

DISTROFIA MUSCULAR MIOTONICA

ESTUDIO DE 17 CASOS

G. PRADILLA, C. A. PARDO, L. E. TELLEZ, C. A. MACHADO, G. GUEVARA,
F. E. LEON, A. ESTEVEZ

Se presentan 17 pacientes con Distrofia Muscular Miotónica (DMM), miopatía caracterizada por miotonía, distrofia muscular y anomalías multisistémicas. Los casos pertenecen a dos familias de Santander; todos ellos presentaron miotonía y electromiograma con patrón típico de descargas de alta frecuencia. Dieciséis tuvieron atrofia de músculos faciales, del cuello, distales de los miembros superiores y alopecia. Hubo retraso mental en doce y creatinquinasa (CK) elevada en 10 de ellos. Se encontraron además alteraciones endocrinas, cardiológicas, neumológicas, oftalmológicas, esofágicas e inmunológicas. La biopsia muscular reveló variabilidad en el tamaño de las fibras, núcleos encadenados y centrales y ocasionales fibras anilladas. Un caso correspondió a la forma neonatal y la madre sufrió complicaciones que motivaron cesárea y posterior histerectomía. El manejo terapéutico de la miotonía se hizo con fenitoína, con buenos resultados. La DMM es una entidad cuya frecuencia no se ha establecido en nuestro medio y debe sospecharse ante la combinación de distrofia muscular, miotonía y alteraciones sistémicas. El hallazgo de un caso debe motivar el estudio familiar debido a su carácter hereditario, aunque se han descrito casos esporádicos.

INTRODUCCION

La Distrofia Muscular Miotónica (DMM), enfermedad de Steinert-Curschmann, Miotonía Atrófica o Distrofia Miotónica, es una entidad determinada genéticamente que se caracteriza por distrofia muscular, miotonía y anomalías multisistémicas específicas (1). Originalmente fue descrita por Rossolimo en 1902, en un paciente con síntomas miotónicos, debilidad muscular progresiva y atrofia. Posteriormente Steinert, Batten y Gibb describieron las características clínicas de la enfermedad, diferenciándola de otros tipos de miotonías. Curschmann en 1912 reconoció su carácter multisistémico. En 1918 Fleischer y en 1923 Adié y Grenfield, destacaron el aspecto hereditario de la entidad. Han sido numerosos los estudios a nivel mundial sobre la DMM, destacándose las revisiones de Thomasen (1948), Caughey, y Myrnanthopoulos en 1963 y Harper (1) en 1979.

La DMM se caracteriza clínicamente por el compromiso muscular, con debilidad progresiva y falla de la relajación después de una contracción forzada (miotonía) (2). Los principales grupos musculares afectados son los faciales, temporales, esternocleidomastoideos y los distales de las extremidades. El electromiograma (EMG) registra la presencia de prolongados trenes de potenciales de acción repetitiva con amplitud rápidamente progresiva, que posteriormente disminuyen en forma lenta y gradual, con prolongación del tiempo de relajación. El registro sonoro del EMG se conoce como el signo del "avión en picada o del bombardero" (1-4).

La biopsia muscular demuestra la variabilidad en el tamaño de las fibras, migración interna del núcleo, grados variables de atrofia, núcleos encadenados y fibras anilladas (5, 6).

Dr. Gustavo Pradilla: Profesor Asociado, Departamento Medicina Interna, Jefe Unidad de Neurología; Dr. Carlos A. Pardo: Médico Interno; Dr. Luis E. Téllez: Profesor Asistente, Departamento Medicina Interna; Dr. Carlos A. Machado: Médico Interno; Dr. Germán Guevara: Médico Interno; Dr. Fidias E. León: Médico Interno; Dr. Avelino Estévez: Profesor Asistente, Departamento de Medicina Interna, Servicios de Fisiatría. Hospital Universitario Ramón González Valencia, Universidad Industrial de Santander, Bucaramanga.

Solicitud de separatas al Dr. Pradilla.

El compromiso multisistémico está determinado por el grado de penetrancia del gen autosómico dominante portador de la enfermedad (1) y se manifiesta clínicamente por la presencia de cataratas, alopecia frontal, atrofia gonadal (2), alteraciones endocrinas con hipotiroidismo (7-9) o hipertiroidismo (10, 11), secreción anormal de insulina (12), hipogonadismo (9), alteraciones de la función cardiaca (13, 14), pulmonar y (15-18) gastrointestinal (17), compromiso del sistema nervioso central con retardo mental, demencia o alteraciones electroencefalográficas (19-22) y tumores epiteliales benignos (23), entre otros. Así mismo se han informado alteraciones en el curso del embarazo, parto y puerperio (24-28).

La edad de aparición de la enfermedad es generalmente la segunda o tercera décadas (2, 4, 29), aunque son numerosos los casos de DMM neonatal (30-33) o de aparición infantil temprana (34, 35). La DMM tiene una amplia distribución mundial, con aparición en todas las razas e igual frecuencia en ambos sexos (1). Su prevalencia se ha estimado en 1×100.000 habitantes, según Walton y Nathrass (2) y la rata de mutación genética se ha calculado en $1,3 \times 10^{-5}$ (1). En la literatura médica colombiana solo se ha informado de un caso esporádico (36). El propósito de este trabajo es el de presentar el estudio de 17 pacientes con DMM.

MATERIAL Y METODOS

Entre julio de 1980 y julio de 1982, en la Unidad de Neurología de la UIS y el Hospital Universitario Ramón González Valencia de Bucaramanga, se estudiaron 17 pacientes con DMM, pertenecientes a dos grupos familiares naturales y procedentes del Departamento de Santander.

Los componentes de estos grupos, la familia "O" con 36 miembros en tres generaciones (Figura 1) y la familia "G" con 5 miembros en dos generaciones (Figura 2) fueron estudiados inicialmente mediante anamnesis, examen físico general, examen neurológico, EMG con velocidad de conducción nerviosa y determinación de la actividad sérica de la creatinquinasa (CK). Se encontraron afectados con DMM 14 miembros de la familia "O" y 3 de la familia "G" que llenaron los criterios diagnósticos es-

tablecidos: antecedentes familiares, miotonía espontánea o provocada con percusión muscular y EMG con patrón miopático miotónico.

A estos 17 pacientes se les complementó su estudio mediante evaluación y biopsia musculares; examen oftalmológico, incluyendo agudeza visual, motilidad ocular, biomicroscopía, presión intraocular y fundoscopia; revisión cardiológica con examen clínico, electrocardiograma, ecocardiograma y Rx de tórax; función endocrina con glicemia en ayunas, curva de tolerancia oral a la glucosa, T3, T4, T4N, gammagrafía del tiroides, niveles séricos de FSH y prolactina; evaluación de la motilidad esofágica por fluoroscopia; determinación de niveles de inmunoglobulinas y fracciones del complemento mediante inmunodifusión y estudios de función pulmonar por espirometría y gasimetría.

RESULTADOS

La familia "O", cuenta con 36 miembros en 3 generaciones. En la primera (I), la madre (1-2) falleció por episodio asmático y padecía diabetes mellitus e hipertensión arterial; al parecer era la portadora de la enfermedad. El padre fue clínicamente normal. La descendencia (II), con 14 componentes, presentó 9 afectados por la enfermedad y la generación III, con 21 miembros, tuvo 5 enfermos (Figura 1). En estos 14 pacientes de la familia "O", 7 hombres y 7 mujeres, las edades oscilaron entre los 2 y los 36 años (promedio de 19,2 años). La edad promedio de aparición de la sintomatología fue de 13,2 años, oscilando desde el nacimiento hasta los 30 años (Tabla 1).

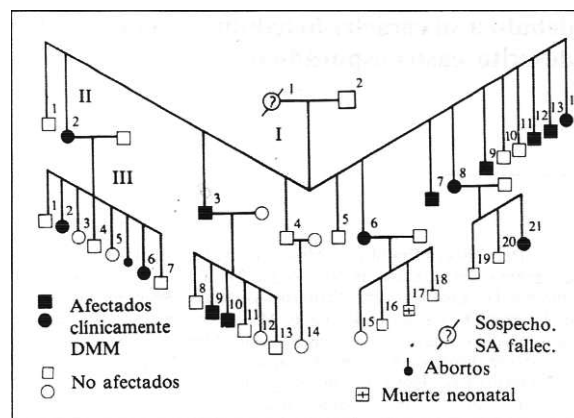


Figura 1. D.M.M. Genealogía Familia "G".

Tabla 1. Familia "O".

	Pos.	Sexo	Edad actual	Edad aparic. sx	Mioton	EMG	VCN
1	11-2	Fem.	36 a	30 a	● ●	● ●	●
2	11-3	Masc.	33 a	10 a	● ●	● ●	●
3	11-6	Fem.	28 a	25 a	● ●	● ●	●
4	11-7	Masc.	26 a	20 a	● ●	● ●	●
5	11-8	Fem.	25 a	12 a	● ●	● ●	●
6	11-9	Masc.	24 a	15 a	● ●	● ●	●
7	11-12	Masc.	20 a	15 a	● ●	● ●	●
8	11-13	Masc.	18 a	12 a	● ●	● ●	●
9	11-14	Fem.	17 a	14 a	● ●	● ●	●
10	111-2	Fem.	15 a	15 a	● ●	● ●	●
11	111-6	Fem.	10 a	8 a	● ●	● ●	●
12	111-9	Masc.	8 a	8 a	●	●	●
13	111-10	Masc.	7 a	7 a	●	●	●
14	111-21	Fem.	2 a	0 a	●	●	●

\bar{x} Edad actual: 19.2 años 7o+ : 7o- ● Negatividad
 \bar{x} Edad aparición síntomas: 13.6 años ● Positividad

Tabla 2. Familia "G".

	Pos	Sexo	Edad actual	Edad apar. sx	Miotonía	EMG	VCN
1	1-2	Fem.	55 a	35 a	● ●	●	●
2	11-1	Masc.	32 a	28 a	● ●	●	●
3	11-2	Masc.	30 a	25 a	● ●	●	●

● Negatividad 2 ○ → : 1 ○ +
 ● Positividad

\bar{x} : Edad actual: 39 años
 \bar{x} : Edad aparic. síntomas: 29 años

En los tres pacientes de la familia "G", una mujer y dos hombres, la edad osciló entre los 30 y los 55 años (promedio de 39 años). La sintomatología apareció a los 29 años en promedio, con un rango entre los 25 y los 35 años (Tabla 2).

De los 17 pacientes estudiados, 12 fueron adultos, 4 niños y un adolescente. Dieciséis presentaron como sintomatología inicial debilidad muscular y dificultad para la relajación de los músculos de las manos (miotonía); en 12 la miotonía fue espontánea. Posteriormente apareció disartria y dificultad para la marcha en 8, cefalea en 7 y disnea en 4. Hubo trastornos del aprendizaje en 12 pacientes.

En un caso los signos y síntomas se presentaron desde el nacimiento con hipotonía, dificultad respiratoria y de la succión, llanto dé-

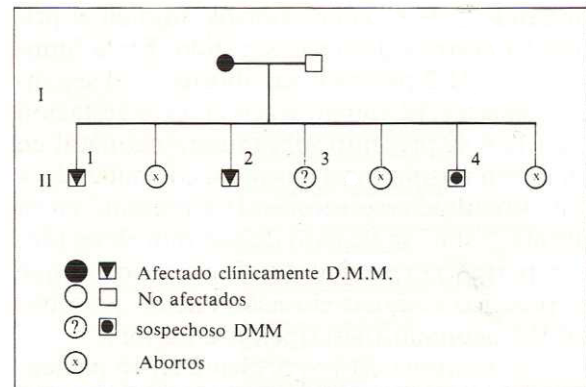


Figura 2. Genealogía Familia "G".



Figura 3. Distrofia Muscular Miotónica Neonatal: Nótese la Hipotonía y el pie equinovarus bilateral.

bil, pobre respuesta a estímulos y pie equinovarus. Este caso correspondió a una DMM neonatal (Figura 3). En 8 pacientes la sintomatología comenzó en edad temprana (0-15 años) y en los 9 restantes en la edad adulta (más de 15 años).

Los antecedentes obstétricos de 4 pacientes adultas evidenciaron anomalías. En la familia "G", la madre tuvo 7 gestaciones, ter-

minando 3 de ellas en abortos, uno en el primer trimestre y dos en el segundo. En la familia "O", II-2 presentó un aborto en el segundo trimestre del embarazo en la sexta gestación y en II-6 se presentó una muerte neonatal en un recién nacido macrosómico, edematizado y con dificultad respiratoria. II-8 presentó en su última gestación trabajo de parto prolongado, con periodo expulsivo patológico, por lo que se practicó cesárea; el recién nacido presentó DMM neonatal (descripción anterior).

La miotonía estuvo presente en 16 pacientes y se observó principalmente en la lengua (Figura 4), abductor del pulgar (Figura 5) y otros músculos de la mano y distales de las extremidades. Solo en el caso neonatal no se evidenció clínicamente la miotonía. Doce pacientes presentaron la característica fascies miopática, debido a debilidad y atrofia de los músculos faciales (Figura 6). La alopecia frontal se observó en 11 pacientes (Figura 7) y 8 presentaron hipoventilación pulmonar. En 7 casos se hallaron alteraciones de la columna vertebral, escoliosis-lordosis, e hipogonadismo con retardo en el desarrollo de caracteres sexuales secundarios, vello púbico disminuido o ausente y tamaño testicular reducido (Tabla 3).

La evaluación mental demostró alteraciones de la memoria reciente y antigua, discalculia y trastornos de comprensión en 10 pacientes. El estudio psicométrico comprobó retraso mental leve en 8 y moderado en 2 casos. Se halló debilidad motora y atrofia de músculos temporales, maseteros, esternocleidomastoideos y

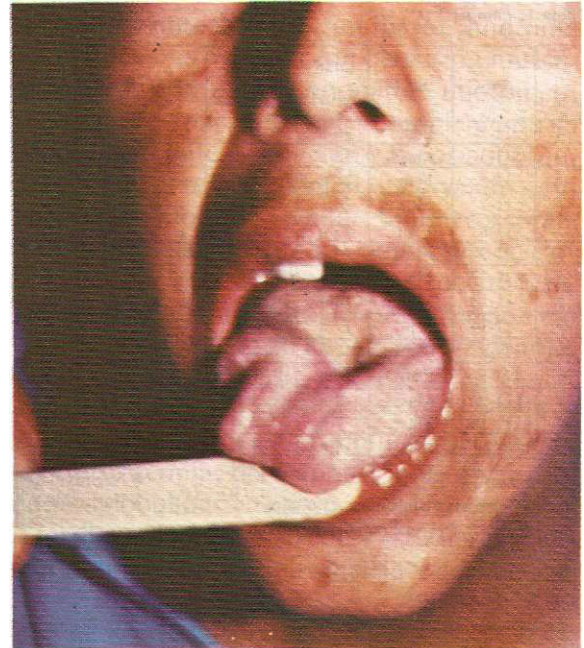


Figura 4. D.M.M.: Miotonía lingual.

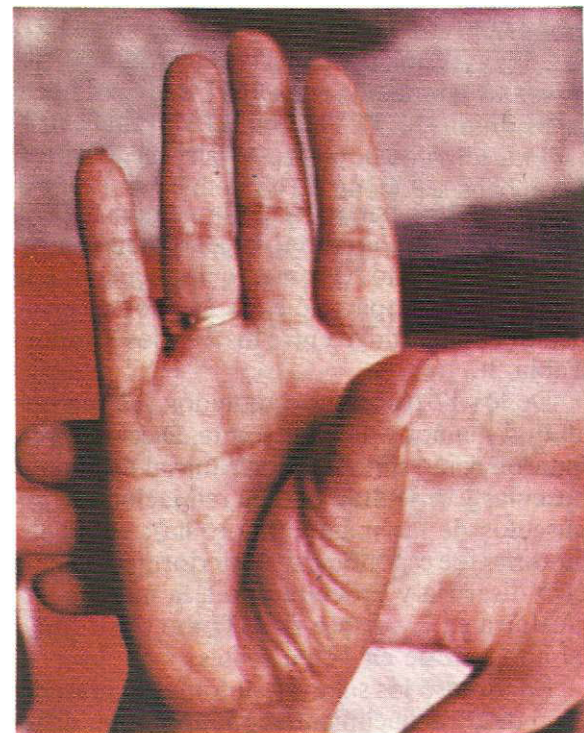


Figura 5. D.M.M.: Miotonía en el Abductor del Pulgar.

Tabla 3. Hallazgos al examen clínico.

	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	Ptes.
Miotonía	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	16
Alopecia F.P.	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	11
Fascies miopática	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	12
Escoliosis-lordosis	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	7
Hipoventilación	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	8
Bradicardia	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	2
Hipogonadismo	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	7
Ginecomastia	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	2



Figura 6. D.M.M.: Fascies miopática.



Figura 7. D.M.M.: Alopecia frontal.

Tabla 4. Músculos comprometidos.

Músculos	Ptes.																
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Elevador frontal																	
Orbicular ocular																	
Orbicular ora																	
Temporal																	
Flexores cuello																	
Esternocleidomast.																	
Trapezio																	
Supinadores antebr.																	
Pronadores antebr.																	
Extensores muñeca																	
Flexores muñeca																	
Intrínseco mano																	
Dorsiflexores pie																	
Extensores pie																	

distales de las extremidades (Tabla 4). No hubo alteraciones sensitivas y se encontró hiporreflexia osteo-tendinosa generalizada en 7 pacientes.

Una paciente presentaba una masa cervical de 2 x 1 cm que fue extirpada demostrándose un Epitelioma Calcificante de Melherbe o Pilomatrixoma (Figura 8).

En 16 pacientes el EMG demostró la presencia de descargas de alta frecuencia, con registro sonoro de "picada de avión" y prolongación del tiempo de relajación, o sea el característico patrón miopático miotónico. En el caso neonatal el EMG inicial no reveló alteraciones específicas, sin embargo un año más tarde presentó un patrón miotónico. Los estudios de conducción nerviosa, sensitiva y motora, practicados en nervios cubital y mediano, no revelaron anomalía alguna, con excepción del caso neonatal en el cual se halló disminuida (VCNMediano: 27,7m/seg. Normal: 57 +—5 m/seg), hallazgo que se explicó por la edad y el estado de desnutrición del paciente.

Solo se practicó biopsia muscular en dos pacientes, hallándose variabilidad en el tamaño de las fibras, presencia de núcleos encadenados y centrales y ocasionalmente fibras anilladas (Figuras 9 y 10). No se halló denervación y los hallazgos fueron compatibles con miopatía primaria.

La actividad sérica de la CK fue estudiada en 13 casos, con un rango entre 22 y 149 UI/1, promedio de 94,4 UI/1. La CK estuvo anormalmente elevada en 10 pacientes (Tabla 5).

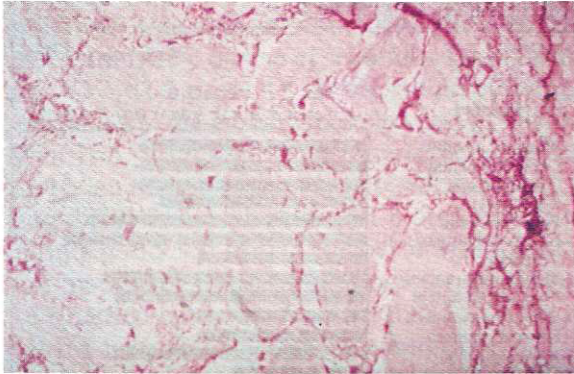


Figura 8. D.M.M.: Pilomatixoma. Obsérvense las células gigantes. H.E. x 320.

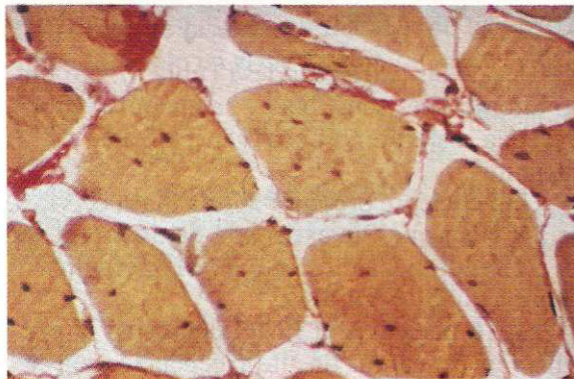


Figura 9. D.M.M.: Biopsia muscular. Corte transversal mostrando variación en el tamaño de las fibras y numerosos núcleos centrales. Coloración de Van Gieson x 320.

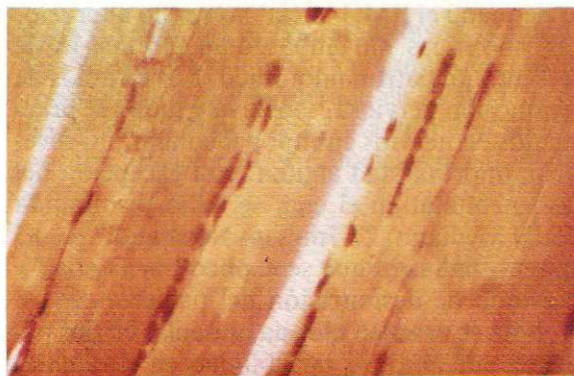
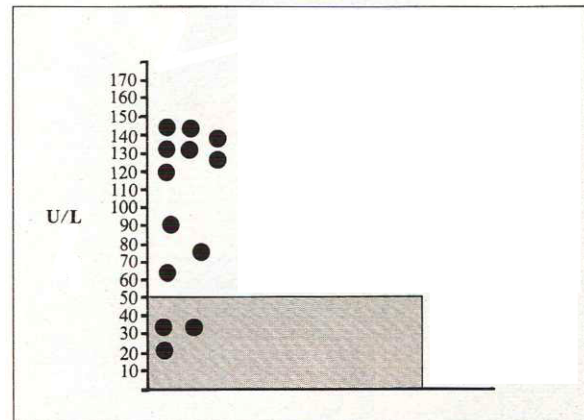


Figura 10. D.M.M.: Biopsia muscular. Corte longitudinal mostrando cadenas de núcleos interno. Coloración de Van Gieson x 700.

Se practicó evaluación oftalmológica a 9 pacientes, presentando 6 de ellos los característicos depósitos y opacidades puntiformes iridescentes subcapsulares en el cristalino, con distribución y forma estelar en uno de ellos. Se encontró hipotensión intraocular en 5 casos, enoftalmos en 4 y ptosis palpebral en 2;

Tabla 5. Actividad sérica de la creatinquinasa (elevada en 10 pacientes).



la fundoscopia evidenció degeneración pigmentaria periférica en un paciente.

La evaluación cardiológica de 14 pacientes mostró alteraciones del electrocardiograma en nueve, consistentes en defectos de conducción intraventricular y prolongación del intervalo QT, siendo significativamente anormal en 4. En dos casos hubo bradicardia sinusal inferior a 40. La ecocardiografía evidenció prolapso de válvula mitral en un paciente.

En el estudio endocrinológico no se hallaron anomalías en la glicemia en ayunas, ni en la curva de tolerancia oral a la glucosa. Los exámenes de T3, T4, T4N y la gammagrafía del tiroides revelaron hipofunción tiroidea en cinco pacientes. Se encontraron valores anormalmente bajos de FSH en dos casos, con cifras entre 40 y 240 uUI/ml. La cuantificación de prolactina en seis pacientes, demostró un valor anormalmente alto, 540 ul.U./ml (normal: 147-501 ul.U./ml) y otro anormalmente bajo, de 70 ul.U./ml (normal: 109-253 ul.U./ml). (Tabla 6).

Se estudió la motilidad esofágica en tres pacientes, mediante trago de bario y estudio fluoroscópico, demostrándose severa hipotonía y presencia de ondas abortivas en todos ellos (Figura 11).

Se cuantificaron la IgA, IgG e IgM en 11 pacientes, así como las fracciones C3 y C4 del complemento. La IgA, con cifras entre 114 y 249,8 mg/dl y promedio de 165,01, se halló normal; la IgG, con cifras entre 824 y 2122 mg/dl y promedio de 1415,2 mg/dl, estuvo anormalmente elevada en cuatro casos; la IgM,

Tabla 6. Niveles de prolactina en 6 pacientes.

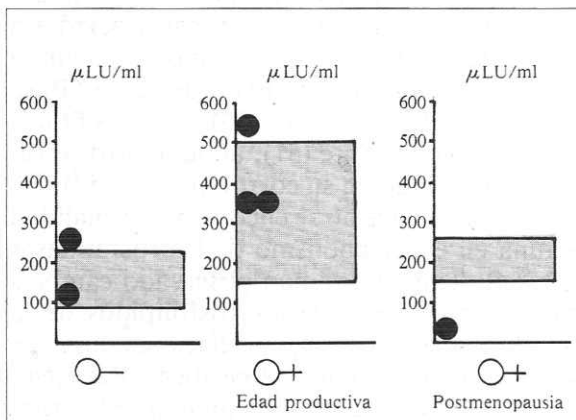
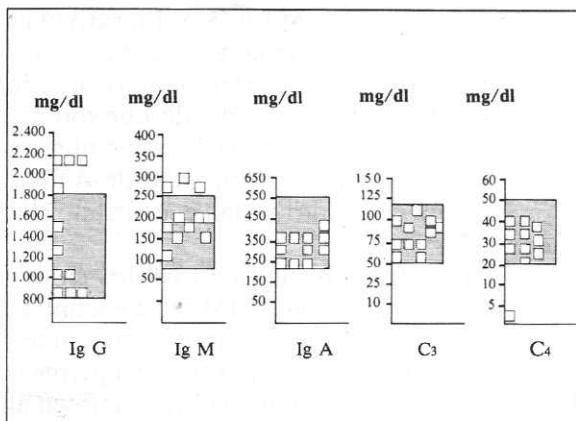


Tabla 7. Niveles de inmunoglobulinas y complemento.



con cifras entre 121 y 297.7 mg/dl y promedio de 207,64 mg/dl, se halló elevada en tres casos. Las fracciones del complemento solo se alteraron en un caso, con C4 bajo (Tabla 7).

La evaluación pulmonar solo se realizó en tres pacientes. La espirometría demostró en todos ellos un severo compromiso restrictivo sin alteración obstructiva. La gasimetría reveló en un caso moderada hipoxemia sin hipercapnia.

DISCUSION

Describimos las principales características clínicas de 17 pacientes con DMM que procedían de dos familias, con un definido patrón hereditario. En ellos se halló compromiso multisistémico, con diferente grado de expresión y la presencia de alteración en el músculo estriado con debilidad muscular y signos y síntomas miotónicos característicos (1, 2, 4, 29).



Figura 11. D.M.M.: Radiografía del esófago señalando hipotonía y ondas abortivas en la deglución del bario.

Es claro el carácter hereditario de la entidad (1, 3), aunque se han descrito casos esporádicos (36). Sin embargo, la naturaleza del problema genético primario no se ha dilucidado. Desde la descripción de Rossolimo en 1902, que describió evidentes alteraciones morfológicas de la fibra muscular (1), se han hecho importantes estudios de miopatología, que si bien han revelado típicos patrones miopáticos, no sustentan la hipótesis miopática primaria (5, 6, 37, 38). Griggs (39) ha encontrado que la excreción de 3-Metil-histidina, un aminoácido exclusivo del músculo, es normal en la DMM y sugiere que el defecto muscular corresponde a un proceso anabólico anormal más que a una destrucción del músculo.

Por otra parte se ha intentado demostrar que el problema básico es de naturaleza neurológica. Existe evidencia de disminución cuantitativa y funcional de las unidades motoras

(40-42), pero también se han observado evidencias contrarias a estos hallazgos. La presencia de neuropatía secundaria a trastornos de la glucosa y no asociada a defecto neuropático primario (43) y los estudios de Drachman (44), investigando los receptores de acetilcolina como criterio de denervación sin encontrar variación significativa entre los pacientes con DMM y normales, así lo revelan. Estudios neuropatológicos en segmentos medulares no demostraron reducción significativa en el número total o en la distribución de motoneuronas en pacientes con DMM, comparados con sujetos normales (45). La morfometría, en biopsias de nervio periférico, no ha demostrado evidencia de anomalía morfológica en DMM (46).

En los 17 pacientes estudiados, el EMG mostró un patrón miopático miotónico, sin evidencia de denervación y los estudios de conducción nerviosa motora y sensitiva fueron normales. Estos hallazgos son significativos en el sentido de que no se encontró alteración neuropática o neurogénica. El estudio histopatológico de la biopsia muscular en dos pacientes demostró claras anomalías de la fibra muscular que concuerda con los hallazgos característicos descritos en la DMM (5, 6).

En los últimos años se ha postulado la posibilidad de desarreglos y anomalías en el desarrollo morfológico muscular y sistémico como explicación de la fisiopatología de la entidad. Hallazgos de inmadurez en fibras musculares de neonatos con DMM, han sugerido que existe una inadecuada respuesta trófica de un sarcolema anormal en presencia de inervación motora normal (47). Recientemente Argov y col. (48), basados en observaciones histométricas de fibras musculares de pacientes con DMM congénita, sugirieron que las anomalías en la maduración de la unidad motora pueden resultar de alteración de las influencias tróficas neurales durante el desarrollo muscular. Se han encontrado otros defectos de maduración, afectando principalmente el sistema urogenital y el corazón (49).

Sin embargo, recientes y numerosos estudios han sustentado la hipótesis sobre la existencia de alteraciones enzimáticas, morfológicas, bioquímicas o biofísicas de la membrana celular como expresión del defecto genético

primario. Se han demostrado anomalías en la actividad de ciertas enzimas asociadas a la membrana del eritrocito, como por ejemplo incremento en la actividad de la ATPasa $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ dependiente (50) y la ATPasa CA^{++} dependiente (51), aunque otros estudios han fallado en su corroboración (52). En estudios recientes no se encontró anomalía alguna en el metabolismo de las fosfatidasas (53, 54). También se han observado cambios en el metabolismo de los fosfolípidos de la membrana eritrocitaria, correlacionándose con alteraciones bioquímicas específicas. Por ejemplo, la actividad de la proteinkinasa de la membrana, que fosforila la spectrina y la banda 3-proteica, se encontró baja en respuesta al incremento de la temperatura (55). La actividad de ácidos grasos de cadena larga se ha encontrado incrementada, así como la actividad de la Acyl-CoA sintetasa, sugiriendo que son necesarias en el mantenimiento de la membrana celular (56). También el contenido de ATP y la producción de lactato se han encontrado elevados (57).

La concentración total de fosfatos en eritrocitos de hombres con DMM se ha encontrado disminuida, correlacionándose esto con defectos de membrana que modifican su permeabilidad al fósforo inorgánico (58) y también al sodio, cuyo flujo anormal en vesículas lipídicas ha sido observado por Nageno y Roses (59). Recientemente, Plinshker y Appel (60) han hecho una excelente revisión crítica de estos hallazgos en el estudio de las características bioquímicas, morfológicas y biofísicas de la membrana eritrocitaria y el papel desempeñado por los lípidos.

Investigaciones respecto a la funcionalidad y manejo iónico han revelado normalidad en la bomba sodio-potasio del eritrocito (61) y de la actividad enzimática de la acetilcolinesterasa (62). Por el contrario, la fluidez de la membrana se ha encontrado aumentada asociándose a alteraciones proteico-lipídicas de ésta (63, 64).

La hipótesis de que el defecto de membrana sea generalizado en esta enfermedad es apoyada por estudios que demuestran anomalías de la actividad de receptores adrenérgicos en el músculo estriado (65), de defectos funcionales de los polimorfonucleares (66, 67) y

el hallazgo de "cuerpos mielinizados" en el citoplasma de linfocitos asociados a retículo endoplásmico o membrana nuclear (68). Otras ideas se han propuesto y se menciona la deficiencia funcional del zinc y su defecto de captación por la fibra muscular u otros tejidos (69), como posible mecanismo asociado.

Como conclusión, el defecto bioquímico primario en la DMM permanece desconocido aunque el peso de la evidencia actual favorece la posibilidad del defecto de un constituyente específico de la membrana celular no confinado solamente al músculo (1). El diagnóstico de la DMM, además de las características clínicas, está orientado por la actividad electrofisiológica del músculo a través del EMG. Así mismo la actividad elevada de las enzimas asociadas a la fibra muscular, como la CK, son de gran ayuda diagnóstica aunque no específica. Se ha informado también que la cuantificación de la mioglobina, una proteína con grupo heme de bajo peso molecular y sintetizada exclusivamente en el músculo, es de gran sensibilidad y valor diagnóstico pero no específica tampoco para esta entidad (70). En los pacientes estudiados la actividad sérica de la CK se encontró elevada en 10 de los 13 pacientes, hallazgo que concuerda con la existencia del defecto miopático (4). Una de las características de la DMM, que la diferencia de otras miopatías, es el típico compromiso muscular distal (3,4), hallazgo observado en nuestros casos (Tabla 4).

Es importante resaltar los antecedentes obstétricos de las pacientes estudiadas, en las que se encontraron casos de aborto, anomalías del trabajo de parto y una muerte neonatal. Desde 1961 se han informado alteraciones obstétricas, como son la presencia de una actividad uterina anormal que afecta el curso del trabajo de parto (27), aumento de la frecuencia de abortos, presencia de hidramnios recurrente, iniciación prematura del trabajo de parto y trastornos puerperales (24, 28). Es claro el efecto bidireccional de la asociación embarazo-DMM, con la acentuación de la sintomatología muscular y a su vez sobre el desarrollo normal de la gestación y el efecto sobre el feto (25, 26, 28, 71). En este sentido tuvimos la oportunidad de manejar el embarazo, parto y puerperio de una de nuestras pacientes, que presentó

un periodo expulsivo prolongado por atonía uterina; previamente había presentado acentuación del cuadro clínico muscular. Por trabajo de parto anormal se practicó cesárea, obteniéndose un recién nacido con severa hipotonía, dificultad respiratoria y de succión, pobre respuesta a estímulos y pie equino varo bilateral, signología y sintomatología características de pacientes con DMM congénita. Este caso constituye, de acuerdo a nuestra revisión bibliográfica, el primero informado en nuestro país de DMM congénita (Figura 3). La afección de hijos de madres con DMM se conoce desde 1961, cuando Vanier informó su experiencia en el manejo (1). Posteriormente se han hecho descripciones clínicas de la afección neonatal: hipotonía severa, dificultad respiratoria, defectos congénitos del diafragma, disminución de la masa muscular, hirsutismo, pie equino y muerte neonatal por falla respiratoria (26, 30, 33, 35, 72).

Otros defectos, asociados a problemas de maduración morfológica, afectan múltiples órganos (49) y al músculo estriado, sugiriendo defectos en el desarrollo fetal (16, 48). Harper analizó los aspectos clínicos y genéticos de la DMM congénita y confirmó la existencia de un síndrome clínico diferente de la DMM del adulto (31, 32) (Tabla 8). Todos estos hallazgos soportan la evidencia clínica de que existen factores maternos intrauterinos que afectan a los individuos portadores del gen de la DMM, influyendo en la aparición de la sintomatología temprana (32, 34). Se ha mencionado recién-

Tabla 8. DMM neonatal: características clínicas.

● Debilidad facial	85.7%
● Hipotonía	69.8%
● Retardo desarrollo motor	64.3%
● Pie equino	52.4%
● Dificultad respiratoria	47.6%
● Dificultad succión	57.1%
Modificado Harper, ps. (1979).	

temente que el ácido deoxicólico puede estar implicado como factor intrauterino en la DMM congénita (73). En los pacientes que estudiamos además del caso congénito, ocho tuvieron manifestaciones tempranas de la enfermedad.

Los hallazgos de afección multisistémica en nuestros pacientes fueron significativos. Encontramos en diez de ellos retraso mental leve o moderado, pero no observamos ningún caso de demencia. Calderón (19) resaltó el hecho de la frecuente asociación de desarrollo psicomotor anormal y retraso mental. También se ha informado la presencia de demencia (21), hipersomnia (20, 74), investigándose la posible relación del SNC y el endocrino con las alteraciones del sueño y sugiriéndose defectos de integración subcortical con mecanismos hipotálamo-hipofisarios (75). Se han observado también alteraciones electroencefalográficas caracterizadas por frecuencias bajas del ritmo Alfa relacionadas con la edad, duración y severidad de la enfermedad (20, 22). Así mismo se han hallado cambios neuropatológicos con compromiso principal del tálamo y presencia de inclusiones eosinofílicas citoplasmáticas en las neuronas de sus núcleos (20).

La evaluación oftalmológica de nuestra casuística demostró anomalías como cataratas con depósitos puntiformes iridiscentes en la región subcapsular del cristalino, en seis casos. También se apreció hipotensión intraocular en cinco, degeneración perimacular en dos, ptosis palpebral en dos y degeneración pigmentaria periférica en uno. La descripción de este tipo de trastornos, como características clínicas mayores de la DMM, fue hecha por Greenfield en 1911. La participación de músculos extraoculares es una extensión de la afección miopática en esta enfermedad. Hasta el momento no se ha encontrado una clara explicación sobre la naturaleza de las afecciones oculares (1); recientemente, utilizando estudios angiográficos (76) se han informado alteraciones de la microvasculatura del iris, sugiriéndose este hallazgo como una característica de la heterogeneidad genética de la enfermedad. La frecuencia elevada de anomalías oculares puede orientar hacia la confirmación del diagnóstico (77).

Los hallazgos de afección cardiológica en 9 de 14 pacientes estudiados, se refi-

reron principalmente a defectos de conducción intraventricular, prolongación patológica del intervalo QT y bradicardia sinusal. La asociación de enfermedad cardíaca con distrofias musculares es de frecuente observación y en el caso de la DMM es característica la presencia de anomalías de conducción, con intervalos PR y QT prolongados, complejos QRS aumentados, bloqueos de rama, arritmias y cambios en la morfología de la onda T y del segmento ST (13, 14, 78). Se han observado también respuestas funcionales anómalas al stress o ejercicio (79) y defectuosa movilidad de las paredes ventriculares (80). Estas anomalías se han asociado a la alta frecuencia de muerte súbita (1) o a fallas cardiopulmonares que ponen en peligro la vida de los pacientes (15-16). Estudios ecocardiográficos han señalado anomalías morfológicas siendo la más frecuente el prolapso de válvula mitral (81, 82). En nuestro estudio solo hallamos un paciente con prolapso de válvula mitral asociado además a un intervalo QT muy prolongado. Los estudios del músculo cardíaco, histopatológicos y de microscopía electrónica, han revelado cambios como fibrosis intersticial, infiltración grasa focal, hipertrofia focal y de las fibras, degeneración miofibrilar y mitocondrial (78), degeneración vacuolar y atrofia de las fibras (83, 84) que pueden explicar la gama de anomalías cardíacas en estos pacientes.

La función endocrina en la DMM tiene varias expresiones defectuosas, principalmente disfunción gonadal con atrofia testicular como característica mayor (1, 9), disfunción tiroidea (7) con hipotiroidismo (8,9), bocio nodular no tóxico (85) o hipertiroidismo, causando un efecto potenciador de la sintomatología muscular (10, 11). En nuestro estudio observamos cinco pacientes con hipotiroidismo subclínico, demostrado con los exámenes de laboratorio.

También se han descrito alteraciones en el metabolismo de los carbohidratos y frecuentemente se encuentra hiperinsulinemia (12). Este hecho ha servido para tratar de explicar defectos de permeabilidad de la membrana y de su función metabólica, como el transporte y la oxidación de la glucosa que se han hallado reducidos (86). La frecuencia de diabetes mellitus

clínica en DMM es baja (1); en nuestros pacientes no la demostramos. Otras disfunciones endocrinas se han observado, como por ejemplo las referentes a la integridad del eje hipotálamo-hipofisario-órgano blanco (9) y pueden presentarse alteraciones en el ciclo menstrual y amenorrea, como defecto funcional (87). En nuestros casos observamos dos hombres con niveles anormalmente altos de FSH que pueden correlacionarse con su defecto gonadal o alteración del eje mencionado previamente. Un hallazgo relevante en una de nuestras pacientes fue el encontrar niveles notablemente bajos de prolactina. May (88) en 1980 informó el primer y único caso publicado hasta el momento de disminución de prolactina en DMM. Su significado clínico se desconoce. En los seis pacientes estudiados para prolactina, hallamos el caso de la deficiencia, que constituye el segundo informe sobre esta anomalía en DMM y un caso con niveles elevados, siendo el resto normal, lo que concuerda con otros estudios publicados (1).

En relación a los aspectos inmunológicos, se han descrito niveles bajos de IgG e IgM que han permitido sugerir un hipercatabolismo de estas globulinas (1). Algunos estudios suponen la existencia de un desarreglo inmunológico en la DMM. Groove no halló anomalías en los niveles de inmunoglobulinas pero sí en la respuesta inmune humoral (89). También se ha demostrado alteración de la respuesta celular (90-91). La función de los linfocitos de pacientes con DMM y su actividad quimotáctica se halló deprimida al comparársela con sujetos normales (66), demostrándose también una movilidad electroforética diferente, implicando todo esto un posible defecto de la membrana leucocitaria (67). En nuestro estudio se evaluaron los niveles de IgA, IgG e IgM en once pacientes y encontramos cifras significativamente elevadas de IgG en cuatro casos y de IgM en tres. Este hallazgo es totalmente contrario a otros estudios y su significado no se ha dilucidado claramente.

Un aspecto excepcional fue el encontrar un pilomatrixoma en el cuello de una de las pacientes estudiadas. El pilomatrixoma o epiteloma calcificante de Malherbe es un tumor asociado a la matrix y corteza pilosas y en la lite-

ratura médica mundial solo se han descrito once casos de este tumor asociado a DMM (23, 92, 93).

La evaluación de la función pulmonar ha demostrado problemas ventilatorios restrictivos, hipoventilación alveolar y compromiso de la musculatura respiratoria (15, 16, 17, 74, 94). La presión espiratoria máxima fue el indicador más sensible de compromiso muscular respiratorio (18). Respuestas ventilatorias anormales a la hipoxia e hipercapnia ocasionan insuficiencias respiratorias y se ha sugerido la existencia de un posible defecto en los mecanismos neuroreguladores del tronco cerebral (74, 95, 96). La asociación de problemas esofágicos y pulmonares pueden explicar la frecuencia aumentada de complicaciones como la broncoaspiración y la neumonía (94). Se ha establecido el frecuente compromiso del esófago con disminución del tono, incoordinación de las ondas peristálticas o ausencia de ellas (94, 97, 98) y también anomalía de la función motora faringo-esofágica (99), comprometiéndose así también la musculatura lisa en la clínica de la DMM. Otros componentes del tracto gastrointestinal se encuentran comprometidos, observándose especialmente dilatación y disminución de la haustración del colon (17). Estudiamos tres pacientes con espirometría y gasimetría hallando serio compromiso restrictivo. Los estudios fluoroscópicos de la motilidad esofágica demostraron severa hipotonía e incoordinación de las ondas, hallazgos que concuerdan con los descritos previamente.

Hasta el presente no se ha hallado un tratamiento adecuado para la DMM. Su carácter genético y multisistémico determinan que estos pacientes requieran de una adecuada evaluación clínica que permita orientar su manejo. En la actualidad solo es posible un tratamiento sintomático de la miotonía. Inicialmente se utilizó la quinina y los corticoides con efectos variables (1). La acetazolamida también puede ser útil como alternativa en el tratamiento, sin embargo los efectos colaterales son numerosos e inconvenientes anotándose que el mecanismo de acción sobre la miotonía es desconocido (100,101). La procainamida se ha empleado sola o asociada a corticoides o a quinina con resultados satisfactorios. Recientemente

te se ha ensayado un análogo farmacológico, el disopyramide con buenos resultados (102).

La fenitoína es quizás el fármaco más utilizado en la actualidad y se ha sugerido que "estabiliza" la membrana de la fibra celular, obteniéndose un efecto sobre la miotonía (1, 63). Se han utilizado otras drogas con algunos efectos beneficiosos, entre ellas la fosfocreatina (103). En nuestra experiencia la fenitoína administrada en dosis de 300 mgr/día produjo buenos resultados en el tratamiento sintomático.

Es importante resaltar la necesidad de un manejo integral del paciente a través de un equipo multidisciplinario, lo mismo que de una adecuada terapia familiar en la comprensión de la enfermedad (104). La consejería genética y la detección precoz de la enfermedad intrauterina son de vital importancia y de gran ayuda en el manejo de este problema (1, 105).

ADDENDUM

En abril de 1983 estudiamos otro paciente con DMM. Se trataba de un varón de 49 años, originario de Santander, con cuadro clínico de 14 meses de evolución de debilidad muscular progresiva y dolores articulares generalizados. Presentaba alopecia frontal, ptosis palpebral bilateral, miotonía en lengua y región tenar a la percusión, atrofia en las cuatro extremidades, en especial las inferiores, arreflexia osteo-tendinosa y alteraciones de la sensibilidad superficial en guantes y medias. El EMG reveló patrón miopático y disminución de la velocidad de conducción motora en el nervio tibial posterior (23,03 m/seg). Se destaca este caso esporádico por la presencia de neuropatía periférica con DMM, la cual es una asociación rara (1).

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. Jorge Restrepo Molina por la enseñanza del primer caso, según nuestro conocimiento, de Distrofia Muscular Miotónica en el Hospital Santa Clara de Bogotá en 1978. A las siguientes personas por su colaboración en el estudio multidisciplinario de nuestros pacientes: Dr. Gerardo Ramírez Quintero y Lic. Clara Isabel González, Unidad de Inmunología, Universidad Industrial de Santander (UIS); Dr. Gustavo Villabona García, Unidad de Medicina Nuclear, UIS; Dr. Alirio Gómez Galán, Licenciadas Teresa Acevedo y Martha de Paciencia, Unidad de Neumología, UIS; Dr. Antonio Báez Díaz, Alvaro Celis Vargas y Angel M. Chávez, Unidad de Cardiología, UIS; Dr. Augusto Gómez Durán, Fundación Oftalmológica de Santander; Dr. Libardo Jaramillo, Servicio de Radiología, UIS, Hospital Universitario Ramón González Valencia; Dr. Gabriel Mestre Sarmiento, Servicio de Fisiatría, Hospital Universi-

tario Ramón González Valencia, Dra. María Cristina Higuera de Escalante, Psicóloga, Promédica.

SUMMARY

We report 17 patients with Myotonic Muscular Dystrophy (MMD), a hereditary myopathy characterized by Myotonia, Muscular Dystrophy and abnormalities of other systems. The cases belong to two families from Santander (Colombia) with average ages of 19 and 39 years respectively. All of them had myotonia and the typical pattern of discharges of high amplitude in the Electromyographic studies. Sixteen had muscle atrophy of the face, neck and distal upper extremities. There was mental retardation in twelve and elevated Creatine Kinase in ten. Furthermore, there were endocrine, cardiac respiratory, ocular, esophageal and immunological abnormalities. The muscle biopsy showed variation in fibre size, chains of internal nuclei and occasional ringed fibres. We found one case of congenital MMD, the mother had difficulties for delivery and underwent caesarian section and subsequent hysterectomy. The myotonia was treated successfully with Phenytoin. MMD is an entity whose frequency has not been established in our country and must be suspected in the presence of Muscular Dystrophy, Myotonia and systemic abnormalities. The diagnosis of one case must lead to search for additional cases in the family because of its hereditary nature, though isolated cases have been described.

BIBLIOGRAFIA

1. — HARPER PS. Myotonic Dystrophy. Major Problems In Neurology. Vol 9. Philadelphia. W.B. Saunders Co; 1979.
2. — ROWLAND LP. Myotonic Muscular Dystrophy. En: MERRITT HH. A Textbook of Neurology. Sixth Edition. Philadelphia. Lea & Febiger; 1979: 590-596.
3. — DUBOWITZ V. Muscle Disorders in Childhood. Philadelphia. W.B. Saunders 1978: 135-145.
4. — WALTON JN, CARDNER-MEDWIN D. Myotonic Dystrophy. En: WALTON JN, ed Disorders of Voluntary Muscle. Edinburg. Churchill-Livingstone 4th Edition 1981; 481-524.
5. — DUBOWITZ V, BROOKE MH. Muscle Biopsy: A modern approach. Major Problems in Neurology. Philadelphia. W.B. Saunders Co.; 1973.
6. — CASANOVA G, JERUSALEM F. Myopathology of Myotonic Dystrophy. A morphometric study. Acta Neuropathol 1979; 45: 231-240.
7. — BENDA CE, MALETSKOS CJ, HUTCHINSON JC, THOMAS EB. Studies of Thyroid function in Myotonic Dystrophica. Am J Med Sci 1954; 228: 668-672.
8. — BRUMLIK J, MAIER JR. Myxedema and Myotonic Dystrophy. Arch Inter Med 1972; 129: 120-122.

9. — DRUCKER WD, ROWLAND LP, STERLING K, CRISTY NP. On the functions of the endocrine glands in myotonic muscular dystrophy. *Am J Med* 1961; 31: 941-950.
10. — PETERSON DM, BOUNDS JV, KARNES WE. Clinical observations on thyrotoxicosis coexisting with Myotonic Dystrophy. *Mayo Clin Proc* 1976; 51: 176-179.
11. — OKUNO T, MORI K, FUROMI K, TAKEOKA T, KONDO K. Myotonic dystrophy and Hypothyroidism. *Neurology* 1981; 31: 91-93.
12. — HUFF TA, HORTON ES, LEOVITZ HE. Abnormal insulin secretion in Myotonic Dystrophy. *N Engl J Med* 1967; 277: 837-841.
13. — WELSH JD, LYNN TN, GUNTER RH. Cardiac findings in 73 patients with Muscular Dystrophy. *Arch Int Med* 1963; 112: 100-207.
14. — CHURCH SC. The heart in Myotonia Atrophica. *Arch Inter Med* 1967; 119: 176-181.
15. — KILBURN KH, EAGAN JT, HEYMAN A. Cardiopulmonary in diaphragmatic insufficiency in myotonic dystrophy and progressive muscular dystrophy. *N Engl J Med* 1959; 261: 1089-1096.
16. — KILBURN KH, EAGAN JT, HEYMAN A. Cardiopulmonary insufficiency associated with Myotonic Dystrophy. *Am J Med* 1959; 26: 929-935.
17. — KOHN NN, FAIRES JS, RODMAN T. Unusual manifestations due to involvement of involuntary muscle in dystrophia myotonica. *N Engl J Med* 1964; 271: 1179-1183.
18. — GRIGGS RC, DONOHUE KM, UTELL MK, GOLDBLATT D, MOXLEY RT. Evaluation of pulmonary function in neuromuscular disease. *Arch Neurol* 1981; 38: 9-12.
19. — CALDERON R. Myotonic Dystrophy: A neglected cause of mental retardation. *J Pediatr* 1966; 68: 423-431.
20. — CULEBRAS A, FELDMAN RG, MERK FB. Cytoplasmic inclusion bodies within neurons of the Thalamus in Myotonic Dystrophic. A light and electron microscope study. *J Neurol Sci* 1973; 19: 319-329.
21. — ZENTENO JS, CARRASCO J. Distrofia Miotónica y Demencia. *Rev Méd Hosp Gral* 1975; 38: 533-537.
22. — BEIJERSBERGEN RSHM, KEMP A, STORM VAN LEEWEN W. EEG observations in Dystrophia Myotonica (Curschmann-Steinert). *Electroenceph. Clin Neurophysiol* 1980; 49: 143-151.
23. — ASO M, SHIMAO S, TAKAHASSHI K. Pilomatricomas: Association with Myotonic Dystrophy. *Dermatologica* 1981; 162: 197-202.
24. — DUNN LJ, DIERKER LJ. Recurrent Hydramnios in association with Myotonic Dystrophia. *Obstet Gynecol* 1973; 42: 104-106.
25. — HILLIARD GD, HARRIS RE, GILSTRAP LC, SHOUMAKER RD. Myotonic Muscular Dystrophy in pregnancy. *South Med J* 1977; 70: 446-447.
26. — SARNAT HB, O'CONNOR T, BYRNE PA. Clinical effects of Myotonic Dystrophy on pregnancy and the neonate. *Arch Neurol* 1976; 33: 459-465.
27. — SCIARRA JJ, STEER CM. Uterine contractions during labor in myotonic muscular dystrophy. *Am J Obst Gynecol* 1961; 82: 612-615.
28. — WEBB D, MUIR I, FAULKNER J, JOHNSON G. Myotonia Dystrophia: Obstetrical complications. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 132: 265-270.
29. — APPEL SH. The muscular dystrophies. Clinical update on two major types. *Post Med* 1978; 64: 93-102.
30. — BELL DB, SMITH DW. Myotonic Dystrophy in the neonate. *J Pediatr* 1972; 81: 83-86.
31. — HARPER PS. Congenital myotonic dystrophy in Britain. I Clinical Aspects *Arch Dis Child* 1975; 50: 505-513.
32. — HARPER PS. Congenital Myotonic Dystrophy in Britain II. Genetic Basis. *Arch Dis Child* 1975; 50: 514-521.
33. — PEARSE RG, HOWLER CJ. Neonatal form of dystrophia myotonica. *Arch Dis Child* 1979; 54: 331-338.
34. — HARPER PS, DYKEN PR. Early-Onset dystrophia myotonica evidence supporting a maternal environmental factor. *Lancet* 1972; 2: 53-55.
35. — ZELLWEGER H, IONASESCU V. Early onset of Myotonic Dystrophy in infants. *Am J Child* 1973; 125: 601-604.
36. — URIBE CS, JOHNSON L, BUSTAMANTE J. Distrofia Miotónica. Presentación de un caso. *Acta Med Col* 1981; 6: 23-32.
37. — HEENE R. Histological and Histochemical findings in muscle spindles in dystrophia myotonica. *J Neurol Sci* 1973; 18: 369-372.
38. — ATKINSON JR, SWIFT LL, LEQUIRE VS. Myotonia Congenita. A histochemical and ultrastructural study in the goat: Comparison with abnormalities found in Human Myotonia Dystrophia. *Am J Pathol* 1981; 102: 324-335.
39. — GRIGGS RC, MOXLEY RT, FORBES GB. 3-Methylhistidine excretions in myotonic dystrophy. *Neurology* 1980; 30: 1262-1267.
40. — Mc COMAS AJ, SICA REP, CAMPBELL MJ. "Sick" Motoneurons. A unified concept of muscle disease. *Lancet* 1971; 1: 321-325.
41. — PANAYOTOPULOS CP, SCARPALEZOS S. Muscular dystrophies and motoneuron diseases. A comparative electrophysiologic study. *Neurology* 1976; 26: 721-725.
42. — Mc COMAS AJ. *Neuromuscular Function and Disorders*. London. Butterworth Co 1977; 165-168.
43. — OLSON ND, JOU MF, QUAST JE, NUTALL FQ. Peripheral Neuropathy in Myotonic Dystrophy. Relation to glucose intolerance. *Arch Neurol* 1978; 35: 741-745.
44. — DRACHMAN DB, FAMBROUGH DM. Are muscle fibers denervated in myotonic dystrophy? *Arch Neurol* 1976; 33: 485-488.
45. — WALTON JN, IRVING D, TOMLINSON BE. Spinal Cord Limb Motor Neurons in Dystrophia Myotonica. *J Neurol Sci* 1977; 34: 199-211.
46. — POLLOCK M, DYCK PJ. Peripheral Nerve Morphometry in Myotonic Dystrophy. *Arch Neurol* 1976; 33: 33-39.
47. — SARNAT HB, SILBERT SW. Maturation arrest of fetal muscle in neonatal myotonic dystrophy. *Arch Neurol* 1976; 33: 466-474.
48. — AGOV Z, GARDNER MEDWIN D, JOHNSON MA, MASTA GLIA FL. Congenital Myotonic Dystrophy. Fiber type abnormalities in two cases. *Arch Neurol* 1980; 37: 693-697.
49. — YOUNG RSK, GANC DL, ZALNERAITIS EL, KRISHNA-MOORTHY KS. Dysmaturation in infants of mothers with Myotonic Dystrophy. *Arch Neurol* 1981; 38: 716-719.
50. — MISHRA SK, HOBSON M, DASAIHA D. Erythrocyte membrane abnormalities in human Myotonic Dystrophy. *J Neurol Sci* 1980; 46: 333-340.
51. — RUITENBEEK W. Membrane-Bound enzymes of erythrocytes in human muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 1979; 41: 71-80.
52. — MAWATAMS, ANTOKU Y, KUROIWA Y. Erythrocyte membrane cation stimulated ATPase activities in Myotonic Muscular dystrophy. *J Neurol Sci* 1982; 53: 23-28.
53. — MOORE RB, APPEL SH, PLISHKER GA. Myotonic Dystrophy: Calcium-dependent phosphatidic acid synthesis in erythrocytes. *Ann Neurol* 1981; 10: 491-493.
54. — YAMAOKA LH, VANEC JM, ROSES AD. Myotonic Muscular Dystrophy. Calcium-dependent phosphatidate metabolism in the erythrocyte membrane. *J Neurol Sci* 1982; 54: 173-179.
55. — VICKERS JD, Mc COMAS AJ, RATHBONE MP. Myotonic Muscular dystrophy: Abnormal temperature response of membrane phosphorylations in erythrocyte membranes. *Neurology* 1979; 29: 791-796.
56. — RUITENBEEK W, SCHOLTE HR. Fatty acid activation and transfer in blood cells of patients with Muscular Dystrophy. *J Neurol Sci* 1979; 41: 191-197.
57. — DANON MJ, MARSHALL WE, SARPEL G, OMACHI A. Erythrocyte Metabolism in Muscular Dystrophy. *Arch Neurol* 1978; 35: 592-595.
58. — SARPEL G, LUBANSKY HJ, DANON MJ, OMACHI A. Erythrocytes in Muscular Dystrophy. Investigation with 31-P nuclear magnetic resonance spectroscopy. *Arch Neurol* 1981; 38: 271-274.
59. — NAGANO Y, ROSES AD. Abnormalities of erythrocyte membranes in Myotonic Dystrophy manifested in lipid vesicles. *Neurology* 1930; 30: 980-991.
60. — PLISHKER GA, APPEL SH. Red blood cell alterations in Muscular Dystrophy: The role of lipids. *Muscle & Nerve* 1980; 3: 70-81.
61. — HOBBS AS, BRUMBACK RA, FESTOFF BW. Monovalent cation transport in Myotonic Dystrophy. Na-K pump ratio in erythrocytes. *J Neurol Sci* 1979; 41: 299-306.
62. — IGISU HA, ANTOKU Y, MAWATARIS, KUROIWA Y. Erythrocyte membrane in Myotonic Dystrophy. A study with Acetylcholinesterase. *J Neurol Sci* 1981; 51: 199-205.

- 63.— ROSES AD, BUTTERFIELD A, APPEL SH, CHESTNUT DB. Phenytoin and membrane fluidity in Myotonic Dystrophy. *Arch Neurol* 1975; 32: 535-538.
- 64.— BUTTERFIELD DA. Myotonic Muscular Dystrophy. Time-dependent alterations in erythrocyte membrane fluidity. *J Neurol Sci* 1981; 52: 61-67.
- 65.— MECHLER F, MASTAGLIA FL. Vascular adrenergic receptor responses in skeletal muscle in Myotonic Dystrophy. *Ann Neurol* 1981; 9: 157-162.
- 66.— SEAY AR, ZITER FA, HILL HR. Defective neutrophil function in Myotonic Dystrophy. *J Neurol Sci* 1978; 35: 25-30.
- 67.— SEAY AR, ZITER FA, HILL HR. Abnormal leukocyte electrophoretic mobility in Myotonic Dystrophy. *J Neurol Sci* 1979; 44: 13-18.
- 68.— HIRAOKA A, KITANI T, TAKAHASHI M, TARUI S. Lymphocyte abnormality in human Myotonic Dystrophy and experimental drug-induced myotonia. *Neurology* 1982; 32: 138-142.
- 69.— HORROBIN DF, MORGAN RO. Myotonic Dystrophy: A disease caused by functional zinc deficiency due to abnormal zinc-binding ligand. *Hypotheses* 1980; 6: 375-388.
- 70.— HISCHE EAH, VEN DER HELM HJ. The significance of the estimation of serum myoglobin in neuromuscular diseases. *J Neurol Sci* 1979; 43: 243-251.
- 71.— WEBB DA. The hazard of pregnancy in Myotonic Muscular Dystrophy. *Mat Med Pol* 1979; 41: 394-397.
- 72.— CHUDLEY AE, BARMADA MA. Diafragmatic elevation in Neonatal Myotonic Dystrophy. *Am J Dis Child* 1979; 133: 1182-1185.
- 73.— TANAKA K, TAKESHITA K, TAKITA M. Deoxycholic acid, a candidate for the maternal intrauterine factor in early-onset Myotonic Dystrophy. *Lancet* 1981; 1046-1047.
- 74.— HANSOTTA P, FRENDS D. Hypersomnia associated with alveolar hypoventilation in Myotonic Dystrophy. *Neurology* 1981; 31: 1336-1337.
- 75.— CULEBRAS A, PODOLSKY S, LEOPOLD NA. Absence of sleep-related growth hormone elevation in Myotonic Dystrophy. *Neurology* 1977; 27: 165-167.
- 76.— STERN LZ, CROSS HE, CREBO AR. Abnormal Iris vasculature in Myotonic Dystrophy. An anterior segment angiographic study. *Arch Neurol* 1978; 35: 224-227.
- 77.— YAMANE R. Steinert's Myotonic Dystrophy: ocular features. *Rev. Bras. Oftalmol* 1978; 37: 497-504.
- 78.— MOTTA J, GUILLEMINAULT CH, BILLINGHAM M, BARRY W, MASON J. Cardiac abnormalities in Myotonic Dystrophic. *Am J Med* 1979; 67: 467-473.
- 79.— RAO KR, HARTWIG RG, ROSES AD, SERWER GA. Functional cardiac impairment to the stress of exercise in patients with Myotonic Dystrophy. *Ann Neurol* 1981; 10: 85.
- 80.— HARTWIG GB, ROSES AD, RAO KR, JONES RH. Radionuclide angiography in Myotonic dystrophy. *Neurology* 1981; 31: 116.
- 81.— REEVES WC, GRIGGS R, NANDA NC, THOMPSON K, GRAMIAK R. Echocardiography evaluation of cardiac abnormalities in Duchenne's and Myotonic Muscular Dystrophy. *Arch Neurol* 1980; 37: 273-277.
- 82.— STRASBERG B, KANAKIS C, DHINGRA RC, ROSEN KM. Myotonia Dystrophica and Mitral Valve Prolapse. *Chest* 1980; 78: 845-848.
- 83.— FRANKS AJ. Cardiac pathology in chronic myopathy with particular reference to Dystrophia Myotonica. *Path* 1978; 125: 213-217.
- 84.— LUDATSCHER RM, KERNER H, AMIKAN S, GELLEI B. Myotonia dystrophica with heart involvement: an electron microscopic study of skeletal, cardiac and smooth muscle. *J Clin Pathol* 1978; 31: 1057-1064.
- 85.— RIOPEREZ E, BOTELLA JM, PALACIO A, ABAITUA I, TRUEBA JL, RICOY CAMPO JR. Myotonic Dystrophy associated with thyroid disease. *J Neurol Sci* 1979; 43: 357-366.
- 86.— MABLY E, STRICKLAND KP, TEVAARWERK GJM, HUDSON AJ. Glucose transport and oxidation in adipose tissue of patients with Myotonic Dystrophy. *J. Neurol Sci* 1981; 52: 11-23.
- 87.— ULLOA-AGUIRRE A, LARREA F, SHKUROVICH M. Hypothalamic Hypogonadism in Myotonic Dystrophy. *Obstet. Gynecol* 1981; 57: 675-695.
- 88.— MAY PB, RENNY A, BASTEK J. Diminished Prolactin reserve with Myotonic Dystrophy. *J Endocrinol Invest* 1980; 3: 415-418.
- 89.— GROVE DI, O'CALLAGHAN, SJ, BURSTON TO, FORBES IJ. Immunological function in Dystrophia Myotonica. *Brit Med J* 1973; 3: 81-83.
- 90.— KUROIWA Y, SUGITA H, TOYOKURA Y, MIZOGUCHI M, MATSUO H, NONAKA Y. Immunologic derangement in Myotonic Dystrophy. Abnormal contact sensitization to Dinitrochlorobenzene. *J Neurol Sci* 1980; 47: 241-239.
- 91.— KUROIWA Y, YAMADA A, IKEBE K, KOSAKA K, SUGITA H, MURAKAMI T. Myotonic Dystrophy and Thymoma: A necropsy case report. *J. Neurol. Neurosurg. Psych* 1981; 44: 173-175.
- 92.— HARPER PS. Calcifying epithelioma of Malherbe. Association with Myotonic Muscular Dystrophy. *Arch Derm* 1972; 106: 41-44.
- 93.— CHIARMONTI A, GILGOR RS. Pilomatricomas associated with Myotonic Dystrophy. *Arch Dermatol* 1978; 114: 1363-1365.
- 94.— GARRET JM, DUBOSE TD, JACKSON JE, NORMAN JR. Esophageal and pulmonary disturbances in Myotonia Dystrophica. *Arch Intern Med* 1969; 123: 26-32.
- 95.— CARROL JE, ZWILLICH CW, WELL JV. Ventilatory response in Myotonic Dystrophy. *Neurology* 1977; 27: 1125-1126.
- 96.— BEGIN R, BUREAU MA, LUPIEN L, LEMIEUX B. Control and modulation of respiration in Steinert's Myotonic Dystrophy. *Am Rev Resp Dis* 1980; 121: 281-289.
- 97.— CASEY EB, AMINOFF MJ. Dystrophia Myotonica presenting with dysphagia. *Brit Med J* 1971; 2: 443.
- 98.— FERNANDEZ A, ULLOA A, PEÑA F, RAMIREZ M. Alteraciones motoras del esófago en pacientes con distrofia muscular miotónica. *Rev Invest Clin (Mex)* 1981; 33: 25-28.
- 99.— SWICK HM, WERLIN SL, DODDS WJ, HOGAN WJ. Pharyngoesophageal motor function in patients with Myotonic Dystrophy. *Ann Neurol* 1981; 10: 454-457.
- 100.— GRIGGS RC, MOXELEY RT, RIGGS JE, ENGEL WK. Effects of acetazolamide on myotonia. *Ann Neurol* 1978; 3: 531-537.
- 101.— KWIECINSKI H. Treatment of Myotonic Dystrophy with Acetazolamide. *J Neurol Sci* 1980; 222: 261-263.
- 102.— FINLAY M. A comparative study of disopyramide and procainamide in the treatment of myotonia in Myotonic Dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psych* 1982; 45: 461-463.
- 103.— FREDDY A, PACI A, DE CIANTIS R, LANCIA G, DE SANTIS L. Phosphocreatinine in Myotonic Dystrophy (Steinert's Disease). *Lancet* 1979; 1: 1400-1401.
- 104.— LYNCH MA, ROBERTS J, OUNSTED CH. Myotonic Dystrophy and bonding failure. *Arch Dis Child* 1979; 54: 807-808.
- 105.— SCHROTT HG, OMENN GS. Myotonic Dystrophy: Opportunities for prenatal prediction. *Neurology* 1975; 25: 789-791.