

ORIGINAL

Hipoandrogenismo adrenal y testicular en la distrofia miotónica

Lluís Forga Llenas, Emma Anda Apiñaniz, Rosa María Rodríguez Erdozain, Claudia Causso y Marta García Mouriz

Servicio de Endocrinología. Hospital de Navarra. Pamplona. Navarra. España.

RESUMEN

Introducción: La distrofia miotónica (DM1) es la forma heredada más común de distrofia muscular entre adultos. El defecto genético causal consiste en la repetición de un triplete CTG, en el cromosoma 19, que codifica una proteíncina llamada DMPK. El hipogonadismo primario en varones constituye una de las manifestaciones endocrinas más frecuentes asociadas a la DM1, pero los datos son más controversiados en lo referente a los valores de estradiol y SHBG en varones y de androstendiona en pacientes de ambos sexos afectos de DM1.

Objetivos: Evaluar la función gonadal en varones y la adrenal en varones y mujeres afectos de DM1.

Pacientes y método: 25 pacientes (13 varones y 12 mujeres) a los que se ha determinado DHEAS y androstendiona en todos los casos y prolactina, foltropina, lutropina, testosterona total y libre, estradiol, SHBG y test de GnRH sólo en varones. Asimismo se valoró el grado de expansión de CTG en leucocitos de sangre periférica por *Southern blot* y PCR. Como grupo control para basales se estudió a 25 individuos sanos equiparables por edad y sexo.

Resultados: Los valores de DHEAS están disminuidos ($p \leq 0,001$) y los de androstendiona permanecen iguales que en el grupo control en individuos de ambos sexos afectos de DM1. En varones, confirmamos la presencia de hipogonadismo primario y hallamos valores disminuidos de estradiol y SHBG ($p < 0,01$ para ambos).

Discusión: Consideramos y discutimos que los resultados obtenidos indican una hipofunción glandular (suprarrenal y testicular) que está en relación con la alteración de la proteíncina DMPK inherente al trastorno genético. Es probable que otros factores e interacciones hormonales en relación con la insulinoresistencia contribuyan a la afección enzimática que ocasiona las alteraciones clínicas y analíticas observadas.

Palabras clave: Distrofia miotónica. Andrógenos suprarrenales. Hipogonadismo masculino.

Correspondencia: Dr. L. Forga Llenas.
Servicio de Endocrinología. Hospital de Navarra.
Irúnlarrea, 3. 31008 Pamplona. Navarra. España.
Correo electrónico: lforgal@medynet.com

ABSTRACT

Male hypogonadism and adrenal hypoandrogenism in myotonic dystrophy

Background: Myotonic dystrophy type 1(DM1) is the most common inherited form of muscle dystrophy among adults. The genetic defect causing DM1 is an expansion of a CTG triplet repeat at chromosome 19, encoding a protein kinase named DMPK. Primary male hypogonadism is one of the most frequent endocrine disturbances associated with DM1 but there are controversial data among the levels of SHBG and estradiol in men and androstenedione in both sexes.

Objective: The purpose of this study was to evaluate gonadal function in men and adrenal function in both men and women with DM1.

Patients and methods: We studied 25 myotonic dystrophy patients (13 males and 12 females) and 25 sex and age matched normal controls. Morning serum levels of DHEAS and androstenedione were determined in all subjects whereas levels of PRL, FSH, LH, total and free testosterone, estradiol, SHBG, and a GnRH test were performed only in male patients. GnRH test were not performed in control subjects. CTG triplet repeat expansions were quantified by PCR and Southern blot.

Results: Morning serum levels of DHEAS were significantly decreased ($p \leq 0.001$) in DM1 patients of both sexes whereas basal levels of serum androstenedione did not differ between patients and controls. We confirmed the primary male hypogonadism in DM1 and we also observed levels of serum estradiol and SHBG significantly decreased ($p < 0.01$ in both cases) in male patients.

Discussion: We suggest that glandular (adrenal and testicular) failure is related to the abnormality of the AMPc dependent-protein kinase caused by the genetic mutation. It is possible that hormonal interactions and other factors related to insulin resistance may have contributed to the enzymatic disturbances causing clinical and laboratory alterations observed in this study.

Key words: Myotonic dystrophy. Adrenal androgens. Male hypogonadism.

INTRODUCCIÓN

La distrofia miotónica (designada DM1 por el Consorcio Internacional de Distrofia Miotónica) o enfermedad de Steinert es un alteración multisistémica de gran variabilidad clínica, heredada de forma autosómica dominante y con un índice de penetrancia muy elevado. Supone la forma heredada más frecuente de distrofia muscular entre adultos¹. La causa genética reside en una expansión patológica del trinucleótido CTG situado en la región no transcrita 3' de un gen ubicado en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.3) que codifica para una proteíncinasa, la proteíncinasa de la distrofia miotónica (DMPK)². El mecanismo por el cual la repetición expandida del ADN se traduce en sus manifestaciones clínicas y analíticas no se conoce³, aunque el número de repeticiones CTG se ha asociado con algunos datos clínicos y analíticos, especialmente disfunción cognitiva, hipogonadismo en el varón⁴ y respuesta incrementada de cortisol a ACTH tanto en varones como en mujeres⁵.

En lo referente a los andrógenos suprarrenales, la mayoría de los estudios apuntan a un hipoandrogenismo. En efecto, se ha descrito que los valores de DHEA y DHEAS circulantes están disminuidos, tanto en varones^{3,6-8} como en mujeres⁶, pero con una respuesta normal a la estimulación con ACTH exógena⁶.

La androstendiona ha sido evaluada sólo en varones, con resultados elevados en un estudio⁷ y disminuidos en otro³. La 17-OH-progesterona, analizada también sólo en varones, proporcionó valores disminuidos³. Estas alteraciones han sido atribuidas, al menos en parte, a defectos enzimáticos, fundamentalmente de la 17,20 desmolasa, ya sean primarios^{6,7} o secundarios al hiperinsulinismo⁹.

Prácticamente hay unanimidad al definir el hipogonadismo primario como integrante habitual de la DM1 en varones, por lo que a los distintos autores sólo les cabe debatir sobre el mecanismo fisiopatológico (la alteración genética de fondo –DMPK-4 o citocinas elevadas en relación con la insulinorresistencia⁸) y sobre la relación entre el hipogonadismo y la expansión del triplete CTG^{4,10} y/o la gravedad de la afectación muscular¹¹.

Nuestro grupo, con base en hallazgos anteriores¹², considera que el defecto genético que subyace a la DM1 causa la insuficiencia pluriglandular que puede acompañar al síndrome. Con objeto de probar esta hipótesis, hemos evaluado los andrógenos adrenales y el eje hipófiso-testicular en una serie de pacientes afectos de DM1.

MATERIAL Y MÉTODO

Sujetos

Se ha estudiado a 25 pacientes (13 varones y 12 mujeres) diagnosticados de DM1 según los criterios de Jennekens et al¹³ (tabla 1). De las 12 mujeres, 5 eran premenopáusicas y 7, posmenopáusicas. La selección se realizó de forma aleatoria, por el orden consecutivo con que acudían a las consultas externas de especialidades de los hospitales: de Navarra, Virgen del Camino y Reina Sofía, y tras dar su consentimiento para la realización del estudio. La severidad de la alteración neuromuscular fue clasificada en tres grupos (de A a C, de menor a mayor gravedad) siguiendo los criterios de Novelli et al¹⁴. Como grupo control para las determinaciones basales se analizó a 25 voluntarios sanos, equiparados por edad, sexo y estado de menopausia.

TABLA 1. Criterios diagnósticos de la distrofia miotónica juvenil o del adulto (clásica)

-
1. Miotonía al apretar la mano y/o a la percusión de la eminencia tenar
 2. Debilidad de uno o más de los siguientes músculos: orbicularis oculi, faríngeos, distales de las extremidades inferiores. Atrofia evidente de los músculos masticadores y/o de los distales de las extremidades inferiores
 3. Cataratas corticales
 4. Estudio electromiográfico: descargas miotónicas en varios músculos
 5. Historia familiar positiva compatible con herencia autosómica dominante
 6. Amplificación (> 45) de la repetición del trinucleótido en el gen de la distrofia miotónica en el cromosoma 19
-

Si es el primer caso en una familia, debe cumplir los criterios 1 y 3 y/o 5; o 2 y 3 y 4 y/o 5; o 1 y 2 y/o 5; o 6.

Si es un familiar directo de un paciente diagnosticado con los criterios previamente descritos, debe cumplir los criterios 1 y 2; o 2; o 3; o 4; o 6.

A los varones afectos de DM1 se les practicó test de estimulación con GnRH.

Ninguno de los 50 individuos estudiados tomó medicación alguna durante al menos las 4 semanas previas a la realización de los análisis.

Protocolo del estudio

Los análisis se iniciaron a las 8.00, tras un ayuno nocturno de 12 h. Se extrajo suero para determinar: an-

drostendiona y DHEA-S en varones y mujeres. A los varones, además, se les analizó: prolactina, testosterona total y libre, estradiol, SHBG, FSH y LH. A continuación se llevó a cabo el test de GnRH: inyección intravenosa de 100 mcg de GnRH (Luforan®). Extracciones a los 30, 60, 90 y 120 min para determinar FSH y LH.

Determinaciones analíticas

La androstendiona se midió por RIA (INCSTAR Corporation, Minnesota, Estados Unidos). La sensibilidad del análisis, con un intervalo de confianza (IC) del 95%, es de 0,03 ng/ml; coeficiente de variación intraanálisis, 6,4%; coeficiente de variación interanálisis, 7,7%.

La DHEA-S se midió por RIA (Diagnosis Products Corporation, Los Angeles, Estados Unidos). La sensibilidad del análisis, con un IC del 95%, es de 1,1 µg/dl; coeficiente de variación intraanálisis, 6%; coeficiente de variación interanálisis, 4,9%.

El estradiol se midió por RIA (Diagnosis Products Corporation, Los Angeles, Estados Unidos). La sensibilidad del análisis, con un IC del 95%, es de 7,4 pg/ml; coeficiente de variación intraanálisis, 3,5%; coeficiente de variación interanálisis, 4,1%.

La FSH se midió por IRMA (Diagnosis Products Corporation, Los Angeles, Estados Unidos). La sensibilidad del análisis, con un IC del 95%, es de 0,06 mUI/ml; coeficiente de variación intraanálisis, 2,2%; coeficiente de variación interanálisis, 4%.

La LH se midió por IRMA (Diagnosis Products Corporation, Los Angeles, Estados Unidos). La sensibilidad del análisis, con un IC del 95%, es de 0,15 mUI/ml; coeficiente de variación intraanálisis, 1%; coeficiente de variación interanálisis, 2,2%.

La prolactina se midió por IRMA (Nichols Institute Diagnostics, San Juan Capistrano, Estados Unidos). La sensibilidad del análisis, con un IC del 95%, es de 0,14 ng/ml; coeficiente de variación intraanálisis, 3,5%; coeficiente de variación interanálisis, 6,7%.

La SHBG se midió por RIA (BioMerieux, Marcy l'Etoile, Francia). La sensibilidad del análisis, con un IC del 95%, es de 0,5 nmol/l; coeficiente de variación intraanálisis, 2,5%; coeficiente de variación inter, 4,1%.

La testosterona libre se midió por RIA (Diagnosis Products Corporation, Los Angeles, Estados Unidos). La sensibilidad del análisis, con un IC del 95%, es de 0,15 pg/ml; coeficiente de variación intraanálisis, 3,2%; coeficiente de variación interanálisis, 3,4%.

La testosterona total se midió por RIA (Diagnosis Products Corporation, Los Angeles, Estados Uni-

dos). La sensibilidad del análisis, con un IC del 95%, es de 4 ng/ml; coeficiente de variación intraanálisis, 5%; coeficiente de variación interanálisis, 5,9%.

Estudio genético

Se practicó los de 16 pacientes que dieron su consentimiento. Se examinó el ADN mediante las técnicas *Southern blot* y reacción en cadena de la polimerasa (PCR). La técnica *Southern blot* se utilizó para el análisis de expansiones largas y heterogéneas de CTG. El ADN fue digerido con las enzimas de restricción Eco RI o BgII, seguido de electroforesis en gel de agarosa al 0,8% y transferencia a membranas de nailon (Hybond N). El *Southern blot* fue probado con el fragmento 1,8 kbp HindIII/BamHI de prueba pGB2.6 que detecta la expansión de las repeticiones. Posteriormente las muestras fueron lavadas en 0,5 mol/l de NaOH/1,5 mol/l NaCl, en 0,5 Tris (pH 7,0)/1,5 mol/l NaCl. Las amplificaciones de las repeticiones de CTG fueron medidas en el punto de mayor densidad.

La técnica de PCR fue usada para determinar el número de repeticiones de CTG en alelos normales y en amplificaciones de repeticiones pequeñas (< 0,5 kb) en pacientes que no fueron resueltos por *Southern blot*. La PCR se llevó a cabo con los *primers* de oligonucleótidos 101 y 102 que flanquean las repeticiones de CTG. Los productos de PCR fueron resueltos por electroforesis en geles de agarosa Metaphor al 3,5%. Posteriormente el ADN fue transferido a membranas de nailon (Hybond N) y probado con un oligonucleótido (CTG)10 marcado con fósforo 32.

Para estudiar las posibles diferencias según el número de repeticiones, se ha utilizado la subdivisión entre < 500 y ≥ 500 repeticiones del triplete en sangre periférica.

Datos y análisis estadísticos

Los resultados hormonales se expresan como la media ± la desviación estándar. Para el análisis de las diferencias entre controles y pacientes se ha empleado el test de la t de Student de comparación de medias para muestras independientes. Para el análisis de correlaciones entre las diferentes variables se ha empleado el test de correlación r de Pearson. La influencia de las diferentes variables en las alteraciones hormonales se ha estudiado mediante análisis multifactorial de la variancia o ANOVA. En todos los casos se ha considerado significativo un valor de p < 0,05. El paquete informático SPSS 10.0 ha sido utilizado para todos los análisis estadísticos.

TABLA 2. Valores de andrógenos suprarrenales en hombres y mujeres afectos de DM1 y en controles

	DHEA-S (mcg/dl)	Androstendiona (ng/dl)
Varones DM1	141,3 ± 88,2 (44,2-382,1)	2,62 ± 0,97 (1,2-4,9)
Varones control	335 ± 125,3 (61-548)	3,15 ± 1,08 (1,1-4,9)
Diferencias	p < 0,001	NS
Mujeres DM1	76,4 ± 55,6 (15,3-220,8)	1,92 ± 0,85 (0,3-3,5)
Mujeres control	206,7 ± 83,3 (80-334)	1,85 ± 0,8 (0,9-3,6)
Diferencias	p = 0,001	NS

DHEA-S: dehidroepiandrosterona sulfato; DM1: distrofia miotónica; NS: no significativas.

RESULTADOS

Los valores de andrógenos suprarrenales en varones y mujeres se muestran en la tabla 2. En pacientes de ambos sexos los valores de DHEA-S son inferiores que los del grupo control. La androstendiona no muestra diferencias.

Los datos de la función gonadal en varones se muestran en la tabla 3. Todos son congruentes con hipogonadismo primario, aunque las diferencias en los valores de LH no son significativas. La respuesta de las gonadotropinas a su factor estimulador reafirmó el diagnóstico de hipogonadismo primario. El pico de FSH fue de 28,15 ± 12,21 (intervalo, 8,6-46,1) mUI/ml y el de LH, 29,17 ± 14,69 (12,4-53,1) mUI/ml. La prolactina fue normal en todos los casos. No hubo correlación entre la hipofunción hormonal y la gravedad de la alteración muscular clínica ni con el número de repeticiones del triplete CTG en sangre periférica. Tampoco hubo correlación entre las alteraciones analíticas suprarrenales y testiculares.

DISCUSIÓN

Entre las endocrinopatías que pueden acompañar a la DM1, el hipogonadismo primario en varones es la más frecuente y aceptada^{4,7,10,11}. En cuanto a los andrógenos suprarrenales, también se ha comprobado que los valores de DHEA y su sulfato están disminuidos^{3,6-8}, pero hay controversia sobre las modificaciones en la androstendiona en varones y carecemos de datos en mujeres. En nuestro estudio, hemos confirmado la presencia de hipogonadismo primario en varones y valores disminuidos de DHEAS en ambos sexos. También la androstendiona está disminuida en varones y mujeres, con lo que nuestros resultados coinciden con los de Johansson et al³ y difieren de los de Mastrogiamomo et al⁷. Por otra parte y, según nuestros datos, éstos son los pri-

meros resultados que se publican sobre androstendiona en mujeres.

Nuestros pacientes varones muestran también valores disminuidos de estradiol y SHBG con respecto al grupo control, dato que difiere de lo hallado por otros autores⁷, pero que resulta lógico puesto que el estradiol, en el varón, procede en un 75% de la conversión periférica de los andrógenos (DHEAS, androstendiona y testosterona) por medio de la aromatasa, y dos de ellos están disminuidos respecto al control. Por otra parte, el descenso de estradiol conllevaría la disminución de SHBG.

El mecanismo patogénico del hipogonadismo se ha relacionado con la alteración en el gen de la DMPK tras haberse hallado correlación entre concentración de FSH y LH y el tamaño de la expansión del triplete CTG en un estudio⁴ y con la intensidad de la afección muscular en otros dos^{7,11}. En nuestro trabajo no hemos encontrado relación entre el hipogonadismo y la expansión del triplete ni con la afección muscular. Antes que nosotros, Marchini et al¹⁰ tampoco hallaron relación entre hipogonadismo y número de repeticiones. A pesar de ello, y en base a nuestras observaciones anteriores de hipofunción pluriglandular no autoinmunitaria en la DM1¹², consideramos que la patogenia de la endocrinopatía reside en la mutación de DMPK, y nuestros datos no suponen una contradicción, ya que se sabe que existe una heterogeneidad somática en la expansión de CTG en los distintos tejidos¹⁵.

Otra hipótesis sostiene que la expansión de CTG es condición necesaria pero no suficiente para inducir las disfunciones de la DM1 y se propone que el hiperinsulinismo³ y/o concentraciones elevadas de citocinas (TNFα e IL-6)⁸ que acompañan a la insulinoresistencia de la DM1 serían causa de los bajos valores de DHEAS, testosterona y SHBG actuando a través de las enzimas implicadas en la esteroidogénesis. Nosotros no hemos determinado la concentración de insulina, aunque, aun aceptando que este mecanismo tenga cierto impacto en la regulación androgénica,

TABLA 3. Datos analíticos del eje hipofisotesticular en pacientes afectos de distrofia miotónica y en controles

Parámetro	Pacientes	Controles	Diferencias
Testosterona total, ng/ml	355,3 ± 131,9 (114,9-525,5)	707,8 ± 177,7 (384-990)	p < 0,01
Testosterona libre, pg/ml	13,8 ± 5,6 (6,5-27,8)	27,9 ± 6 (18,9-38,2)	p < 0,01
FSH, mUI/ml	13,58 ± 9,12 (4-34,9)	2,36 ± 1,18 (0,71-4,4)	p < 0,01
LH, mUI/ml	4,11 ± 2,87 (1,5-9,7)	3,01 ± 1,49 (0,41-5,5)	NS
Estradiol, pg/ml	27,54 ± 18,1 (9-65,5)	49,8 ± 11,3 (23,4-65,8)	p < 0,01
SHBG, nmol/l	24,65 ± 3,43 (22,2-65,2)	45,26 ± 11,71 (32,1-71,6)	p < 0,01

FSH: foltropina; LH: lutropina; SHBG: globulina transportadora de hormonas sexuales.

creemos que el elemento fundamental de la afección gonadal debe residir en la anomalía genética¹⁶, puesto que las alteraciones de la esfera tubular y la atrofia tanto testicular como adrenal¹⁷ hallada en las autopsias de pacientes afectos de DM1 no se explicaría por estas interacciones. Para el fallo tubular se ha propuesto una alteración primaria en las células mioides del sistema peritubular testicular^{18,19}.

Aunque no hemos hallado relación entre la presencia de hipoandrogenismo adrenal y gonadal en nuestros pacientes, cabe pensar, y así lo han señalado algunos autores, en una alteración enzimática común subyacente a ambos trastornos endocrinos en ambas glándulas²⁰. Las enzimas candidatas serían la 17-20 hidroxilasa²¹ (que convierte la pregnenolona a 17-OH-pregnenolona), la 17-20 desmolasa^{4,20} (que convierte la 17-OH-pregnenolona a DHEA y la 17-OH-progesterona a androstendiona) y la 17-βHSD²² (que convierte la androstendiona a testosterona; así se produciría menos androstanediona, pero también se transformaría menos, con lo que sus concentraciones permanecerían estables). En este contexto, y en relación con lo anteriormente comentado, cabe destacar el efecto inhibidor que el hiperinsulinismo ejerce sobre la actividad de la 17-20 desmolasa⁴.

Por último, un hipotético factor estimulador de los andrógenos adrenales (AASH)³, que pudiera estar implicado en la hipofunción adrenal, nunca ha sido aislado.

En resumen, en este estudio presentamos nuestros resultados sobre la función androgénica suprarrenal (en ambos性) y gonadal (en varones) en una serie de pacientes afectos de DM1. Hemos obtenido valores disminuidos de DHEAS, normales de androstendiona, datos de fallo testicular primario y valores también disminuidos de estradiol y SHBG. Consideramos que se trata de una afección glandular primaria en relación con la alteración genética de fondo (mutación de DMPK), sin descartar que la insulinorresistencia que suele acompañar a la DM1 pueda tener algún papel adicional.

Bibliografía

- Thornton C. The myotonic dystrophies. *Semin Neurol*. 1999; 19:25-33.
- Brook JD, McCurrah ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburanti H, et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a triplet (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. *Cell*. 1992;68:799-808.
- Johansson A, Henriksson A, Olofsson BO, Olsson T. Adrenal steroid dysregulation in dystrophia myotonica. *J Intern Med*. 1999;245:345-51.
- Mastrogiacomo I, Pagani E, Novelli G, Angelini C, Gennarelli M, Menegazzo E, et al. Male hypogonadism in myotonic dystrophy is related to (CTG)n triplet mutation. *J Endocrinol Invest*. 1994;17:381-3.
- Johansson A, Andrew R, Forsberg H, Cederquist K, Walker BR, Olsson T. Glucocorticoid metabolism and adrenocortical reactivity to ACTH in myotonic dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2001;86:4276-83.
- Carter JN, Steinbeck KS. Reduced adrenal androgens in patients with myotonic dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985;60:611-4.
- Mastrogiacomo I, Bonnani G, Menegazzo E, Santarossa C, Pagani E, Gennarelli M, et al. Clinical and hormonal aspects of male hypogonadism in myotonic dystrophy. *Ital J Neurol Sci*. 1996;17:59-65.
- Johansson A, Carlström K, Ahrén B, Cederquist K, Krylborg E, Forsberg H, et al. Abnormal cytokine and adrenocortical hormone regulation in myotonic dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:3169-76.
- Nestler JE, McClanahan MA, Clore JN, Blackard WG. Insulin inhibits adrenal 17,20-lyase activity in man. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992;74:362-7.
- Marchini C, Lonigro R, Verriello L, Pellizzari L, Bergonzi P, Damante G. Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. *Clin Genet*. 2000;57:74-82.
- Brissón D, Houde G, St. Pierre J, Vohl MC, Mathieu J, Gauvin D. The pleiotropic expression of the myotonic dystrophy protein kinase gene illustrates the complex relationship between genetic, biological and clinical covariates of male aging. *Aging Male*. 2002;5:223-32.
- Forga L, Rodríguez Erdozain RM, Menéndez EL, Anda E, Quesada Jiménez P. Insuficiencia suprarrenal primaria y atrofia pluriglandular en un paciente afecto de distrofia miotónica. *Rev Neurol*. 1996;24:91-3.
- Jennekens FG, Kate LP, De Visser M, Wintzen AR. Diagnostic criteria for Duchenne and Becker muscular dystrophy and myotonic dystrophy. *Neuromusc Dis*. 1991;1:389-91.
- Novelli G, Gennarelli M, Menegazzo E, Mostaccioli ML, Pizzuti A, Fattorini C, et al. (CTG)n triplet mutation and phenotype manifestations in myotonic dystrophy patients. *Biochem Med Metab Biol*. 1993;50:85-92.
- Lavedan C, Hofmann Radvany H, Shelbourne P, Rabes JP, Duros C, Savoy D, et al. Myotonic dystrophy size and sex dependent dynamics of CTG meiotic instability and somatic mosaicism. *Am J Hum Genet*. 1993;52:875-83.
- Buyalos R, Jackson R, Grice GI, Hockings GI, Torpy DJ, Fox LM, et al. Androgen response to hypothalamic-pituitary-adre-

- nal stimulation with naloxone in women with myotonic dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83:3219-24.
17. Berthold H. Zur pathologischen anatomie der dystrophia myotonica (Curshmann-Steinert). *Dtsch Z Nerv.* 1958; 178:394.
 18. Duquenne M, Ortega F, Guerin V, Brichet B, Weryha G, Klein M, et al. Maladie de Steinert et endocrinopathies. *Ann Med Int Paris.* 1991;142:609-18.
 19. Skinner MK. Cell-cell interaction in the testis. *Endocrin Rev.* 1991;12:45-77.
 20. Olsson T, Olofsson BO, Hägg E, Grankvist K, Henriksson A. Adrenocortical and gonadal abnormalities in dystrophia myotonica — a common enzyme defect? *Eur J Intern Med.* 1996;7:29-33.
 21. Parker CJ, Stankovic A, Faye-Petersen O, Falany C, Li H, Jian M. Effects of ACTH and cytokines on dehydroepiandrosterone sulfotransferase messenger RNA in human adrenal cells. *Endocr Res.* 1998;24:669-73.
 22. Hamilton W. Testicular function in myotonic dystrophy of childhood. *Clin Endocrinol.* 1974;3:215-22.