

DISTROFIAS MIOTÓNICAS

Otras denominaciones: DM1 o enfermedad de Steinert o distrofia miotónica de tipo 1, DM2 o distrofia miotónica de tipo 2, distrofia miotónica.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre las distrofias miotónicas?

El descubrimiento, en el año 2001, del gen responsable de una forma de distrofia miotónica no ligada a la anomalía implicada en la enfermedad de Steinert ha permitido establecer definitivamente la heterogeneidad de las distrofias miotónicas. De este modo, en la actualidad se diferencia entre: distrofia miotónica de tipo 1 (enfermedad de Steinert) (ver: *Distrofia miotónica de Steinert*) y distrofia miotónica de tipo 2 (ver: *Distrofia miotónica de tipo 2*).

En 2001, se ha creado una red de investigación sobre distrofia miotónica DM1, que está coordinada por G. Gordon (París). Su financiación se inscribe en la convocatoria de proyectos *Réseaux de recherche sur les maladies rares* (Red de Investigación sobre Enfermedades Raras) realizada por la AFM y el Inserm (Instituto nacional francés de investigación médica) con el apoyo del Ministerio de Investigación de Francia.

Su finalidad es desarrollar una base de datos que reagrupe la información estandarizada clínica y molecular de los pacientes con distrofia miotónica de tipo 1 (enfermedad de Steinert), uno de cuyos objetivos es el estudio de las diferencias clínicas entre los pacientes franceses y de Quebec (Canadá).

En enero de 2000, se ha iniciado un ensayo de tolerancia y eficacia de una molécula psicoestimuladora (modafinil) en la hipersomnolencia diurna, presente en un buen número de pacientes con la enfermedad de Steinert. El ensayo a doble ciego se está llevando a cabo en París (Instituto de Miología) y en Marsella (Hospital de La Timone). Incluye a 40 adultos, la mitad de los cuales recibe la sustancia activa y, la otra mitad, un placebo. Los resultados estarán disponibles a finales de 2002.

A finales del año 2001, un grupo de investigadores europeos han relacionado las anomalías de una proteína del cerebro, la proteína tau, con la expansión que tiene lugar en el tipo 1 de la enfermedad de Steinert. Esta proteína, que se hace aparente en diferentes enfermedades del cerebro como la enfermedad de Alzheimer, podría estar implicada en los problemas cognitivos que aparecen, en ocasiones, en la distrofia miotónica de tipo 1.

¿Qué son las distrofias miotónicas?

Las distrofias miotónicas son enfermedades que afectan a varios órganos (enfermedades multisistémicas): músculos, ojos, sistema nervioso, aparato cardiorespiratorio, aparato digestivo y glándulas endocrinas.

Incluyen las siguientes enfermedades:

- distrofia miotónica de tipo 1 (DM1 o enfermedad de Steinert), de transmisión autosómica dominante, ligada a una anomalía genética identificada en el cromosoma 19.
- distrofia miotónica de tipo 2 (DM2), también de transmisión autosómica dominante, ligada a otra anomalía genética identificada en el cromosoma 3. En la actualidad agrupa a algunos pacientes que se consideraba que estaban afectados por una entidad clínica particular, denominada PROMM (*Proximal Myotonic Myopathy*) (ver: *Distrofia miotónica proximal (PROMM)*), así como a otras entidades clínicas como *proximal myotonic dystrophy* o PMD.
- probablemente existen otros tipos de distrofias miotónicas porque algunos pacientes no presentan las anomalías genéticas del cromosoma 19 ni las del cromosoma 3, presentes en los tipos 1 y 2 respectivamente.

Estas enfermedades afectan, en Francia, a 5 personas de cada 100.000, lo que las convierte en las enfermedades neuromusculares más frecuentes.

¿Cómo se manifiestan?

Las distrofias miotónicas, cuyo inicio aparece, en general, en la adolescencia o en el adulto, se manifiestan por una miotonía (sensación de rigidez originada por una dificultad de los músculos para relajarse tras un movimiento) y por una distrofia (atrofia y pérdida progresiva de la fuerza muscular). La afectación de los músculos varía según el tipo de distrofia miotónica. En el tipo 1, afecta a los músculos de la cara, de los ojos, de los antebrazos, de las manos, de las piernas y de los pies (afectación distal). Mientras que en el tipo 2, afecta a los músculos de los brazos y los muslos.

La afectación cardíaca (problemas de ritmo o de la conducción cardíaca) puede pasar desapercibida, pero es frecuente, por lo que debe buscarse sistemáticamente.

Prácticamente todos los pacientes tienen cataratas y, frecuentemente, desde una edad precoz.

El resto de las manifestaciones varían según la forma. Así, en el tipo 1, éstas afectan al sistema nervioso central (problemas de sueño y depresión), al aparato digestivo (problemas de deglución, problemas digestivos), al metabolismo (diabetes) o, incluso, a otros órganos (lo que provoca calvicie o esterilidad). En el tipo 2, las manifestaciones son más moderadas o incluso ausentes.

La distrofia miotónica de tipo 1 aparece, a veces, desde el nacimiento (forma congénita), en especial cuando la propia madre está enferma. En estos casos se traduce en una hipotonía neonatal grave (niño flácido) con riesgo de insuficiencia respiratoria aguda.

¿Cómo evolucionan?

La evolución es muy variable según los individuos. Las distrofias miotónicas, a veces, son benignas y, otras veces, invalidantes (pérdida de la marcha tras 15 ó 20 años de evolución). La vida puede tener una duración normal siempre que se vigile el corazón. En la DM1, el fenómeno de anticipación (agravación de la enfermedad a lo largo de las generaciones) y la existencia de formas congénitas graves, hacen que sea una entidad más grave que la DM2.

¿Cómo se hace el diagnóstico?

La fatigabilidad muscular y la presencia de signos oculares y/o cardíacos son indicativos del diagnóstico. El examen ocular con lámpara de hendidura realizado por un oftalmólogo muestra la existencia de cataratas particulares, que sugieren la enfermedad. El diagnóstico se confirma mediante el análisis genético (que manifiesta la anomalía genética característica de las distrofias miotónicas de tipo 1 ó 2). Éste se puede realizar con una simple muestra de sangre pero, también, con una muestra de las vellosidades coriales o de amniocitos en el diagnóstico prenatal del tipo 1. Cuando se lleva a cabo el registro de la actividad eléctrica del músculo (electromiograma), éste muestra las alteraciones características de la miotonía.

El diagnóstico de la forma congénita de la distrofia miotónica de tipo 1, en ausencia de antecedentes conocidos en padres aún jóvenes, se basará esencialmente en el análisis genético.

¿Qué se puede hacer?

Se aconseja llevar a cabo, con regularidad, un control para hacer una valoración muscular, ortopédica, cardíaca, respiratoria, auditiva, oftálmica y dietética (riesgo de diabetes).

La miotonía, los dolores y los cambios de humor mejoran con tratamientos farmacológicos eficaces.

Con frecuencia, se recomienda la implantación de un marcapasos para prevenir las complicaciones cardíacas.

¿Cuáles son sus causas y cuál es el estado actual de la investigación?

Las distrofias miotónicas son enfermedades originadas por anomalías genéticas diferentes:

- la distrofia miotónica de tipo 1 se debe a una anomalía genética situada en el cromosoma 19 (región 19q13.2-13-3). Se trata de un triplete de nucleótidos (CTG), repetido de 50 a más de 3.000 veces en el enfermo.
- la distrofia miotónica de tipo 2 está causada por una anomalía genética situada en el cromosoma 3 (región 3q13.3-q24). Se trata de un cuádruple de nucleótidos (CCTG), repetido entre 75 y más de 11.000 veces en el enfermo.

La anomalía presente en las dos enfermedades conlleva una disfunción del metabolismo de los ARN mensajeros. Los ARN portadores de una gran amplificación CUG (DM1) o CCUG (DM2) se acumulan en el núcleo y perturban la expresión de las proteínas que se producen en ellos.

DISTROFIA MIOTÓNICA DE STEINERT

Otras denominaciones: distrofia miotónica de tipo 1, mionía de Steinert, enfermedad de Steinert, DMS, DM1.

¿Cuáles son las últimas novedades sobre la distrofia miotónica de Steinert?

En 2001 se ha creado una red de investigación sobre la distrofia miotónica DM1, que está coordinada por G. Gourdon (París). Su financiación se inscribe en la convocatoria de proyectos *Réseaux de recherche sur les maladies rares* (Red de Investigación sobre Enfermedades Raras) realizada por la AFM y el Inserm (instituto nacional francés de investigación médica) con el apoyo del Ministerio de Investigación de Francia.

Su finalidad es desarrollar una base de datos que integre información estandarizada clínica y molecular sobre pacientes con distrofia miotónica de tipo 1 (enfermedad de Steinert). Uno de sus objetivos es el estudio de las diferencias clínicas entre pacientes franceses y de Quebec (Canadá).

En enero de 2000 se ha iniciado un ensayo de tolerancia y eficacia con una molécula psicoestimulante (modafinil) sobre la hipersomnolencia diurna que presenta un buen número de pacientes con la enfermedad de Steinert. El ensayo doble ciego se desarrolla en París (Instituto de Miología) y en Marsella (Hospital de La Timone). En él se incluye a 40 adultos, la mitad de los cuales recibe la sustancia activa y el resto un placebo. Los resultados estarán disponibles a finales de 2002.

A fines del año 2001 un grupo de investigadores europeos han relacionado las anomalías de una proteína del cerebro, la proteína tau, con la expansión asociada al tipo 1 de la enfermedad de Steinert. Esta proteína, detectada en diferentes enfermedades del cerebro como el Alzheimer, parece estar implicada en los trastornos cognitivos que en ocasiones se observan en la distrofia miotónica de tipo 1.

¿Qué es la distrofia miotónica de Steinert?

La distrofia miotónica de tipo 1 (DM1 o enfermedad de Steinert) pertenece al grupo de distrofias miotónicas (ver: *Distrofias miotónicas*). Estas enfermedades afectan a varios órganos (enfermedades multisistémicas): músculos, ojos, sistema nervioso, aparato cardiorespiratorio, aparato digestivo y glándulas endocrinas.

La distrofia miotónica de tipo 1 es una enfermedad genética que se transmite de modo autosómico dominante. Una persona afectada tiene una probabilidad del 50% de transmitir la anomalía que la origina a cada uno de sus hijos. La enfermedad puede presentar diferencias en los diversos afectados, incluso dentro de una misma familia.

Esta enfermedad afecta en Francia a 5 de cada 100.000 personas, lo que la convierte en una de las enfermedades musculares más frecuentes.

¿Cómo se manifiesta?

La enfermedad se inicia generalmente durante la adolescencia o la juventud. Se produce una mionía (sensación de rigidez ocasionada por la dificultad de los músculos para relajarse tras un movimiento) además de una distrofia (atrofia y pérdida progresiva de la fuerza muscular). Se produce una afectación de los músculos de la cara (dificultad en la expresión mímica), los ojos (caída de los párpados superiores o ptosis), los antebrazos, las manos, las piernas y los pies (afectación distal).

La afectación cardíaca (trastornos del ritmo o de la conducción cardíaca) puede pasar desapercibida, pero es frecuente y debe analizarse de forma sistemática.

Prácticamente todos los pacientes presentan cataratas, con frecuencia desde una edad precoz.