, se han encontrado contracciones

incordinadas, pero no pérdida de la relajación después de la estimulación eléctrica (59). En otro estudio se comprobó por manometría la existencia de una contracción inadecuada del útero y pérdida de la fase de relajación (60). Hay evidencia de mejoría de los síntomas musculares durante la gestación.

Se ha intentado relacionar la distrofia miotónica con la acromegalia en virtud de algunas características comunes que presentan, como son la tendencia al prognatismo, la hiperostosis frontal y el aumento de aireación de los senos frontales.

Esto ha llevado a muchos investigadores a estudiar la secreción de STH en estos enfermos. La mayoría de los datos de la literatura muestran niveles basales normales de STH (55). No existe igual unanimidad en cuanto al comportamiento de la STH en respuesta a estímulos dinámicos y en cuanto al mantenimiento o no del ritmo nictameral en estos enfermos. Así, en dos estudios recientes aparecidos en un mismo congreso (55) (61), G. Nappy y cols. no encuentran alteraciones (55) postulando una integridad del eje hipotálamo-hipofisario, mientras que N. Canal y cols. (61) sí encuentran alteraciones en los estudios dinámicos y en el compor-

tamiento del pico nictameral de la STH, concluyendo que en la distrofia miotónica hay un trastorno en los mecanismos hipotalámicos reguladores de la hipófisis.

Los niveles basales de prolactina también son normales en la mayoría de las series (55), aunque a veces en hombres son mayores a los controles, quizá debido a la disminución de la testosterona (55).

En cuanto al comportamiento de la PRL, en respuesta a estímulos dinámicos específicos y ritmo circadiano, los resultados varían con las distintas series, siendo normales en unas (55) y alterados en otras (61).

Los niveles basales del cortisol, así como su comportamiento en respuesta a los tests dinámicos específicos, también varían según los autores (62). Si parece ser constante en todos los trabajos una reducción en la excreción de 17-Cetos por orina.

En conclusión, podemos decir que todavía no está aclarado si existe o no alteración del eje hipotálamo-hipofisario en la distrofia miotónica.

La cifra de glucemia en ayunas está elevada en algunas series, pero es normal en la mayoría de los trabajos publicados (63) (64) (65). Estas dife-

Cuadro 1

rencias pueden explicarse por una falta de homogeneidad de los pacientes, asociación con obesidad e historia familiar de diabetes (64) y por el diferente grado de evolución de la enfermedad.

A pesar de esta tolerancia normal a la glucosa, algunos autores han demostrado una forma particular de resistencia a la insulina, caracterizada por niveles normales basales de insulina, con marcada hiperinsulinemia tras la sobrecarga de glucosa. Quizá esta resistencia a la insulina sea debida a defecto postreceptor (66). También se ha demostrado disminución del número de receptores a la insulina con actividad insulina-receptor conservada (66) (67). Esta disminución del número de receptores es debida probablemente a un defecto sistémico de las membranas propio de la distrofia miotónica (67).

Estos hallazgos de disminución del número de receptores con niveles basales normales de insulina descartan un fenómeno de "Down regulation" similar al de la obesidad en donde la disminución del número de receptores ocurre en presencia de altos niveles de insulina en ayunas (67).

Estas alteraciones no se corrigen tras la administración de Azetazolamida, al contrario de lo que ocurre en pacientes con miotonía congénita (68) (69).

La calvicie frontal, rasgo típico enfermedad en varones adultos no ha conseguido explicarse.

ALTERACIONES RESPIRATORIAS

Como ya hemos visto, las alteraciones de la contracción faríngea y esofágica puede provocar aspiración bronquial de material deglutido que puede tener consecuencias fatales en pacientes con lesión severa de la musculatura respiratoria. No hay evidencia de cambios histológicos en los pulmones o en los bronquios de enfermos con distrofia miotónica. Ocasionalmente se han encontrado alteraciones histológicas en el músculo diafragmático, similares a las que aparecen en los demás músculos. Es frecuente encontrar cambios en la radiografía del tórax como pueden ser consolidaciones aisladas, colapsos lobares, atelectasias laminares, bronquiectasias y elevación de uno o de los dos diafragmas.

La anestesia general supone un grave riesgo aún en pacientes con afectación muscular leve, por los problemas respiratorios que puede ocasionar.

ALTERACIONES CARDIACAS

El estudio histológico del músculo cardíaco no suele mostrar alteraciones, aunque a veces se ha encontrado atrofia y aumento de la fibrosis del músculo, generalmente localizada y alternando con zonas normales. Pero los estudios anatomopatológicos del sistema de conducción demuestran frecuentemente degeneración generalizada del tejido de conducción que está rodeado de tejido fibroso.

Hay cambios electrocardiográficos en el 85 por 100 de los pacientes (70). Sobre todo trastornos de conducción aurículo-ventriculares e intraventriculares. Las arritmias ventriculares son frecuentes y responden mal a la terapéutica; el flutter auricular es la arritmia auricular más frecuente.

En ocasiones se ven imágenes electrocardiográficas compatibles con infarto de miocardio, sin que se pueda evidenciar isquemia miocárdica.

SINTOMAS NEUROLOGICOS

El bajo cociente intelectual, la disminución de la iniciativa, la inactividad, el carácter apático y el deterioro progresivo de estos enfermos son rasgos recogidos desde las primeras descripciones, pero a los que se les ha prestado muy poca importancia posteriormente.

La evidencia de la participación del sistema nervioso central en la distrofia miotónica incluye anomalías en el EEG, atrofia cerebral, cuerpos de inclusión talámicos y síndromes de apnea nocturna central, aparte de las ya comentadas.

Las anomalías electroencefalográficas más importantes son (71):

- a) El ritmo alpha muestra menor frecuencia en relación con la edad del paciente y con la duración y la severidad de la enfermedad.
- b) Ritmo alpha regular y monótono.
- c) Ritmo alpha con amplitud pequeña y sin relación a la frecuencia.
- d) Índices alpha elevados tanto con ojos abiertos como cerrados.

Los potenciales evocados han sido empleados tanto para el estudio de la afectación del sistema nerviosos periférico como para la del sistema nervioso central.

Los últimos estudios en este sentido (72) han demostrado potenciales evocados anormales a nivel del tálamo, lo que da evidencia electrofisiológica a las lesiones anatomopatológicas encontradas a ese nivel.

También se encuentran potenciales evocados anormales a nivel de puente y mesencéfalo, niveles cuya afectación era presumible dadas las modificaciones en los movimientos de persecución

ocular y la lentitud en los reflejos pupilares que presentan estos pacientes.

Los cuadros de hipoventilación alveolar y de apnea nocturna fueron en principio atribuidos a afectación de los músculos respiratorios, incluido el diafragma. Posteriormente se encontró en estos pacientes una respuesta ventilatoria reducida a la hipoxia, a la hiper-capnia y a ciertos estímulos respiratorios, lo que hizo pensar en afectación del centro respiratorio.

Esta hipótesis del origen central de estos cuadros ha sido confirmada con la aplicación de métodos de registro polifásico (73).

Los estudios anatomopatológicos evidencian un menor peso de la masa cerebral de estos enfermos, con lesiones mínimas de las circunvoluciones cerebrales y alteraciones microscópicas de la cortical apareciendo neuromas en la sustancia blanca. El dato más característico es la aparición de inclusiones eosinófilas en el tálamo que parecen ser proteínas. Ninguna de estas anomalías son específicas y son de carácter degenerativo.

No hay manifestaciones clínicas relacionadas con el sistema nervioso periférico. La pérdida de reflejos profundos se atribuye a alteración de los husos musculares y no a alteración de los nervios periféricos. La atrofia de fibras tipo I es la causa de la desaparición precoz de reflejos profundos (74).

ALTERACIONES OCULARES

Las alteraciones de los medios transparentes del ojo en los enfermos de distrofia miotónica fue descrita por primera vez en 1911 y desde entonces numerosos trabajos han confirmado la asociación. A lo largo de la vida aparecen en más del 95 por 100 de los pacientes con distrofia miotónica (6) pero no suelen producir síntomas antes de los cuarenta años.

Se pueden distinguir dos formas de cataratas:

— Catarata tipo Fleischer: Es una opacidad de forma estrellada situada en el polo posterior.

— Catarata tipo Vogt: Consiste en masas blanquecinas poligonales, ocasionalmente puntiformes, generalmente bilaterales y de crecimiento muy lento. Son más frecuentes y específicas de la enfermedad, aunque más difíciles de reconocer.

La exploración debe hacerse siempre con lámpara de hendidura, pues la exploración con oftalmoscopio simple no suele evidenciar alteraciones.

No se conoce la etiología de las cataratas y se han barajado factores como la herencia o la diabetes, aunque

no se ha demostrado estrictamente su vinculación.

Los estudios del cristalino de enfermos intervenidos han evidenciado una proporción de sodio sesenta veces mayor que en las personas normales y de 30 a 10 veces mayor que en las cataratas seniles.

La alteración de la retina consiste en una degeneración pigmentaria periférica o en una lesión macular central de forma estrellada. El principal síntoma es la pérdida de agudeza visual.

Se ha publicado un aumento de la frecuencia de queratoconjuntivitis seca y de úlceras corneales, que parecen secundarias a alteraciones del parpadeo.

Existe en algunos enfermos una baja presión intraocular debido a degeneración de los músculos ciliares, que no tiene repercusión clínica para el enfermo.

La ptosis palpebral es uno de los signos más frecuentes de la enfermedad aunque no suele causar molestias al enfermo.

Algunos autores dan gran valor, para el diagnóstico precoz, a la miotonía de los músculos extraoculares.

Se han encontrado alteraciones en la vascularización del iris, como son la presencia de neoformaciones vasculares de forma estrellada, irregularidades de los vasos radiales, enlentecimiento de la circulación y alteraciones focales de los vasos del iris y peripupilares con depósito y extravasación de fluoresceína, aunque no se conoce la causa de los hallazgos.

ALTERACIONES INMUNOLOGICAS

Los aspectos inmunológicos de la distrofia miotónica han sido ampliamente estudiados, sobre todo en relación a la inmunidad humoral. La inmunidad celular lo ha sido menos.

Las alteraciones más frecuentes descritas se refieren a una reducción de la gamma globulina en suero, fundamentalmente IgG, y sólo en algunas ocasiones IgG e IgM. También aparece una tasa de aclaramiento plasmático de gamma globulina elevada debido a un factor todavía no conocido.

Ultimamente se han descrito también trastornos en la inmunidad celular (75) como: anergia o disminución en la reacción cutánea tardía de hipersensibilidad al DNCB y reacciones tuberculínicas altamente positivas. Sin embargo, no se han encontrado alteraciones en los linfocitos.

PROCEDIMIENTOS DIAGNOSTICOS EN ENFERMOS ASINTOMATICOS

1. HISTORIA CLINICA: Síntomas precoces de la forma del adulto, acontecimientos de la gestación, parto, edad perinatal y primera infancia.
2. EXPLORACION FISICA: Se deben buscar aunque no los refiera el paciente.
3. EXPLORACION CON LAMPARA DE HENDIDURA: El gran valor diagnóstico que tiene hace aconsejable que siempre sea realizada por personas de gran experiencia.
4. NIVELES SERICOS ELEVADOS DE PSH.
5. HIPERRESPUESTA INSULINICA A LA SOBRECARGA DE GLUCOSA.
6. DISMINUCION DE LA IgG.
7. DETERMINACIONES FAMILIARES DEL ANTIGENO LUTERANO DE LOS HEMATIES.
8. ELECTROMIOGRAMA.
9. ELECTRORETINOGRAMA.
10. BIOPSIA MUSCULAR.

Cuadro 2

SIGNOS RADIOLOGICOS

Los estudios de Lee y cols. (76) resumen los hallazgos radiológicos más frecuentes que se pueden encontrar en esta enfermedad y que son: engrosamiento de la calota craneal, hiperostosis craneal, tamaño pequeño de la silla turca y senos frontales grandes.

En una casuística de 51 pacientes (56) presentada últimamente se confirma lo anterior y se señala la frecuente aparición de pectum excavatum y la rectificación de la columna vertebral.

DIAGNOSTICO

No existe hasta el momento ningún dato físico, hematológico electromiográfico, ni tan siquiera la biopsia muscular que sea patognomónico de la distrofia miotónica. Los rasgos clínicos del enfermo con distrofia miotónica rara vez hacen difícil el diagnóstico de la enfermedad avanzada, pero el problema se plantea no en el enfermo sintomático, si no en los familiares de enfermos para determinar si van a padecer o no la enfermedad, lo cual va a tener a su vez mucha importancia para su posible descendencia.

Como ya hemos visto, el inicio de la sintomatología es por lo general muy anterior a la consulta médica. Hay que preguntar al enfermo por antecedentes de pérdida de fuerza en manos y/o pies, por la existencia de miotonía, por pér-

dida de agudeza visual o por complicaciones respiratorias después de anestesia general. Aunque la herencia es autosómica dominante, no siempre es posible reconocer a los antecesores y los datos negativos en estos no deben ser valorados, dado las variaciones en la presentación clínica.

En la exploración clínica debemos valorar los siguientes rasgos: la facies característica, con atrofia de músculos temporales, ptosis palpebral y calvice en jóvenes, la atrofia de los músculos intrínsecos de las manos y de los antebrazos, la miotonía, la voz nasal y el déficit intelectual.

La exploración con lámpara de hendidura es esencial para excluir la enfermedad en individuos con antecedentes familiares o confirmar el diagnóstico en individuos con sintomatología dudosa. Hay que referir que la aparición aislada de opacidades corneales no es diagnóstico, pues pueden aparecer en otras enfermedades o en portadores asintomáticos.

La electromiografía tiene su indicación en pacientes con miotonía dudosa o clínicamente difícil de evidenciar. En algunas ocasiones se han manifestado como el único dato de la enfermedad (78) (79).

La biopsia muscular raramente es necesaria para el diagnóstico. En el grado actual de nuestros conocimientos sus indicaciones son:

ALTERACIONES MICROSCOPICAS DE LA MUSCULATURA

Aumento de los núcleos centrales.

Alineación de núcleos.

Fibras en anillo.

Masas sarcoplásmicas.

Atrofia de fibras tipo I, sin alteración en el porcentaje de fibras.

Aumento de la arborización de las terminaciones nerviosas.

Hipertrofia de fibras tipo II en estados avanzados, conteniendo ambas formas de miosina.

1. Pacientes en los que es evidente una miotonía primaria, pero la miotonía es mínima o poco manifiesta.

2. Pacientes con miotonía evidente pero con poca atrofia o sin pérdida de fuerza, sin antecedentes familiares conocidos y en los que la distinción con la miotonía congénita puede ser difícil.

3. En los recién nacidos, cuyo síntoma principal al nacer es la hipotonía, o en los casos de presentación precoz de la forma adulta cuando la miotonía no sea muy evidente.

Ninguna de las alteraciones recogidas en la tabla tres son diagnósticas de la enfermedad, pero la presencia de varias de ellas y la ausencia de otras como necrosis, fagocitosis, infiltración grasa o cambios regenerativos, hacen más posible el diagnóstico.

DIAGNOSTICO DE FAMILIARES ASINTOMATICOS

La tabla dos recoge por orden las distintas pruebas que deben hacerse a familiares asintomáticos de pacientes diagnosticados. Ya hemos visto la indicación de cada una de ellas. Evidentemente las pruebas que suponen una agresión al posible enfermo se deben realizar en último lugar, pero es necesario, de cara al pronóstico y la transmisión de la enfermedad, asegurar que el sujeto estudiado no padece la enfermedad.

TRATAMIENTO

Solamente la fisioterapia se ha mostrado moderadamente eficiente para retrasar la evolución progresiva de la enfermedad en cuanto a la atrofia muscular. La catarata precisa tratamiento quirúrgico pero no hay acuerdo en el momento idóneo de la intervención. Se debe prevenir las aspiraciones de material deglutido y hacer tratamiento inmediato ante la menor posibilidad de aspiración. Las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono y las cardíacas no suelen precisar tratamiento. La difenilhidantoína se ha mostrado moderadamente eficaz en las arritmias auriculares y mejora la miotonía.

Recientemente se ha desarrollado un test para la valoración de la fuerza miotonía y fatiga en la distrofia miotónica (80). Los parámetros que se valoran son: la contracción voluntaria máxima, el tiempo de relajación y el tiempo de fatiga (como el 50 por 100 de la con-

tracción voluntaria máxima). Atendiendo a estos parámetros se puede evaluar la efectividad de un tratamiento.

Ultimamente diversos tratamientos farmacológicos han sido ensayados con resultados variables. Así, R. Mutani y cols. (81) comunican que la taurina reduce la hiperexcitabilidad de los músculos miotónicos y favorece la captación de potasio por la célula, lo que puede ser debido a un aumento de la conducción de los iones a través de la membrana.

El Dantroleno sódico a dosis de 120 mg/día también ha sido ensayado (82) mostrando un efecto beneficioso únicamente al reducir el tiempo de relajación, pero con deterioro clínico marcado aunque reversible, que puede ser expli-

cado por una reducción en la liberación de calcio a partir del retículo sarcoplásmico.

Los antidepresivos tricíclicos como la Imipramina han sido ensayados con éxito en los trastornos depresivos asociados a la enfermedad (83), así como en la propia miotonía. Esto hace sugerir a los autores (84) (85) que la miotonía resulta de un defecto en los receptores adrenérgicos.

Los mismos autores han empleado carbonato de litio (86), droga modificadora de la neurotransmisión, encontrando efectos beneficiosos en la miotonía, aunque a dosis altas, hasta niveles sanguíneos de 2-3 mEq/l, lo que obliga a suspender el tratamiento para evitar efectos renales adversos.

Cuadro 3

BIBLIOGRAFIA

- 1.— MORALES ASIN, F.; MOSTACERO MIGUEL, E.; GARCIA ALVAREZ, F.; OLASCOAGA URTAZA, J.; DOMINGUEZ ARRANZ, M. y MORALES ASIN, J. M.: "Estudio clínico de 8 familias con distintos miembros afectados de distrofia miotónica tipo Curschmann-Steinert". Rev. Clin. Esp. 1980, 157: 313-318.
- 2.— HARPER, P. S.: "Myotonic dystrophy". (Ed. W. B. Saunders Co.) Philadelphia, 1979.
- 3.— STEINERT, H.: "Myopathologische beiträge. 1. Über das klinische und anatomische bild des muskelschwunds der myotoniker". dtsch. Z. Nervenheilkd. 1909. (Citado por 2.)
- 4.— BATTEN, F. E., y GIBB, H. P.: "Myotonia atrophica". Brain, 1909, 32: 187-205. (Citado por 2.)
- 5.— ROHRER, K.: "Ueber myotonia atrophica (Dystrophia myotonica)". Dtsch. Z. Nervenheilkd. 1916, 55: 242-304. (Citado por 2.)
- 6.— KLEIN, D.: "La dystrophie myotonique (Steinert) et la myotonie congénitales (Thomsen) en Suisse". J. Genet. Hum. (Suppl) 1958, 7: 1-328.
- 7.— LYNAN, M. A.: "Dystrophia myotonica, with special reference to Northern Ireland". Ann. Hum. Genet. 1957, 21: 318-351.
- 8.— GRIMM, T.: "Thesis". University of Göttingen. 1975.
- 9.— TODOROV, A.; JEQUIER, M.; KLEIN, D., y MORTON, N. E.: "Analyse de la segregation dans la dystrophia myotonique". J. Genet. Hum. 1970, 18: 367-406.
- 10.— FLEISHCER, B.: "Über myotonische dystrophie mit katarakt". Albrecht von graefes. Arch. Klin. Ophthalmol. 1918, 96: 91-103.
- 11.— BELL, J.: "The treasury of human inheritance. 4. Nervous diseases and muscular dystrophies". Part V. Dystrophia myotonica and allied diseases. Cambridge University Press. 1948.
- 12.— THOMASEN, E.: "Myotonia". Universitetsforlaget. Aarhus. 1948.
- 13.— WINKEN, P. J., y BRUYN, G. W.: "Handbook of clinical Neurology". 1982, 43: 1153-1154.
- 14.— THOMAS, D., BIRD, M.: "Myotonic dystrophy associated with Down sindrom (Trisomy 21)". Neurology 31: 440-442. 1981.
- 15.— BUNDEYS et al.: "Clinical evidence for heterogeneity in myotonic dystrophy". Journal of medical genetics. 1982, 19: 341-348.
- 16.— BUNDEYS, S., y CARTER, C. O.: "Genetic heterogeneity for dystrophia myotonica". J. Med. Genet. 1972, 9: 311-315.
- 17.— HARPER, P. S., y DYKEN, P. R.: "Early onset dystrophia myotonica evidence supporting a maternal environmental factor". Lancet. 1972, 2: 53-54.
- 18.— BULLER, A.; ECCLES, J. C., y ECCLES, R. M.: "Interactions between motoneurons and muscles in respect of the characteristic speeds of their responses". J. Physiol. 1960, 150: 417-439.

- 19.— Mc COMAS, A. J.; SICA, R. E. P., y UPTON, A. R. M.: "Multiple muscle analysis of motor units in muscular dystrophy". *Arch. Neurol.* 1974, 30: 249-251.
- 20.— Mc COMAS, A. J.; SICA, R. E. P., y CAMPBELL, M. J.: "Sick motoneurone. A unifying concept of muscle disease". *Lancet.* 1971, 1: 321-325.
- 21.— BALLANTYNE, J. P., y HANSEN, S.: "New method for the estimation of the number of motor units in a muscle. 2. Duchene limb-girdle, facioscapulohumeral and myotonic muscular dystrophies". *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1974, 37: 1195-1201.
- 22.— ENGEL, A. E.; JERUSALEM, F.; TSOJHATA, M., y GOMEZ, M. R.: "The neuromuscular junction in myopathies. A quantitative ultrastructural study. Recent advances in myology". [Eds. W. G. Bradley, D. Gardner-Medwin y J. N. Walton.] *Excerpta medica.* Amsterdam, 1975.
- 23.— DRACHMAN, D. B., y FAMBOROUGH, D. M.: "Are muscles denervated in myotonic dystrophy". *Arch. Neurol.* 1976, 33: 485-488.
- 24.— BEMERENS, M. I.; TORREALBA, G.; COURT, J.; SOZA, M. A., y RAMIREZ, B. U.: "Axonal transport dysfunction in dystrophia myotonica". *Acta Neuropathol. (Berl.)*, 1983, 62: 157-158.
- 25.— ROSSI, B.; SARTUCCI, F.; STEFANINI, A.; PUCCI, G.; BIANCHI, F.: "Measurement of motor conduction velocity with hopf's technique in myotonic dystrophy". *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* 1983, 46: 93-95.
- 26.— ROWLAND, L. P.: "Third International congress of muscle disease". *Arch. Neurol.* 1975, 32:139.
- 27.— ROSES, A. D., y APPEL, S. H.: "Protein kinase activity in erythrocyte ghost of patients with myotonic muscular dystrophy". *Proc. Natl. Acad. Sci.* 1973.
- 28.— ROSES, A. D., y APPLE, S. H.: "Muscle membrane protein kinase in myotonic muscular dystrophy". *Nature.* 1974, 250: 245-247.
- 29.— ROSES, A. D.; BUTTERFIELD, D. A.; APPEL, S. H., y CHESNUT, D. B.: "Phenytol and membrane fluidity in myotonic dystrophy". *Arch. Neurol.* 1975, 32: 535-538.
- 30.— YAMAOKA, L. M.; VANCE, J. M., y ROSES, A. D.: "Myotonic muscular dystrophy. Calcium-dependent phosphatidate metabolism in the erythrocyte membrane". *J. Neurol. Sci.* 1982, 54: 173-179.
- 31.— RUDEL, R., y SENEGES, J.: "Mammalian skeletal muscle: reduced chloride conductance in drug-induced myotonia and induction of myotonia by low-chloride solution". *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. Exp. Pathol.* 1972, 274: 337-347.
- 32.— PETER, J. B., y CAMPION, D. S.: "Animals models of myotonia". *Pathogenesis of human muscular dystrophies.* [Ed. L. P. Rowland.] 1977, 739-746.
- 33.— BERTRAND, L.: "Le mégacolon dans la maladie de Steinert". *Rev. Neurol.* 1949, 81: 480-486.
- 34.— BRYANT, S. H., y MORALES AGUILERA, A.: "Chloride conductance in normal and myotonic muscle fibres and the action of monocarboxylic acids". *J. Physiol.* 1971, 219: 367-383.
- 35.— RUTEMBECK, W., y SCHOLTE, M. R.: " $(Ca^{++} - Mg^{++})$ — ATPase of Red Cells in duchene and myotonic dystrophy". *Neurology.* 1980, 30: 1132.
- 36.— MAWATARI, S.; ANTOKU, Y., y KUROIWA, Y.: "Erythrocyte membrane cation stimulated atpase activities in myotonic muscular dystrophy". *J. Neurol. Sci.* 1982, 53:23-28.
- 37.— BROVELLI, A.; BALDUINI, C.; BOTTIROLI, G.; SANDRINI, G., y NAPPY, G.: "Erythrocyte spectrophotometric abnormalities in myotonic dystrophy during in vitro aging". *Acta Neurol. Belg.* 1982, 82: 117-121.
- 38.— STIBLER, H., y SYDOW, O.: "Carbohydrate composition of erythrocyte membranes and glycosidase activities in serum in patients with myotonic dystrophy, limb-girdle dystrophy and congenital myotonia". *J. Neurol. Sci.* 1984, 63: 285-298.
- 39.— STIBLER, H., y SYDOW, O.: "The sialic acid and galactose concentrations in erythrocyte membranes in patients with myotonic dystrophy, limb-girdle and facioscapulohumeral dystrophy". *J. Neurol. Sci.* 1983, 59: 389-399.
- 40.— HARPER, P. S., BIAS, W.B.; HUTCHINSON, J.R., y McKUSICK, V. A.: "ABH secretor status of the foetus: a genetic marker indetificable by amniocentesis". *J. Med. Genet.* 1971, 8: 438-440.
- 41.— HALLIDAY, D.; FORD, G. C.; EDWARDS, R. H. T.; RENNIE, M. J., y GRIGGS, R. C.: "In vivo estimation of muscle protein synthesis in myotonic dystrophy". *Ann. Neurol.* 1985, 17: 65-69.
- 42.— STREIB, E. W., y SUN, S. F.: "Distribution of electrical myotonia in myotonic muscular dystrophy". *Ann. Neurol.* 1983, 14: 80-82.
- 43.— SWICK, H.; WERLIN, S.; DODDS, W., y HOGAN, W.: "Pharyngoesophageal motor function in patients with myotonic dystrophy". *Ann. Neurol.* 1981, 10: 454-457.
- 44.— HIDEO, T.; TADAYOSHI, I.; HIROAKI, M., y RYIOCHI, S.: "Electrophysiological studies on progressive muscular dystrophy". *EEG Clin. Neurophysiol.* 1973, 24: 828.
- 45.— HUGHES, D. T.; SWANN, J. C.; GLEESON, J. A., y LEE, F. I.: "Abnormalities in swallowing associated with dystrophia myotonica". *Brain.* 1965, 88: 1037-1042.
- 46.— PIFARETTI, P. G., y TODOROV, A.: "Les troubles de motilité pharyngoesophaigienne dans la maladie de Steinert". *Rev. Med. Suisse.* 1966, 86: 666-690.
- 47.— SCHUMAN, B. M.; RINALDO, J. A., y DARLEY, J.D.: "Visceral changes in myotonic dystrophy". *Ann. Intern. Med.* 1965, 63: 793-799.
- 48.— KELLEY, M. L.: "Dysphagia and motor failure of the oesophagus in myotonia dystrophica". *Neurology.* 1964, 14: 955-960.
- 49.— HARVEY, J. C.; SHERBOURNE, D. H., y SIEGEL, C. I.: "Smooth muscle involvement in myotonic dystrophy". *Am. J. Med.* 1965, 39: 81-90.
- 50.— SIEGEL, C. I.; HENDRIX, T. R., y HARVEY, H. C.: "The swallowing disorder in myotonia dystrophica". *Gastroenterology.* 1966, 50: 541-550.
- 51.— KERSCHNER, M., y DAVIDSON, C.: "Dystrophia myotonica". *Arch. Neurol. Psychiatr.* 1933, 30: 1259.
- 52.— PIERCE, J. W.; CREAMER, B., y MAC DERMOT, V.: "Paryns and oesophagus in dystrophia myotonica". *Gut.* 1965, 6: 392-395.
- 53.— CHRIS, V. S. W., y ENGLERT, E.: "Gastrointestinal disturbances in myotonia dystrophica". *Gastroenterology.* 1962, 42: 745-746.
- 54.— CHURCH, S. C.: "The heart in myotonia atrophica". *Arch. Intern. Med.* 1967, 119: 176-181.
- 55.— NAPPY, G.; MARTIGNONI, E.; SANCES, G.; MURIALDO, G.; ZAULI, C., y MURRI, L.: "Dynamic and chronobiological changes of endocrine in indices myotonic dystrophy". *Acta Neurol. Belg.* 1982, 82: 168-177.
- 56.— VAZQUEZ, J. A., y MARTUL, P.: "Manifestaciones sistémicas en la distrofia miotónica o enfermedad de Steinert". *Médica Clínica.* 1985, 84: 448-455.
- 57.— HARPER, P. S.: "Genetic studies in myotonic dystrophy". Thesis for degree of dystrophia myotonica. University of Oxford, 1972.
- 58.— HARPER, P. S.: "Congenital myotonic dystrophy in Britain I. Clinical Aspects". *Arch. Dis. Child.* 1975, 50: 505-513.
- 59.— SHORE, R. N., y MAC LACHLAN, T. B.: "Pregnancy with myotonic dystrophy. Course, complications and management". *Obstet. Gynecol.* 1971, 38: 448-454.
- 60.— SCIARRA, J. J., y STEER, C. M.: "Uterine contractions during labour in myotonic muscular dystrophy". *Am. J. Obstet. Gynecol.* 1961, 82: 612-615.
- 61.— CANAL, N.; SMIRNE, S.; COMI, G.; GUIDOBONO, F.; PECILE, A., y CAVIEZEL, F.: "Study on Growth hormone and prolactin secretions in myotonic dystrophy". *Acta Neurol. Belg.* 1982, 82: 778-784.
- 62.— FERRARI, E.; VALATI, A.; NAPPY, G., y SAVOLDI, F.: "The Acth-secreting systems inmyotonic dystrophy". *Acta Neurol. Belg.* 1982, 82: 159-167.
- 63.— CORDEN, P., and cols.: "Studies of plasma insulin in myotonic dystrophy". *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1969, 29: 684-687.
- 64.— MENDELSON, L. V.; FRIEDMAN, L. M.; CORREDOR, D. G., and all: "Insulin responses in myotonia dystrophica. *Metabolism.* 1969, 18: 764-769.
- 65.— WALSH, J. C.; TURTLE, J. R.; MILLER, S., y McLEOD, J. G.: "Abnormalities of insulin secretion in dystrophia myotonica". *Brain.* 1970, 93: 731-742.
- 66.— RICHARD, T.; MOXLEY III, M. D.; GRIGGS, R. C., y GOLDBLATT, D.: "Muscle insulin resistance in myotonic dystrophy: Effect of supraphysiologic insulinization". *Neurology.* 30: 1077-1083, October 1980.
- 67.— FRATINO, P.; BELLONO, G.; BELLAZZI, R.; MARTIGNONI, E., y NAPPY, G.: "Insulin receptors in myotonic dystrophy". *Acta Neurol. Belg.* 1982, 82: 128-137.
- 68.— CORBERT, A.; KINGSTON, W.; GRIGGS, R., y MOXLEY, R.: "Effect of Acetazolamide on insulin sensitivity in myotonic disorders". *Arch. Neurol.* July 1984, vol. 41.
- 69.— TORRES, C.; MOXLEY, R., y GRIGGS, R.: "Quantitative testing of handgrip strength, myotonia, and fatiguen myotoni dystrophy". *Journal of the Neurological Sciences.* 1983, 60: 157-168.
- 70.— CHURCH, S. C.: "The heart in myotonia atrophica". *Arch. Intern. Med.* 1967, 119: 176-181.
- 71.— R. S. H. M. BELJERSBERGEN, A.; STORM VAN LEEUWEN, K., and W.: "EEG observations in dystrophia myotonica (Curschmann-Stefnert)". *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1980, 49: 143-151.
- 72.— THOMSON, D. S.; WOODWARD, J. B.; RINGEL, S. P., y NELSON, L. M.: "Evoked potential abnormalities in myotonic dystrophy". *Electroenceph. Clin. Neurophysiol.* 1983, 56: 453-456.
- 73.— COCCAGNA, G.; MARTINELLI, P., y LUGARES, E.: "Sleep and alveolar hypoventilation in myotonic dystrophy". *Acta Neurol. Belg.* 1982, 82: 185-194.
- 74.— MESSINA, C.; TONALI, P., y SCOPPETTA, C.: "The lack of deep reflexes in myotonic dystrophy". *Ann. neurological study.* *J. Neurol. Sci.* 1976, 30: 303-311.
- 75.— KUROIWA, Y.; SUGITA, H.; TOYOKURA, Y.; MIZOGUCHI, M.; MATSUO, M., y NONAKA, Y.: "Immunologic derangement in myotonic dystrophy. Abnormal contact sensibilation to dinitrochlorobenzene". *J. Neurol. Sci.* 1980, 47: 231-239.
- 76.— LEE, F.; LINS, F., y HODES, P. J.: "New Roentgenologies findings in myotonic dystrophy. An analysis of 18 patients". *A. J. R.* 1972, 115: 179-185.
- 77.— VOLPE, P.; DAMIANI, E.; MARGRETH, A.; MEOLA, G., y SCARLATTO, G.: "Immunological properties of myosin in myotonic dystrophy". *Acta Neurol. Belg.* 1982, 82: 145-149.
- 78.— BUNDEY, S.; CARTER, C. O., y SCOTHILL, J. F.: "Early recognition of heterozygotes for the gene of dystrophia myotonica". *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 1970, 33: 279-293.
- 79.— POLGAR, J. G.; BRADLEY, W. G.; UPTON, A. R. M.; ANDERSON, J.; HOWAT, J. M. L.; PETITTO, F.; ROBERTS, D. F., y SCOPA, J.: "The early detection of dystrophia myotonica". *Brain.* 1972, 95: 761-776.
- 80.— TORRES, C.; MOXLEY, R. T., y GRIGGS, R. C.: "Quantitative testing of handgrip strenght, myotonia, and fatigue in myotonic dystrophy". *J. Neurol. Sci.* 1983, 60: 157-168.
- 81.— MUTANI, R.; DURELLI, L., y PIREDDA, S.: "Normalization of muscle transmembrane ionic fluxes induced by taurine in patients affected with myotonic dystrophy". *Acta Neurol. Belg.* 1982, 82: 122-127.
- 82.— MAMOLI, B.; DAL-BIANCO, P., y KEITLHOFER, K.: "Effect of Dantrolene sodium in myotonic dystrophy". *Eur. Neurol.* 1983, 22: 29-34.
- 83.— BRUMBACK, R., y CARLSON, K.: "Myotonic dystrophy as a disease of abnormal membrane receptors: An hypothesis of pathophysiology and a new approach to treatment". *Med. Hypotheses.* 1981, 7: 1059-1066.
- 84.— BRUMBACK, R., et all: "Treatment of myotonic dystrophy tricyclics". *Muscle nerve.* 1983, 6: 233-234.
- 85.— BRUMBACK, R., et all: "Successful treatment of M. D. with imipramine". *Ann. Neurol.* 1982, 12: 77.
- 86.— GERST, J.; BRUMBACK, R., y STATON, R.: "Lithium-induced improvement of myotonia". *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry.* 1984, 47: 1044-1051.