

Las distrofias miotónicas: diagnóstico y manejo

The myotonic dystrophies: diagnosis and management

Turner C, Hilton-Jones D. The myotonic dystrophies: diagnosis and management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:358-67.

Resumen

Distrofia miotónica tipo 1 (DM1): la prevalencia varía entre 1/1.000.000 en algunas áreas de Japón a 1/10.000 en Islandia con una prevalencia en Europa de 3-15/100.000. Fue reportada una incidencia de 1/500 en Québec.

La DM1 está causada por la expansión de un triplete inestable (CTG) de una región de gen DMPK (*myotonic dystrophy protein kinase*) que codifica para una proteína quinasa expresada en el músculo esquelético: miotonina. El gen se localiza en el cromosoma 19q13.3. El valor normal es de 5 a 37 repeticiones. Pacientes con 38 a 49 repeticiones son asintomáticos. Las repeticiones varían entre 50 a 4.000. Las pruebas genéticas detectan el 100% de los pacientes afectados.

La anticipación es la ocurrencia de una mayor gravedad de la enfermedad y una disminución en la edad de presentación en generaciones sucesivas. Se debe al aumento en el número de repeticiones heredadas en hijos de padres afectados y causa la DM1 congénita; esta generalmente se hereda por vía materna.

El mayor número de repeticiones CTG se correlaciona habitualmente con una edad más temprana de inicio y una enfermedad más grave.

El método de elección para el diagnóstico es el estudio genético. Si el cuadro clínico es compatible se debe realizar el estudio para DM1 y si este fuera negativo se debe estudiar para DM2. No es necesario realizar una biopsia muscular.

El EMG era el estudio más útil antes de que el estudio genético estuviera disponible. Muestra descargas miotónicas y algunas unidades motoras miopáticas predominantemente en músculos distales y faciales.

La creatin fosfoquinasa puede estar levemente elevada y el 50% de los pacientes presentan elevación de las enzimas hepáticas.

La resonancia magnética cerebral muestra atrofia y aumento de señal de la sustancia blanca en T2.

Neuropatológicamente se observan ovillos neurofibrilares que contienen proteína tau en ambas DM1 y DM2.

Formas clínicas

1. DM1 congénita: presenta polihidramnios y reducción de movimientos fetales. Después del nacimiento presentan debilidad muscular generalizada, hipotonía y compromiso respiratorio con una alta mortalidad. Tienen un labio superior en forma de V invertida que dificulta la succión y retraso mental. Pueden caminar, poseen debilidad muscu-

lar y el resto de las características de la DM1 clásica que se desarrollan en la adultez temprana. La edad de fallecimiento es en torno a los 45 años.

2. DM1 de inicio en la niñez. El sexo del progenitor no influye en la transmisión. Tienen debilidad facial, disartria y miotonía en las manos. El desarrollo motor es tardío. El principal problema son la inteligencia disminuida y los problemas psicosociales. Se deben realizar ecocardiogramas anuales y estudios electrofisiológicos.

3. DM1 clásica de inicio en la adultez. El inicio es en torno a los 10-30 años. Repeticiones 50-1.000.

Distrofia muscular: el síntoma predominante es la debilidad muscular distal. Presentan la típica facies con debilidad facial de ambos párpados y debilidad y atrofia de los músculos masticatorios. Los músculos flexores del cuello están afectados. Es rara la oftalmoplejía. La progresión es lentamente progresiva y pueden presentar una neuropatía periférica axonal.

Miotonía: interfiere con las actividades de la vida diaria. Mejora con contracciones repetidas. En el examen físico se observa percutiendo la eminencia tenar.

Ocular: catarata posterior subcapsular.

Afectación cardíaca: las alteraciones de la conducción y las taquiarritmias son comunes y contribuyen a la morbimortalidad. Pueden presentar muerte súbita, disfunción progresiva del ventrículo izquierdo, infarto de miocardio, taqui y bradiarritmias. La actividad física puede predisponer a arritmias, por lo que se debe estudiar a los pacientes con ergometría previamente a realizar deportes exigentes.

Sistema nervioso central: La mayoría presentan déficits intelectuales menores. Apatía, somnolencia.

Tracto gastrointestinal: colecistitis, cálculos vesicales. Presentan también disfagia y neumonías aspirativas. Constipación, diarrea e incontinencia fecal.

Endocrinopatías: infertilidad, irregularidades menstruales, abortos, resistencia a la insulina.

Piel: calvicie frontal, más común en hombres.

Aparato respiratorio: neumonía aspirativa.

Problemas psiquiátricos: depresión, ansiedad, marcada apatía.

Embarazo: aumento de abortos espontáneos, parto prolongado, hemorragias post-parto.

Anestesia: complicaciones respiratorias. Neumonías post colecistectomía. Presentan una sensibilidad anormal a los barbitúricos, la morfina y otros fármacos depresores del sistema nervioso central.

Pronóstico: muerte por neumonía, enfermedad cardiovascular, muerte súbita, arritmias. Edad de fallecimiento: de los 48-60 años, con causa cardiorrespiratoria en un 70%.

4. DM1 asintomática o de inicio tardío. Repeticiones 50-200. Inicio 20-70 años. Presentan cataratas y miotonía leve; es

importante realizar el diagnóstico para dar consejo genético.

Distrofia miotónica tipo 2 (DM2): es una enfermedad autosómica dominante causada por una mutación en el gen ZNF9 del cromosoma 3q21 que provoca la expansión de CCTG. La expansión varía de 75 a 11.000 repeticiones. El número de repeticiones no se correlaciona con la edad de inicio o la gravedad de la enfermedad. Presenta menor anticipación que la DM1. La distribución es europea. El pronóstico es mejor que en la DM1 y se inicia en la tercera década de la vida.

Clínicamente se presenta con miotonía, debilidad muscular, dolores musculares, rigidez y fatiga. Típicamente afecta a músculos proximales, entre ellos los del cuello, flexores de codos y caderas. También presentan cataratas, arritmias, resistencia a la insulina e infertilidad. La diabetes tipo 2 es más común que en DM1. Alteraciones cognitivas, somnolencia.

Tratamiento: la enfermedad no tiene cura. Se realiza la monitorización y tratamiento de las complicaciones, lo cual mejora la morbimortalidad de la enfermedad.

El cribaje recomendado es la realización de un electrocardiograma anual. Considerar la realización de un estudio electrofisiológico o de colocar un marcapasos en casos de blo-

queos, prolongación del PR o el QRS, o síntomas como palpitaciones o síncope; estudio del sueño en pacientes con cualquier síntoma de somnolencia diurna o apnea obstructiva del sueño. La medición de capacidad vital podría predecir falla respiratoria; glucemia en ayunas; control oftalmológico o neurológico para detectar catarata anual. Eventual cirugía; acceso a terapia ocupacional/ejercicios; considerar estimulantes (por ejemplo modafinilo) en caso de somnolencia excesiva; consejo genético; discusión con el paciente de síntomas gastrointestinales y su tratamiento; discusión con el paciente del tratamiento farmacológico de la miotonía, aunque generalmente no es necesario. Considerar que los fármacos son generalmente arritmogénicos; fomentar grupos de apoyo.

Los avances en la comprensión de la patogénesis de la DM1 y la DM2 resultaron en un mecanismo molecular que involucra desórdenes miodegenerativos y posiblemente neurodegenerativos mediados por alteraciones en el ARN. Se desarrollaron muchos avances de terapia génica *in vitro* y en modelos animales que en un futuro podrían cambiar el tratamiento y pronóstico de la enfermedad.

L. Schottlaender

Residencia de Neurología, FLENI, Buenos Aires, Argentina

Zonisamida en el tratamiento preventivo de la migraña refractaria

Zonisamide in the preventive treatment of refractory migraine

Pascual J, Gracia-Naya M, Leira R, Mateos V, Álvaro-González LC, Hernando I, et al. Zonisamida en el tratamiento preventivo de la migraña refractaria. *Neurol.* 2010;50(3):129-32.

Resumen

La migraña es uno de los motivos de consulta más frecuente en el consultorio de Neurología. Constituye una entidad que puede comprometer la calidad de vida de los pacientes que la padecen, sobre todo en jóvenes en la edad media. La Organización Mundial de la Salud la considera dentro del grupo de enfermedades más invalidantes para las actividades de la vida diaria. Alrededor de un 25% de los pacientes con cefalea requieren tratamiento preventivo, lamentablemente no existe uno ideal para todos los pacientes y casi la mitad de ellos no responde a los tratamientos preventivos clásicos (betabloqueantes, flunaricina y neuromoduladores). Dentro de ellos topiramato es uno de los de primera línea, con buena eficacia en el tratamiento preventivo de la migraña con y sin aura. Sin

embargo, hasta un tercio de los pacientes son refractarios al tratamiento con dicho fármaco o presentan intolerancia al mismo. Dentro de los neuromoduladores se ha utilizado últimamente zonisamida, que podría ser una opción para los casos de refractariedad o intolerancia a topiramato.

Zonisamida es un neuromodulador con varios mecanismos de acción similares al topiramato (bloqueante de canales de sodio voltaje-dependientes, reducción de flujo de iones por canales tipo T, acción inhibitoria de la enzima anhidrasa carbónica).

Zonisamida fue usada en varios estudios como tratamiento preventivo de la migraña; uno de ellos utilizó dosis entre 100 y 400 mg/día que redujeron la gravedad, duración y frecuencia de la migraña de forma significativa. En otro estudio con dosis menores de zonisamida (entre 100 y 200 mg/día) se redujo la frecuencia de la migraña en casi un 34% en una serie de 33 pacientes.

Este estudio (realizado en varios hospitales de España) se basó en una serie de 172 pacientes, entre 22 y 60 años de edad, con diagnóstico de migraña, con o sin aura, en el que se utilizaron los criterios de la Sociedad Internacional de Cefaleas. Ninguno de los pacientes había presentado respuesta o presentaron intolerancia al tratamiento con topiramato y al menos otro