

**UNIVERSIDAD CATÓLICA DE VALENCIA**  
**“San Vicente Mártir”**



**MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS EN  
LA DISTROFIA MUSCULAR DE STEINERT.  
REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA A PROPÓSITO DE UN CASO  
CLÍNICO.**

**TRABAJO FIN DE GRADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE “GRADO  
EN MEDICINA”**

**Presentado por:**  
**D<sup>a</sup> MARÍA BELLÓN CINTAS**

**Tutor/a:**  
**Dr. TOMÁS TORRES URBANO**

**Valencia, a 11 de Mayo 2021**



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

## FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

## FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA

## **AGRADECIMIENTOS Y RECONOCIMIENTOS:**

En primer lugar, me gustaría agradecer a todos los docentes que me han acompañado durante estos 6 años, y en especial a mi tutor, el Dr. Tomás Torres Urbano por el tiempo dedicado, su ayuda inestimable, su paciencia, sus consejos y conocimientos compartidos que han hecho posible y me han facilitado la elaboración de este Trabajo de Fin de Grado.

A mi madre y a mi padre por darme la vida y enseñarme a vivirla, a mi hermano por haber compartido la vida conmigo durante bastantes años junto con mis padres. Agradeceros vuestro apoyo incondicional y esos abrazos que me habéis dado tan necesarios en algunas ocasiones.

A mis abuelos y abuelas por compartir sus enseñanzas e historias; y por haber cuidado de mi y haber jugado conmigo cuando era pequeña.

Por último, a toda mi familia, amigos de toda la vida, de la facultad y del erasmus, y a todas las personas especiales por acompañarme, animarme, apoyarme y sacarme una sonrisa cuando más la necesito.



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

## FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA



**ÍNDICE:**

<b>1. ABREVIATURAS</b> .....	<b>1</b>
<b>2. RESUMEN</b> .....	<b>4</b>
<b>3. ABSTRACT</b> .....	<b>5</b>
<b>4. INTRODUCCIÓN</b> .....	<b>6</b>
<b>4.1. ENFERMEDAD DE STEINERT</b> .....	<b>7</b>
4.1.1. CONTEXTO HISTÓRICO.....	7
4.1.2. EPIDEMIOLOGÍA.....	9
4.1.3. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA O ETIPIATOGENIA .....	12
4.1.4. CLÍNICA .....	14
4.1.5. DIAGNÓSTICO.....	23
4.1.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.....	27
4.1.7. TRATAMIENTO .....	29
4.1.8. PRONÓSTICO.....	37
4.1.9. CONSEJO GENÉTICO.....	38
<b>5. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO</b> .....	<b>39</b>
<b>6. HIPÓTESIS</b> .....	<b>40</b>
<b>7. OBJETIVOS</b> .....	<b>40</b>
<b>7.1. OBJETIVO PRINCIPAL</b> .....	<b>40</b>
<b>7.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS</b> .....	<b>40</b>
<b>8. MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>41</b>
<b>8.1. CASO CLÍNICO</b> .....	<b>41</b>
<b>8.2. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA</b> .....	<b>41</b>
<b>8.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN</b> .....	<b>42</b>
<b>8.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN</b> .....	<b>43</b>



<b>8.5.</b>	<b>SELECCIÓN DE ARTÍCULOS .....</b>	<b>43</b>
<b>8.6.</b>	<b>EVALUACIÓN DE LA CALIDAD CIENTÍFICA DE LOS ARTÍCULOS .....</b>	<b>44</b>
<b>9.</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>47</b>
<b>9.1.</b>	<b>DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO.....</b>	<b>47</b>
9.1.1.	ENFERMEDAD ACTUAL .....	47
9.1.2.	ANTECEDENTES DE INTERÉS .....	47
9.1.3.	EXPLORACIÓN FÍSICA NEUROOFTALMOLÓGICA .....	48
9.1.4.	EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS .....	53
9.1.5.	DIAGNÓSTICO.....	56
9.1.6.	TRATAMIENTO INICIAL.....	56
9.1.7.	SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN.....	57
<b>10.</b>	<b>DISCUSIÓN.....</b>	<b>58</b>
<b>11.</b>	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>65</b>
<b>12.</b>	<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>66</b>
<b>13.</b>	<b>ANEXOS .....</b>	<b>69</b>
13.1.	CONSENTIMIENTO INFORMADO .....	69
13.2.	DICTAMEN FAVORABLE DEL COMITÉ DE ÉTICA .....	70

**ÍNDICE DE FIGURAS:**

**Figura 1.** Diagramas de bosque de los estudios individuales y estimaciones de prevalencia conjunta de la DM (6) .....10

**Figura 2.** Estrategia de pruebas genéticas de la DM1. (8) .....25

**Figura 3.** Análisis de Southern Blot de DMPK para seis muestras (A-F) utilizando dos enzimas de restricción diferentes, Bgl1 y Sac1. (8).....26

**ÍNDICE DE TABLAS:**

<b>Tabla 1.</b> Correlación subtipos de DM1, tamaño de repetición CTG y clínica (Esto es una pauta general, no absoluta) (4,11).....	22
<b>Tabla 2.</b> Correlación subtipos de DM1, tamaño de repetición CTG y clínica (Esto es una pauta general, no absoluta) (4,11).....	23
<b>Tabla 3.</b> Características distintivas de la distrofia miotónica 1 y 2 (3).....	28
<b>Tabla 4.</b> Características distintivas de la distrofia miotónica 1 y 2 (3).....	29
<b>Tabla 5.</b> Correlación del fenotipo y la longitud de la repetición CTG en la distrofia miotónica tipo 1. (4).....	37
<b>Tabla 6.</b> Correlación del fenotipo y la longitud de la repetición CTG en la distrofia miotónica tipo 1. (4).....	38
<b>Tabla 7.</b> Bases de datos bibliográficos para la búsqueda de artículos. ....	41
<b>Tabla 8.</b> Bases de datos bibliográficos para la búsqueda de artículos. ....	42
<b>Tabla 9.</b> Niveles de evidencia CEBM, para calificar los artículos en función de su calidad científica. (14).....	44
<b>Tabla 10.</b> Niveles de evidencia CEBM, para calificar los artículos en función de su calidad científica. (14).....	45
<b>Tabla 11.</b> Grados de recomendación y su interpretación según el nivel de evidencia. (14).....	46



## ÍNDICE DE ILUSTRACIONES:

<b>Ilustración 1.</b> Fondo de ojo o retinografía OD: se observa nevus temporo-nasal superior, además de evidenciarse zonas con marcada palidez en la zona periférica de la retina. ....	49
<b>Ilustración 2.</b> Fondo de ojo o retinografía OI: se observa nevus temporal, además de evidenciarse zonas con marcada palidez en la zona periférica de la retina. ....	49
<b>Ilustración 3.</b> OCT macular 3D OD sin alteraciones.....	50
<b>Ilustración 4.</b> OCT macular 3D OI sin alteraciones. ....	50
<b>Ilustración 5.</b> OCT macular OD sin alteraciones. ....	51
<b>Ilustración 6.</b> OCT macular OI, se aprecia una alteración, que probablemente se trate de un artefacto a nivel macular. ....	51
<b>Ilustración 7.</b> OCT papilar OD sin alteraciones.....	52
<b>Ilustración 8.</b> OCT papilar OI sin alteraciones. ....	52
<b>Ilustración 9.</b> Campimetría o perimetría: Pérdida concéntrica de campo visual. ....	53
<b>Ilustración 10.</b> Fondo de ojo o retinografía OI: se observa una papila óptica normal, sin embargo, los vasos retinianos parecen más finos que en una retina sana, además se puede observar una palidez retiniana periférica. ....	60



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

## FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA

## 1. ABREVIATURAS

ABREVIATURA	SIGNIFICADO
6MWT	Prueba de marcha de 6 minutos
AAVs	Virus adeno-asociados
ANA	Anticuerpos antinucleares
AO	Ambos ojos
ARNi	ARN interferente
ASOs	Oligonucleótidos en antisentido
AV	Agudeza visual
BAV	Bloqueo auriculo-ventricular
CCTG	Citosina, Citosina, Timina, Guanina
CK	Creatincinasa
CLCN1	Canal de cloro
CTG	Citosina, Timina, Guanina
cTNT	Troponina T cardíaca
CUG-BP	Proteínas de unión CUG
CV	Campo visual
DM	Diabetes mellitus
DM1	Distrofia miotónica tipo 1
DM1c	Distrofia miotónica tipo 1 congénita
DM2	Distrofia miotónica tipo 2
DMPK	Proteína quinasa de distrofia miotónica
DSMO	Densitometría
ECG	Electrocardiograma
EEG	Electroencefalograma
EMG	Electromiografía
ERC	Enfermedad renal crónica
ERG	Electrorretinografía o electrorretinograma
FGe	Filtrado glomerular
FO	Fondo de ojo



HDL	Lipoproteínas de alta densidad
hnRNPA1	Ribonucleoproteína nuclear heterogénea A1
HTA	Hipertensión arterial
IC	Intervalo de confianza
IR	Receptor de insulina
LIO	Lente intraocular
MBNL	Proteínas similares a las musculares
MTMR1	Proteína relacionada con la miotubularina 1
OCT	Tomografía de coherencia óptica
OD	Ojo derecho
OI	Ojo izquierdo
PEV-P o PVE	Potenciales evocados visuales
PIO	Presión intraocular
PROMM	Miopatía miotónica proximal
RM o RMN	Resonancia magnética
RP-PCR o TP-PCR	Reacción en cadena de la polimerasa con cebado repetido o cebada de tripletes
SAHS	Síndrome de apnea hipoapnea del sueño
SDE	Somnolencia diurna excesiva
UTR	Región no traducida
VMNI	Ventilación mecánica no invasiva



Universidad  
Católica  
de Valencia  
San Vicente Mártir

## FACULTAD DE MEDICINA Y ODONTOLOGIA

## 2. RESUMEN

**Fundamento y objetivos.** Realizamos una revisión bibliográfica de la Enfermedad de Steinert a propósito de un caso clínico de una señora de 64 años que presenta pérdida concéntrica de campo visual, atípica en la Distrofia miotónica tipo 1. Analizamos posibles causas de pérdida periférica de campo visual.

**Material y método.** La búsqueda de la literatura previa se realizó, principalmente, a través de la base de datos bibliográfica Pubmed/MEDLINE. También se utilizaron otras bases de datos como: Google Académico y Elsevier. Se ha recogido información relativa a la epidemiología, etiología y fisiopatología, clínica, diagnóstico, diagnóstico diferencial y tratamiento, así como información sobre posibles patologías que causan pérdida concéntrica del campo visual.

**Resultados.** Se describe el caso de una paciente de 64 años con Enfermedad de Steinert, que presenta pérdida de campo visual periférica progresiva en ambos ojos sin una causa justificada o aparente.

**Conclusiones.** Nuestra paciente sigue actualmente en estudio porque no se ha encontrado una causa aparente que justifique su pérdida concéntrica de campo visual.

*Palabras clave: Distrofia miotónica tipo 1, Enfermedad de Steinert, DMI, pérdida concéntrica de campo visual.*

### 3. ABSTRACT

**Background and objectives.** We conducted a literature review of Steinert's disease in relation to a clinical case of a 64-year-old woman who presented with concentric visual field loss, atypical in myotonic dystrophy type 1. We analyse possible causes of peripheral visual acuity loss.

**Material and methods.** The search for previous literature was carried out mainly through the bibliographic database Pubmed/MEDLINE. Other databases such as Google Scholar and Elsevier were also used. Information has been collected regarding epidemiology, etiology and pathophysiology, clinical, diagnostic, differential diagnosis and treatment, as well as information on possible pathologies causing concentric visual field loss.

**Results.** We describe the case of a 64-year-old female patient with Steinert's disease who presented with progressive peripheral visual field loss in both eyes without a justified or apparent cause.

**Conclusions.** Our patient is currently still under study because no apparent cause has been found to justify her concentric visual field loss.

*Key words: Myotonic dystrophy type 1, Steinert's disease, DM1, concentric visual field loss.*

#### 4. INTRODUCCIÓN

La distrofia miotónica tipo 1 (DM1), enfermedad de Steinert, enfermedad de Steinert-Curschmann, enfermedad de Batten-Gibb, miotonía atrófica es la miopatía más prevalente en el adulto, afecta a 1:8000. Es una enfermedad neuromuscular multisistémica, crónica, lentamente progresiva. Es de herencia autosómica dominante, producida por la expansión de trinucleótidos CTG en la región no codificante 3'UTR del gen DMPK localizado en el brazo largo del cromosoma 19. (1,2)

La Enfermedad de Steinert es una enfermedad con una gran variabilidad inter e intrafamiliar en cuanto al aspecto clínico y la edad de aparición, ha llegado a ser considerada una de las enfermedades con mayor variedad fenotípica. (3)

Los hallazgos clínicos, que abarcan un continuo de leve a grave, se han clasificado en tres fenotipos que se superponen (leve, clásico y congénito). Las principales alteraciones incluyen miotonía, debilidad muscular progresiva, atrofia muscular, caratas posteriores en imagen de árbol de navidad o estrelladas en el cristalino anterior que pueden ser prematuras, bloqueos o arritmias cardíacas, alteración del sistema nervioso central, disfunción endocrina, trastornos del sueño y calvicie. La gravedad y variabilidad clínica obligan a que el seguimiento de esta enfermedad sea multidisciplinar y que sea difícil de determinar el pronóstico. (3,4) Tiene una esperanza de vida reducida debido principalmente a la insuficiencia respiratoria o muerte cardíaca súbita.(1)

Existen por ahora dos tipos de distrofias miotónicas: la distrofia miotónica tipo 1 (DM1), mencionada anteriormente, y la distrofia miotónica tipo 2 (DM2) que es una enfermedad neuromuscular multisistémica de herencia autosómica dominante, al igual que la DM1. Pero, al contrario que la DM1, está producida por una expansión de tetranucleótidos CCTG localizados en el cromosoma 3.

El diagnóstico de ambas distrofias miotónicas se sospecha por la clínica que presenta el paciente, y se confirma el diagnóstico por pruebas genéticas como PCR y Southern Blot a partir de muestras o test de sangre.

Se revisa en el presente trabajo un caso clínico de una mujer de mediana edad diagnosticada de distrofia miotónica de Steinert hace aproximadamente 6 años, que acude a consulta de oftalmología por pérdida concéntrica de campo visual en ambos ojos. En un principio esta pérdida de visión se asoció a fibrosis capsular, una posible complicación de la pseudofaquia, intervención quirúrgica que se le realizó en el pasado, por padecer la paciente de cataratas. No mejoró notablemente su campo visual, por lo que está en estudio la posible causa de su pérdida de campo visual periférica.

#### 4.1. ENFERMEDAD DE STEINERT

##### 4.1.1. CONTEXTO HISTÓRICO

En 1909, Hans Gustav Wilhelm Steinert (1875-1911) describió por primera vez la distrofia miotónica como una forma independiente en la "Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde" (Revista Alemana de Neurología) sobre la base de sus investigaciones. Este cuadro clínico también es denominado enfermedad de Steinert, Morbus Steinert o enfermedad de Curschmann-Steinert, esta última denominación para recordar al internista Hans Curschmann (1875-1950), que en 1912, aportó hallazgos esenciales para la diferenciación del cuadro clínico y reconoció a Hans Steinert como el primer descriptor de la distrofia miotónica. (5)

En la publicación de Hans Steinert en 1909 se describe el cuadro clínico y anatómico de la atrofia muscular en pacientes miotónicos, este artículo se basa en la presentación de 6 casos propios y en una revisión bibliográfica de 26 casos. (5)

Hans Steinert había observado que en la mayoría de los casos de atrofia muscular en pacientes miotónicos existía una agrupación característica de síntomas y modo de progresión que se repetía con cierta regularidad, dedujo por tanto que debía existir un tipo de distrofia miopática concreta. En este contexto, Steinert recogió y destacó principalmente los siguientes hallazgos neurológicos: (5)

- Facies miopática y habla difícil de entender.
- Afectación de esternocleidomastoideos descritos como delgados y sin función.

- Hombros hundidos hacia delante, musculatura de la parte superior de los brazos escasa, antebrazos atrofiados, braquiorradiales casi desaparecidos, músculos de las manos escasos.
- Piernas delgadas en toda su extensión, fuerza baja.
- Fenómenos miotónicos detectables en los movimientos voluntarios.
- Pilosidad escasa de la cabeza o un vértice calvo en 5 de sus 6 pacientes.
- Atrofia testicular en uno de los casos.

Aunque el autor destaca la extraordinaria similitud de sus casos, en la literatura de la época prevalecía una opinión diferente. Se asumió que la distrofia de los pacientes miotónicos mostraba una distribución muy diferente en los distintos casos. Steinert no siguió estas consideraciones diagnósticas, sino que analizó los hallazgos neurológicos de aquellos 26 casos de la literatura que mostraban síntomas similares a los que él había observado en sus propios 6 casos. Como resultado, descubrió que la facies miopática también estaba presente en estos casos, que los músculos maseteros, los esternocleidomastoideos, los músculos distales del antebrazo y los músculos de la mano estaban afectados. Además, las extremidades inferiores también estaban implicadas en el proceso atrófico muscular simétrico. Por último, también podían estar afectados otros músculos, por lo que en última instancia se presentaba un cuadro de atrofia general de alto grado. (5)

De este modo, Steinert elaboró un tipo de distribución que se distinguía por la afectación preferente de la zona mano-brazo o extremidades superiores, de los músculos esternocleidomastoideos y de la cara. Denominó a este cuadro, distrofia miotónica, sin embargo, no sólo describió el tipo de distribución característico de un patrón de la enfermedad, sino que también reconoció que la afección de los músculos seguía un curso temporal muy definido. (5)

El propio Steinert destacó que el prototipo que él describía, se utilizaba principalmente para describir los estadios incipiente y medio, y que el proceso acaba progresando y no perdona prácticamente ningún músculo del cuerpo. Hans Curschmann reconoció entonces que en la enfermedad de Steinert también estaban implicados otros sistemas orgánicos. Steinert fue el

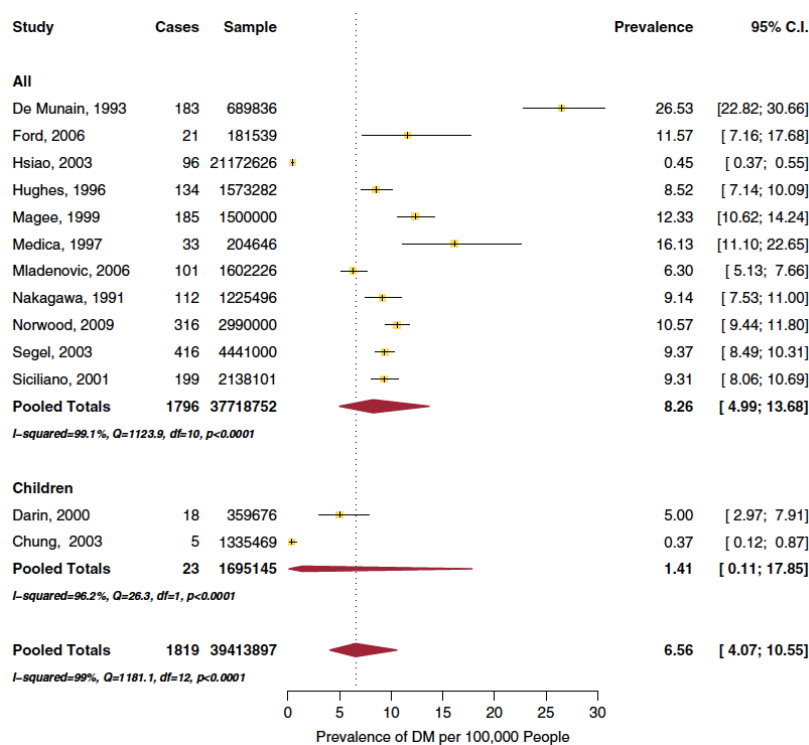
primero en reconocer el cuadro clínico de la distrofia miotónica, hizo así una importante contribución a la nosología de las enfermedades neurológicas. (5)

#### 4.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La Distrofia Miotónica tipo 1 (DM1) es la distrofia muscular más frecuente en la edad adulta, puede afectar a 1 millón de individuos en todo el mundo. Se han realizado varias estimaciones llegando a la conclusión de que la prevalencia puntual y periódica puede variar ampliamente en función de la historia natural de la enfermedad. (6,7) Se estima una prevalencia de 5-20/100000 individuos o de 1/3000-8000 personas, pudiendo ser mayor en algunas zonas debido a un efecto fundador, como ocurre en Quebec (Canadá) donde la incidencia se encuentra aumentada en 1/500 habitantes. (7,8)

La incidencia de la DM1 congénita varía entre 2,1-5,2/100000 recién nacidos vivos. En España se ha estimado en 0,8/10000. (2)

Según el artículo “Una revisión sistemática y un meta-análisis sobre la epidemiología de las distrofias musculares” publicado en la revista canadiense de ciencias neurológicas en 2015, en el que tuvieron en cuenta 24 estudios de las distrofias musculares realizados, 16 en Europa, 3 en Oriente Medio, 3 en Asia, 1 en Nueva Zelanda y 1 en Norteamérica, estimaron una prevalencia de las diferentes distrofias musculares combinadas en 16,14/100000 o 1/6200 (IC, 11,21-23,23). En particular para la DM, de los 24 estudios escogidos, 13 informaron sobre la prevalencia de la distrofia miotónica; 11 de los 13 estudios incluyeron todos los grupos de edad. Sin embargo, los estudios de Darin y Tulinius y Chung et al sólo tuvieron en cuenta a niños (Figura 1). La prevalencia conjunta de distrofia miotónica en todos los grupos de edad fue de 8,26/100.000 (IC del 95%, 4,99-13,68), y de 1,41/100.000 (IC del 95%, 0,11-17,85) sólo en niños. (6)



**Figura 1.** Diagramas de bosque de los estudios individuales y estimaciones de prevalencia conjunta de la DM (6)

La estimación de la prevalencia global de la DM1 en España fue de 26,53/100.000, más alta que la de los otros estudios, por un posible efecto fundador. Por el contrario, en China 0,37/100.000 y Taiwán 0,46/100.000 se observó una estimación de prevalencia más baja; esto puede atribuirse a la disponibilidad de pruebas genéticas para el diagnóstico y a la restricción de la población de la muestra a los menores de 19 años. Sin embargo, Darin y Tulinius también restringieron su población de muestra a los menores de 16 años y su estimación de prevalencia fue más típica de la distrofia miotónica, 5,0/100.000. (6)

Por lo tanto, la variación en la prevalencia puede estar relacionada con variaciones genéticas o grupos étnicos, con la influencia de la migración y con las diferencias en las herramientas de diagnóstico molecular. Además, la disponibilidad de información médica varía entre países, y algunas personas afectadas no buscan atención médica, por lo que estos casos no diagnosticados pueden llevar a una subestimación de la verdadera prevalencia. (6)

El artículo “Prevalencia poblacional de la distrofia miotónica tipo 1 mediante el análisis genético de un programa estatal de cribado sanguíneo” publicado por la Academia Americana de Neurología en 2021, demuestra que la prevalencia está probablemente subestimada, proporcionando una estimación no sesgada basada en la población de la prevalencia de la expansión de la repetición CTG en el gen DMPK asociada a la DM1. La estimación,  $\approx 1$  de cada 2.100 (4,8 por cada 10.000), es significativamente más alta que la informada previamente, 5-20/100.000 individuos, verificándose así que la prevalencia de individuos con expansión de repetición CTG en DMPK es hasta 5 veces mayor que las estimaciones realizadas previamente. (9)

Esta diferencia de prevalencia de este estudio con respecto a otros, puede deberse primeramente a que este estudio estima la prevalencia genética, es decir, se centra en los individuos de una población con expansión de la repetición CTG en el gen DMPK, mientras que otros estudios, como el expuesto anteriormente, se centra en la prevalencia de pacientes diagnosticados clínicamente. Debido a la diversidad clínica y edad de inicio, es posible que la mayoría de los individuos con alteraciones genéticas y asintomáticos no estén diagnosticados y no sean detectados en los estudios de prevalencia. Además, en pacientes sintomáticos, hay un retraso significativo en el diagnóstico. (9)

Según esta cohorte de población, la prevalencia de la expansión CTG en DMPK consistente con DM1 es de 1:2.100 (4,76 por cada 10.000 nacimientos, IC del 95%: 2,86-6,67). Además, los portadores de la premutación fueron 4 veces más prevalentes que las muestras positivas (CTG  $\geq 50$ ) con 96 muestras confirmadas en 50.382 cribados (prevalencia 19,1 por 10.000 nacimientos) o 1 en 525 nacimientos. (9)

Las muestras positivas se agruparon sobre todo en poblaciones de ascendencia no africana, lo que concuerda con estudios anteriores que han observado una menor prevalencia de DM1 en poblaciones africanas; es decir, el etiquetado de la población mostró que 11 muestras se agruparon con europeos, 7 muestras con americanos mezclados, 2 muestras con asiáticos del este y 1 muestra con asiáticos del sur. (9)

#### 4.1.3. ETIOLOGÍA Y FISIOPATOLOGÍA O ETIOPATOGENIA

La DM1 es un trastorno autosómico dominante causado por una expansión inestable y patológica de una repetición polimórfica de trinucleótidos CTG (citosina, timina y guanina) en la región no codificante 3'UTR del gen DMPK (proteína quinasa de la distrofia miotónica) localizado en el cromosoma 19q13.2-q13.3. La DMPK codifica la miosina quinasa expresada en el músculo esquelético y en otros tejidos como el corazón, el cerebro, que están asociados con la conducción intercelular y la transmisión de impulsos, y en las células epiteliales del cristalino, lo que explica las diversas manifestaciones sistémicas de la enfermedad. (1,3,8,10)

El número de repeticiones CTG en la población oscila entre 5 y 34 siendo estable dentro de este rango. Los alelos DMPK con entre 35 a 49 repeticiones CTG se consideran premutaciones, carecen de síntomas clínicos y son inestables en la transmisión, pudiendo expandirse durante la gametogénesis. Los pacientes con DM1 que portan una repetición de 50-100 CTG pueden ser asintomáticos o mostrar rasgos leves. En el fenotipo clásico de la DM1 el tamaño de expansión de los alelos va desde 100 a 1000 repeticiones CTG. Si el alelo se ha expandido a un tamaño >1000 repeticiones CTG, el paciente presenta DM1 congénita en el nacimiento. Las características clínicas resultantes de la expansión de las repeticiones de CTG no se encuentra en categorías distintas, sino que representa un continuo de gravedad que se correlaciona con el aumento del número de repeticiones. **Así, el número de repeticiones CTG está positivamente correlacionado con la gravedad de la enfermedad e inversamente con la edad de inicio de los síntomas.** (8,10)

El mecanismo patogénico más probable responsable de la inestabilidad de las repeticiones CTG, es la aparición de un desajuste de nucleótidos en las secuencias repetitivas durante la replicación del ADN con la consecuente ganancia de función tóxica del ARN mensajero. (10)

En la enfermedad de Steinert, la expresión del gen DMPK está disminuida. Esta disminución es consecuencia del secuestro de los ARN mensajeros portadores de la amplificación CUG (transcripción de los tripletes CTG) junto con las proteínas de unión CUG (CUG-BP) y las muscle-blind-like (MBNL); estas proteínas quedan unidas al ARN CUG, se pliegan en estructuras de horquilla y son secuestradas quedando almacenadas en el núcleo celular e

incapaces de realizar su función normal. Por tanto, estas proteínas tienen un efecto citotóxico, al alterar el empalme alternativo de los ARN mensajeros que codifican otras proteínas. Se han identificado 5 ARNm que poseen un splicing alterado en pacientes DM1: el canal de cloro (CLCN1), el receptor de insulina (IR), la troponina T cardíaca (cTNT), la proteína TAU y una proteína relacionada con la miotubularina 1 (MTMR1). La aberración de estos ARNm podría explicar los síntomas de la enfermedad como la miotonía, el riesgo de diabetes y la alteración de la función cognitiva. Las respuestas al estrés desencadenadas por el ARN tóxico DMPK provoca la activación de los antagonistas de MBNL, CELF1 (CUG-BP1) y hnRNPA1 (ribonucleoproteína nuclear heterogénea A1). (3,4,7,10)

Han sido encontradas en pacientes DM1 repeticiones de tripletes CCG, CTC y GGC localizadas en el extremo 3' de la secuencia CTG con una prevalencia baja. Estos alelos DMPK se han denominado alelos expandidos "variantes" o "atípicos" de la DM1, el fenotipo de los pacientes DM1 con estas interrupciones es significativamente diferente al de la DM1 clásica, pueden estar asociadas a un inicio más tardío y un fenotipo más leve. Estos alelos expandidos con interrupciones son más estables durante la replicación del ADN que los alelos expandidos puros o sin interrupciones. También, se han identificado pacientes con DM1 portadores de variantes CTG interrumpidas en el extremo 5', lo que indica que no existe una polaridad absoluta de repeticiones CTG dentro del locus DM1. (10)

La variabilidad de la enfermedad es multifactorial debido a sus características de herencia no mendeliana: (11)

- **Penetrancia**, es variable, siendo alta (casi 100% a los 50 años) en la DM1 clásica, y pasando desapercibida en los casos de DM1 leve. (4)
- **Anticipación genética**, se produce por una inestabilidad significativa de las repeticiones CTG. Es un fenómeno por el que los alelos con repeticiones CTG de más de 34 unidades (inestables) pueden sufrir una expansión durante la meiosis, en la que se produce un aumento de la longitud de las repeticiones CTG durante la transmisión intergeneracional, así la descendencia tendrá mayor número de repeticiones que la presente en los progenitores. Este acontecimiento se asocia con síntomas más graves y con un inicio más temprano en generaciones sucesivas. Lo más frecuente es que un individuo con DM1 de inicio temprano y grave (DM1 congénita) herede el alelo mutante expandido de la madre,

sin embargo, es posible la anticipación con transmisión paterna, aunque es más rara. (1 y 2) El número de repeticiones de CTG transmitidas varía tanto por el tamaño de la repetición como por el sexo del progenitor transmisor. Cuando el número de repeticiones es  $<100$  en el progenitor transmisor, la amplificación en la siguiente generación es mayor si la transmisión es paterna. En cambio, si el número de repeticiones es  $>500$  CTG, se produce una inversión de la influencia del sexo, tendiendo a una disminución del número de repeticiones en las transmisiones paternas y a un aumento en las maternas. (3)

- **Sesgo de expansión materna** (11)
- **Transmisión preferente de alelos patógenos a la descendencia** (11)
- **Mosaicismo somático**, se produce por la inestabilidad somática en los pacientes DM1 portadores de una matriz pura en el locus DMPK CTG. Este fenómeno explica tanto la expresividad variable de la enfermedad, como la ausencia de correlación clara entre el número de repeticiones CTG y la gravedad de los síntomas clínicos. Esta inestabilidad puede producirse en diferentes etapas del metabolismo del ADN, en la división de las células germinales (meiosis) y en la mitosis. (10) La inestabilidad durante la mitosis conduce a un mosaicismo somático, los individuos afectados pueden mostrar alelos mutantes con diferentes tamaños en un mismo tejido o mutaciones con diferentes tamaños entre diferentes tipos de tejidos, es decir, variabilidad intratejido, intertejido y de tipo celular a lo largo de la vida de los individuos afectados. (8) La inestabilidad meiótica puede cambiar el tamaño de CTG durante la transmisión del alelo a la siguiente generación, produciendo el fenómeno conocido como anticipación, explicado anteriormente. (8)

#### 4.1.4. CLÍNICA

Clínicamente, la distrofia miotónica tipo 1 se divide en cuatro subtipos principales. Las diferencias fenotípicas están relacionadas con la edad de inicio (congénita, infantil, juvenil/adulta y de inicio tardío) y la gravedad clínica (leve o asintomática, clásica y congénita o grave) y generalmente están correlacionadas con el número de repeticiones de tripletes CTG. Sin embargo, este paralelismo fenotipo-genotipo tiene un considerable solapamiento. (1,3,4,10)

La **DM1 congénita (DM1c)** es la forma más grave, pero también la más infrecuente. En la gran mayoría de los casos la transmisión es materna, produciéndose una expansión intergeneracional masiva del número de repeticiones CTG. Es letal en el 16% de los casos. (2,3). Se distinguen 3 fases:

- 1. Prenatal.** La DM1 congénita suele presentarse intrauterinamente como polihidramnios, reducción de los movimientos fetales y deformidades articulares. (2,4)
- 2. Neonatal.** El neonato muestra al nacer debilidad generalizada, hipotonía ("bebé flácido"), pobreza de movimientos y compromiso respiratorio. La facies característica es paresia facial y labio superior en forma de V invertida lo que dificulta la succión y deglución. Las retracciones articulares son habituales, especialmente en forma de pie zambo o equino-varo. Por lo general, los bebés afectados tienen retraso en el desarrollo motor y retraso mental, mostrando atrofia cerebral y aumento del tamaño de los ventrículos. Es muy común la presencia de problemas respiratorios por debilidad muscular, inmadurez pulmonar y fallo del control respiratorio cerebral, lo que produce la muerte en los primeros meses. (2,4,12)
- 3. Lactantes y niños.** Los bebés que sobreviven experimentan una mejoría gradual de la función motora; sin embargo, entre los 6 y 11 años se produce una miopatía progresiva, como en la forma clásica. Además, el 50-60% muestran discapacidad intelectual y trastornos del comportamiento, pueden tener baja agudeza visual, hipermetropía o astigmatismo y suelen presentar excesiva somnolencia diurna que puede afectar a la calidad de vida. (4,11)

En la **DM1 de inicio infantil**, las manifestaciones clínicas aparecen entre el primer y décimo año de vida. La transmisión puede ser materna o paterna. Las manifestaciones motoras pueden no ser llamativas inicialmente, presentan deficiencias cognitivas y destacan los problemas del lenguaje y aprendizaje. Hay trastornos conductuales, el déficit de atención e hiperactividad es el problema más frecuente, y es posible la afectación visuo-espacial incluso con un cociente de inteligencia normal. (2,10)

En los casos con afectación muscular inicial, puede haber torpeza en los movimientos, miotonía y debilidad distal y en la musculatura facial y del cuello, pero sin el aspecto típico de las formas congénitas. En ocasiones las molestias gastrointestinales son persistentes por implicación de la musculatura lisa. Al igual que en la DM1 congénita la cardiopatía es rara,

y suele aparecer a partir de la segunda década de la vida. Tampoco se detectan cataratas, pero hay mayor frecuencia de otros problemas oftalmológicos. Con el tiempo aparecen las mismas complicaciones que en las formas del adulto. (2)

La **DM1** de inicio en la edad **juvenil/adulta**, se clasifica en formas leves y clásicas en función de la gravedad de los hallazgos clínicos. (8)

La clínica de la **DM1 leve** se limitan a cataratas y miotonía leve, pudiendo desarrollar diabetes y calvicie. Aunque su calidad de vida y duración es normal, no se excluye el riesgo cardíaco por lo que requieren vigilancia. (3,4)

La triada característica de la **DM1 clásica** de inicio juvenil/adulto incluye miotonía, debilidad muscular y cataratas tempranas (G50 años). Además, en la Enfermedad de Steinert pueden verse afectados múltiples sistemas orgánicos en distintos grados. (1,11)

La principal característica de la enfermedad de Steinert es la **afectación músculo-esquelética** que presenta los siguientes hallazgos:

- La **miotonía** es el signo cardinal de la enfermedad de Steinert, se define como un trastorno de la relajación muscular tras una contracción voluntaria. La afectación más frecuente es la miotonía de agarre y miotonía por percusión, pero puede afectar a cualquier grupo muscular, exceptuando los músculos oculares, su afectación puede sugerir un síndrome miotónico no distrófico. Mejora con el calor y el ejercicio repetido (fenómeno de calentamiento). En general, la miotonía mejora a medida que progresa la debilidad muscular. (2,3,4,11)
- El síntoma predominante es la **debilidad o atrofia de la musculatura distal**, que produce alteración de la marcha y dificultad para las tareas diarias; también se afectan los músculos del cuello (“cabeza caída”), cara, masticación, deglución y fonación. El aspecto facial típico se debe a la debilidad de los músculos faciales y del elevador palpebral. Esta **facies myopathica** asociada a la calvicie y, a las orejas de soplillo, da al rostro un aspecto muy particular que sugiere el diagnóstico. (2,3,4,12) La debilidad muscular es progresiva pero lenta, y se correlaciona con la duración de la enfermedad y el tamaño de la expansión repetida de la CTG. (2,4)

- Las mialgias o dolor musculoesquelético y la fatiga son síntomas muy frecuentes de esta enfermedad. (2)

La **afectación cardíaca** es un hecho frecuente en la DM1, presenta un espectro clínico variable, desde pacientes asintomáticos con alteraciones leves del ECG hasta arritmias graves que ocasionan muerte súbita. (2) Los principales hallazgos son:

- Trastornos del sistema de conducción, prioritariamente a nivel del sistema His-Purkinje. Los trastornos más comunes son, en orden de frecuencia, los **bloqueos auriculo-ventriculares (BAV)**, la prolongación del intervalo QT y del complejo QRS, la extrasistolia ventricular, la fibrilación/flutter auricular, el bloqueo de rama izquierda, el bloqueo de rama derecha y la taquicardia ventricular no sostenida. (2) Las alteraciones de la conducción cardíaca son progresivas, pudiendo progresar rápidamente y/o dar lugar a bradicardia o asistolia graves. (11)
- **Arritmias**, causantes de palpitaciones, síncope y muerte súbita. (2)
- El riesgo de muerte súbita está aumentado. (3) La arritmia cardíaca, en particular el bloqueo cardíaco, es la segunda causa de muerte en los pacientes con DM1. (11)
- Afectación miocárdica, en la que se ha observado principalmente hipertrofia, dilatación y disfunción sistólica de ventrículo izquierdo. También se ha referido una reducción de la masa miocárdica y disfunción del ventrículo derecho, así como una elevada prevalencia del prolapso de la válvula mitral. Además, debe considerarse la existencia de alteraciones en la relajación miocárdica que pueden manifestarse en síntomas de insuficiencia cardíaca. (2)

La **insuficiencia respiratoria es la principal causa de muerte en pacientes con DM1** (51-75% de los fallecimientos) (2,11). Es, además, uno de los factores que más influyen en el deterioro de la calidad de vida. En la mayoría de los casos la afectación respiratoria es de instauración insidiosa y progresiva, por lo que muchas veces se diagnostica con retraso. Sin embargo, hay casos en los que la insuficiencia respiratoria puede aparecer de forma aguda, desencadenada por diferentes procesos como puede ser un procedimiento anestésico o una infección respiratoria. (2)

Los mecanismos fisiopatológicos de la alteración respiratoria se apoyan en la hipótesis de un doble mecanismo:

- Periférico, por la afectación muscular distrófica y miotónica de los músculos implicados en la respiración (diafragma y musculatura abdominal e intercostal). La debilidad de esta musculatura provoca una alteración ventilatoria restrictiva ocasionando hipoventilación, inicialmente nocturna, y aumentando el riesgo de infecciones respiratorias por disminución de la capacidad para toser y por la disfagia. Por tanto, las manifestaciones clínicas más frecuentes que sugieren una afectación respiratoria son las **infecciones respiratorias recurrentes**, la **disnea progresiva**, la **hipersomnolencia diurna** y la cefalea matutina. (2)
- Central, por anomalías del sistema nervioso central que condicionan una alteración del control central de la respiración. (2)

Las principales **alteraciones del sistema nervioso central** incluyen:

- Retraso mental, **bajo coeficiente intelectual** y/o alteraciones del comportamiento sobre todo en la distrofia miotónica tipo 1 congénita y de inicio en la infancia. (11)
- Déficit progresivo de la memoria de trabajo, la función ejecutiva, la velocidad de procesamiento y construcción visual-espacial, incluso en pacientes con una expansión relativamente pequeña. (2,4)
- Trastornos del habla y auditivos (12)
- Trastornos del sueño, tienen un impacto significativo en la calidad de vida, por lo que son a veces, el primer motivo de consulta. La hipersomnia diurna se manifiesta en un tercio de los casos, suele estar causada por una disfunción central de la regulación del sueño. (2,4) El síndrome de apnea/hipoapnea del sueño (SAHS) también es muy frecuente. (2)
- Depresión, **trastornos de la personalidad** y alteraciones del funcionamiento psicosocial. (2,11) Los pacientes con DM1 pueden presentar rasgos de personalidad del clúster C; en particular, hay una alta incidencia de rasgos de personalidad evitativa, obsesivo-compulsiva, pasivo-agresiva, tendencias dependientes y/o paranoide, trastorno esquizoide, ansiedad, histeria, perfeccionismo, carácter autodestructivo o narcisista, falta de iniciativa y apatía. En los niños es frecuente el trastorno del espectro autista y trastorno por déficit de atención. (2,11)

- Los hallazgos en la RM o neuroimagen, van desde la ausencia de anormalidades hasta una marcada atrofia cerebral con severa **afectación de la sustancia blanca**. Los trastornos del sistema nervioso central parecen guardar una cierta correlación con estudios histopatológicos y con hallazgos de neuroimagen. Así, se ha demostrado disminución del volumen de la sustancia gris y disrupción difusa de la sustancia blanca, en paralelo con el tamaño de la expansión de tripletes CTG. (2,11)

A **nivel ocular las manifestaciones** más comunes son:

- Las cataratas (2) son sumamente frecuentes a lo largo de la evolución de DM1. Se trata de unas cataratas peculiares, subcapsulares posteriores, iridiscentes, detectadas por el examen con lámpara de hendidura, con la característica apariencia de “árbol de navidad” con opacidades multicolor que aumentan en número y tamaño hasta hacerse difusas, lo que justifica el tratamiento quirúrgico. Se encuentran en el 90% de los pacientes pudiendo causar síntomas visuales a cualquier edad, pero suelen diagnosticarse en general a partir de los 50 años, aunque pueden aparecer antes. En los casos con 50 a 100 repeticiones del triplete, la aparición de cataratas precoces suele ser el único dato de la enfermedad. (2,3,4) Las cataratas prematuras son una característica distintiva de la DM1. (11)
- La ptosis palpebral (2), afecta al 60% de los pacientes aproximadamente, se produce por debilidad del músculo elevador del párpado, suele ser constante en esta enfermedad. Tiene un curso progresivo y contribuye al aspecto característico de la cara de estos pacientes. (2)
- La hipotensión ocular, padecida por casi todos los pacientes DM1, siendo el glaucoma excepcional. Se atribuye a debilidad de la musculatura lisa o a desprendimiento del cuerpo ciliar. Cursa generalmente de forma asintomática. (2)

Con menor frecuencia, se produce oftalmoplejia externa, paresia del músculo orbicular, queratitis seca por falta de parpadeo, disociación lumínica de las pupilas, retinopatía con cambios pigmentarios de la retina e hipotonía bulbi. (11,12)

Pueden presentar **diferentes endocrinopatías** siendo las más prevalentes:

- El **hipogonadismo** hipergonadotropo, es la más frecuente en la DM1. Incrementa la incidencia de infertilidad en ambos sexos.

Los varones presentan atrofia testicular con niveles disminuidos de testosterona, y elevación de gonadotropinas (FSH, LH). (2,3)

Las mujeres presentan dismenorrea y menopausia precoz, sin alteración de la función gonadal. Durante el embarazo, deben ser consideradas de alto riesgo por posibles complicaciones cardíacas maternas y por tener riesgo aumentado de **polihidramnios**, **pre-eclampsia**, **aborto espontáneo**, **parto prematuro**, retención de placenta por debilidad durante el trabajo del parto, presentaciones distócicas y **hemorragias postparto**. (2,3,11,12)

- La **resistencia a la insulina o tolerancia patológica a la glucosa** producida por una menor sensibilidad de la misma a nivel muscular. Puede manifestarse como: (2)
  - o Hiperinsulinismo con tolerancia normal a la glucosa. (2)
  - o Prediabetes con glucemia basal alterada o intolerancia a hidratos de carbono. (2)
  - o Diabetes mellitus. (2)
- Las Dislipidemias más frecuentes, son la elevación de los triglicéridos y el descenso del HDL. La dislipidemia asociada a la resistencia a la insulina, predispone a un mayor riesgo cardiovascular. (2)
- Déficit de vitamina D, se detecta en el 90% de los pacientes. La hipovitaminosis D puede ocasionar osteomalacia, debilidad muscular e hiperparatiroidismo secundario. (2)
- Hiperparatiroidismo primario, generalmente asociado a adenomas paratiroideos. (2)
- **Alteraciones tiroideas**, la patología observada con más frecuencia es la nodular, que cursa con eutiroidismo. En el hipotiroidismo primario, puede aumentar la debilidad muscular, la fatiga y empeorar los síntomas de la distrofia. (2)

Con menor frecuencia pueden presentar:

- **Alteraciones del eje corticotropo** (CRH-ACTH-cortisol), como hipocortisolismo e hipercortisolismo, con disregulación adrenocortical. (2)
- Alteraciones electrolíticas, infrecuentes, como hiperpotasemia hipernatremia. (2)

Las **alteraciones gastrointestinales** se deben fundamentalmente a la afectación del músculo liso. La frecuencia e intensidad de los síntomas son muy variables: (2)

- Alteraciones en la masticación por debilidad y miotonía de la musculatura oral y masticatoria. (2)

- **Disfagia**, presente en el 55% de los pacientes, acarrea un alto riesgo de neumonía por aspiración y desnutrición, y constituye una importante causa de morbimortalidad. (2)
- Trastornos del esófago y estómago atribuidos a miotonía esofágica, hipotonía del esófago y debilidad del cardias. El vaciamiento gástrico enlentecido unido a la debilidad del cardias, favorece la regurgitación y el riesgo de broncoaspiración. (2)
- Debilidad y escasez de movimientos peristálticos en intestino delgado y grueso causando fases de **estreñimiento** alternadas con **diarreas** debidas al sobrecrecimiento bacteriano intestinal, así como **molestias abdominales** de intensidad variable, que pueden llegar a la pseudo-obstrucción intestinal. (2)
- La incidencia de **colecistitis** está aumentada, debida a la lenta movilidad vesicular y al aumento del tono del esfínter de la vesícula biliar. (2,4)
- El esfínter anal interno puede mostrar intensa miotonía y el externo una mezcla de miotonía y debilidad, lo que contribuye al estreñimiento. (2)

A nivel de **patología dermatológica** pueden aparecer pilomatrixomas múltiples y epiteliomas, localizados principalmente en el cuero cabelludo, cara, cuello y miembros superiores. También es frecuente la **alopecia**, que se da en el 80% de los hombres y raramente en mujeres. (2,3) Asociados a niveles disminuidos de vitamina D, podemos observar dermatitis seborreica y Nevus displásico, no asociado a melanoma (2)

Se pueden producir **anomalías esqueléticas** como hiperostosis frontal interna y una silla turca pequeña. (12)

A nivel **estomatológico** podemos encontrar dismorfias faciales, paladar ojival, retrognatia o prognatismo mandibular, encontrada en la DM1 congénita, por alteraciones en el desarrollo embrionario. También podemos observar limitación de la apertura bucal, dolor y claudicación mandibulares durante la masticación (2)

Se debe tener en cuenta el **riesgo aumentado de tumores**, ya que supone la tercera causa de muerte en estos pacientes. Las neoplasias más frecuentemente descritas en los pacientes DM1 son los pilomatrixomas, epiteliomas, cáncer testicular, de próstata, de ovario, de

endometrio, de mama, de útero, linfoma no Hodgkin, de tiroides, de colon, melanoma coraideo y de cerebro (2,4)

En la **DM1 de inicio tardío** y oligosintomática, rara vez se produce miotonía, debilidad y somnolencia diurna excesiva. Nos orientaría al diagnóstico una evidencia EMG de la miotonía y las cataratas características. Además, podría haber una afectación cognitiva relacionada con la edad. (10)

**Tabla 1.** Correlación subtipos de DM1, tamaño de repetición CTG y clínica (Esto es una pauta general, no absoluta) (4,11)

Fenotipo	Tamaño de repetición CTG	Edad de inicio	Manifestaciones clínicas
No afectado	5-34	No se aplica	Ninguno
Pre-mutación	35-49	No se aplica	Ninguno
Inicio leve/tardío	50-100 o <150	20-70	Cataratas Miotonía leve
Inicio clásico/adulto	100-1000	10-30	<b>Cataratas</b> tempranas <b>Miotonía</b> <b>Debilidad</b> distal Ptosis <b>Calvicie</b> Desgaste temporo-mandibular Somnolencia diurna excesiva Apnea del sueño central u obstructiva Insuficiencia respiratoria <b>Anomalías de la conducción cardíaca</b> Resistencia a la insulina Insuficiencia testicular Dismotilidad GI y/o disfagia Déficit intelectual leve Trastornos del estado de ánimo Rasgos de personalidad del grupo C

Inicio en la infancia	50-1000	1-10	Debilidad facial, disartria Miotonía Baja inteligencia Anomalías de la conducción cardíaca
Congénita	>1000	Nacimiento	Polihidramnios en el útero Labio superior en forma de pez <b>Hipotonía</b> , debilidad severa <b>Insuficiencia respiratoria</b> Complicaciones cardiopulmonares Atrofia cerebral, ventrículos agrandados <b>Retraso mental/discapacidad</b> de aprendizaje

**Tabla 2.** Correlación subtipos de DM1, tamaño de repetición CTG y clínica (Esto es una pauta general, no absoluta) (4,11)

#### 4.1.5. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se basa en la sospecha clínica y/o antecedentes familiares y se confirma mediante pruebas genéticas moleculares. (3) El resto de las técnicas no son necesarias para la realización del diagnóstico. (2)

#### **Sospecha:**

La distrofia miotónica tipo 1 debe sospecharse en adultos que presentan debilidad muscular distal, miotonía de agarre y miotonía de percusión, cataratas subcapsulares posteriores observadas como opacidades iridiscentes rojas y verdes. (4)

La DM1 debe sospecharse en neonatos si existe hipotonía, debilidad de los músculos faciales y/o generalizada, malformaciones posturales y/o insuficiencia respiratoria o, si se ha detectado en la ecografía del segundo o tercer trimestre polihidramnios o escasez de movimientos fetales. (2,4)

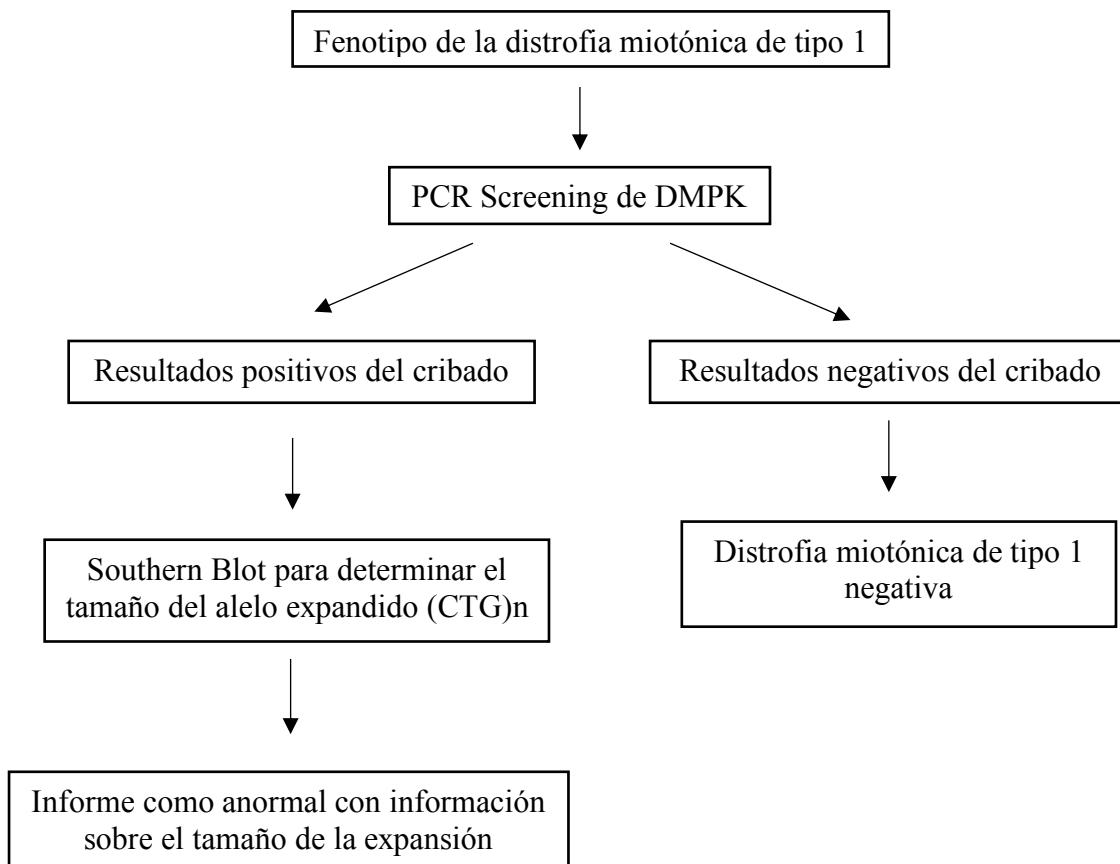
**Confirmación:**

El diagnóstico se confirma mediante la identificación de una variante patogénica heterocigótica en la DMPK, a través de pruebas genéticas moleculares (PCR y/o Southern Blot) basadas en el análisis directo de las repeticiones CTG dentro del 3'UTR del gen DMPK. (4,10)

Aunque la expansión DMPK CTG puede ser analizada tanto con PCR como con Southern Blot, es más eficiente utilizar primero la PCR. Los alelos DMPK normales pueden amplificarse y el tamaño del fragmento puede determinarse mediante una PCR convencional o mediante una PCR con cebado repetido (RP-PCR), también denominada PCR cebada de tripletes o TP-PCR. La RP-PCR difiere de la PCR convencional en que también incluye un cebador de la región repetida que permite detectar la existencia de grandes alelos anormales. Sin embargo, tanto la PCR normal como la RP-PCR están limitadas en su capacidad de determinar el tamaño real de los alelos expandidos. Por lo tanto, en ciertas circunstancias puede ser necesario el análisis de Southern Blot. En la figura 2 se presenta una estrategia de pruebas genéticas para la DM1. (8)

Los resultados basados en la PCR corresponden a pacientes que son heterocigotos para dos alelos normales de diferente tamaño, o, heterocigotos para un alelo normal y un alelo anormal ligeramente expandido. Puede existir un problema en pacientes heterocigotos para un alelo normal y un alelo de gran expansión, ya que sólo se puede generar un único producto de PCR principal, es decir, del alelo normal. Interpretándose así que el paciente está exento de enfermedad. Por tanto, si en el primer paso se ha utilizado la PCR, será necesario el análisis de Southern Blot para descartar la posibilidad de una gran expansión. Sin embargo, el análisis RP-PCR para individuos heterocigotos con grandes expansiones genera una serie continua de productos PCR menores, pero distintos, denominados señal de cola de tartamudeo. Si no hay señal de cola de tartamudeo, el paciente será diagnosticado como DM1 negativo y no es necesario hacer pruebas de reflejo con Southern Blot. Pero, si la RP-PCR muestra una señal de cola de tartamudeo, debe realizarse el Southern Blot. La RP-PCR o TP-PCR con Southern Blot refleja puede detectar casi el 100% de las mutaciones patogénicas que causan la DM1. (8)

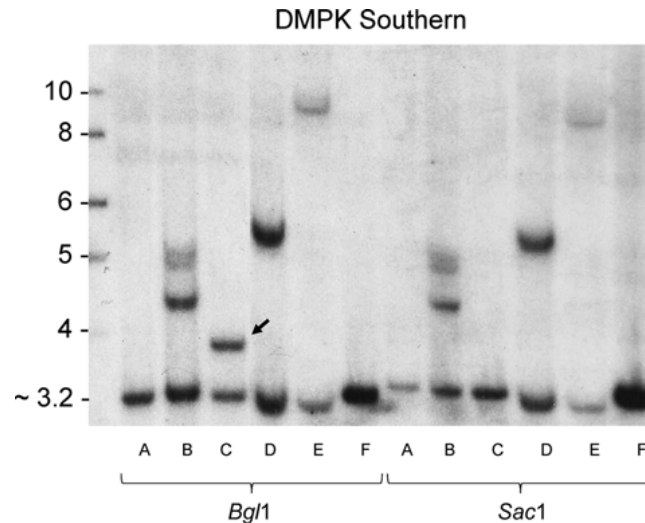
Además, en pacientes con DM1 atípica, la TP-PCR ha demostrado ser un método molecular eficiente y sensible para detectar variantes de alelos expandidos DMPK, cuando la PCR convencional falla por la presencia de interrupciones (CCG, CTC y/o GGC) de la secuencia. De todos modos, es muy difícil determinar la estructura completa de los alelos de interrupción, porque las limitaciones técnicas no permiten la inspección directa del centro de estos alelos. En consecuencia, las correlaciones genotipo-fenotipo, así como la severidad de la enfermedad no son posibles de cuantificar en tales pacientes. (10)



**Figura 2.** Estrategia de pruebas genéticas de la DM1. (8)

La PCR es el método de cribado inicial para distinguir a los individuos con mutaciones DMPK de los individuos sin mutaciones. Se recomienda la RP-PCR o TP-PCR ya que proporciona más información que la PCR normal. El Southern Blot, se realiza como prueba refleja para los individuos positivos a la mutación para determinar el tamaño de los alelos de gran expansión. (8)

En el análisis mediante Southern Blot, los pacientes normales mostrarán una banda de 3,2 kb, mientras que los pacientes anormales mostrarán una banda normal de 3,2 kb y una banda expandida (o mancha) mayor de 3,2 kb; (Figura 3). (8)



**Figura 3.** Análisis de Southern Blot de DMPK para seis muestras (A-F) utilizando dos enzimas de restricción diferentes, BglI y SacI. (8)

Las muestras A y F son normales, y cada una muestra una sola banda de 3 kb con cada enzima. Además de una banda en el rango normal similar a la de A y F, las muestras B, D y E también muestran una banda o bandas adicionales (>4 kb) que representan expansiones de diferentes tamaños que son visibles con ambas enzimas. D y E son controles positivos conocidos. La muestra C también muestra una banda adicional que está presente en la digestión de BglI (marcada con una flecha) pero no en la digestión de SacI, consistente con un polimorfismo del sitio de corte de BglI. (8)

La PCR da una respuesta más rápida, pero sólo puede utilizarse para repeticiones cortas de tripletes (de 5 a 300). (6) El Southern Blot tiene inconvenientes, como el requerimiento de grandes cantidades de ADN, el uso de materiales radiactivos y el hecho de que requiere mucho tiempo. La RP-PCR o TP-PCR puede detectar con precisión la presencia de alelos grandes y ha reducido significativamente la necesidad de realizar el Southern Blot. (8)

### **Otras pruebas:**

**Electromiografía (EMG).** Un electrodo de aguja colocado en el músculo de un adulto afectado registra descargas miotónicas, unidades motoras miopáticas y reclutamiento temprano predominantemente en los músculos distales. (4,11) En el estudio electroneurográfico se aprecia una reducción en la amplitud del potencial evocado motor compuesto. (2) Las descargas eléctricas miotónicas no se observan en los bebés con inicio congénito, pero suelen estar presentes poco antes del inicio de la miotonía clínica a los ~5 años de edad. (11)

La **concentración sérica de creatinina (CK)** puede estar ligeramente elevada en pacientes con DM1 con debilidad, pero es normal en individuos asintomáticos. (4)

**Biopsia muscular.** Las características patológicas, pero no patognomónicas, observadas incluyen hileras de núcleos centrales o internos, fibras en anillo y apolilladas, masas sarcoplásmicas, predominio de fibras tipo I y atrofia de las mismas, fibrosis e infiltración grasa, y un número muy aumentado de fibras musculares intrafusales. (4) Aunque, debemos tener en cuenta que no ha sido nunca clave para el diagnóstico. (2)

**Resonancia magnética nuclear muscular,** es una técnica muy útil en el diagnóstico de enfermedades neuromusculares, pero en la DM1, dada la clínica característica y el diagnóstico genético, es poco utilizada. Sin embargo, existe una buena correlación entre la clínica y las alteraciones en la RMN. (2)

#### 4.1.6. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

La distrofia miotónica tipo 2 (DM2) o miopatía miotónica proximal (PROMM) o síndrome de Ricker, es, al igual que la DM1, un trastorno multisistémico de expansión de microsatélites, autosómico dominante. La prevalencia exacta de la DM2 no está clara, pero debido a la similitud clínica con la DM1 y al curso más leve, se puede suponer que es equiparable a la prevalencia de la DM1. Además, el inicio de la DM2 suele producirse entre los 20 y los 60 años. (8,12)

A diferencia de la DM1, la DM2 está causada por una expansión de repeticiones de tetranucleótidos inestables (CCTG) en el intrón 1 del gen CNBP o gen ZNF9, que se encuentra en el cromosoma 3q21. Las repeticiones CCTG de 26 unidades se consideran normales. Los alelos comprendidos entre 26 y 75 unidades CCTG se clasifican como la "zona gris". Las repeticiones patógenas suelen tener un tamaño de entre 75 y 11.000 repeticiones CCTG. (8) La distinción entre DM1, DM2 y otras miopatías hereditarias se realiza mediante pruebas genéticas moleculares. (4)

La DM2, de forma similar a la DM1, presenta inestabilidad somática lo que da lugar a una variabilidad intratejido, intertejido y celular y a un mosaicismo somático a lo largo de la vida de los individuos afectados. Sin embargo, a diferencia de la DM1, en la DM2 no se aprecia anticipación genética y típicamente el tamaño de la repetición CCTG se reduce en la siguiente generación siendo más corto en la descendencia de los individuos afectados. (8)

La DM2 al igual que la DM1, es una enfermedad multisistémica cuyas principales manifestaciones son la debilidad muscular proximal, la miotonía, el dolor muscular y las cataratas. La debilidad muscular suele manifestarse primero en los músculos proximales de la pierna, especialmente los extensores de la cadera. La debilidad de los músculos mímicos y la atrofia temporal ocurren con mucha menos frecuencia que en la DM1. La miotonía es menos pronunciada en la PROMM que en la DM1, pero el dolor muscular, que es punzante-ardiente o sordo, ocurre en el 40-50% de los pacientes. (12)

**Tabla 3.** Características distintivas de la distrofia miotónica 1 y 2 (3)

	<b>DM 1 - Steinert</b>	<b>DM 2 - PROMM</b>
<b>Formularios clínicos</b>	Forma congénita Forma juvenil Inicio tardío	Sin forma congénita Forma juvenil excepcional Inicio 30-60 años
<b>Signos musculares</b>	Miotonía Déficit distal Afectación facial y bulbar	Miotonía leve y fluctuante Déficit proximal No afectación facial No afectación respiratoria

		Mialgias frecuentes
<b>Afectación cardíaca</b>	Trastornos del ritmo y de la conducción	Trastornos del ritmo y de la conducción
<b>Cataratas</b>	Posterior, subcapsular	Subcapsular en el 50% de los casos
<b>Afectación del SNC</b>	Hipersomnia Hipoacusia No hay temblores	No alteración del sueño Hipoacusia rara Temblor de acción en el 20% Hiperhidrosis
<b>Genética</b>	Autosómico dominante Expansión del triplete CTG en 19q13.2 Anticipación	Autosómico dominante Expansión cuádruple de CTG en 3q21 Anticipación infrecuente

**Tabla 4.** Características distintivas de la distrofia miotónica 1 y 2 (3)

#### 4.1.7. TRATAMIENTO

Se recomiendan una evaluación multisistémica tras el diagnóstico inicial de la DM1 y un seguimiento anual multidisciplinar, para ajustar el tratamiento, que incluye: evaluación muscular, cardíaca, respiratoria, endocrina, oftalmológica, psicológica, digestiva y una polisomnografía. (2,3,4) Dado que es una entidad que afecta a diversos sistemas orgánicos y que no existe una terapia curativa, el tratamiento se debe centrar en el asesoramiento genético, la preservación de la función y la dependencia, la prevención de las complicaciones cardiovasculares, y el tratamiento para la heterogénea sintomatología:

En pacientes con debilidad es recomendable el ejercicio moderado, la terapia ocupacional, evaluación del habla y deglución, y la fisioterapia. (2,4,11)

En pacientes con miotonía grave, se considera la toma de medicamentos bloqueadores de los canales de sodio (mexiletina, fenitoína, procainamida, propafenona, flecainida,

carbamazepina y quinina). Estos fármacos deben usarse con precaución por su efecto a nivel cardíacos. (2,11)

Para el manejo del dolor se ha utilizado mexiletina, gabapentina, pregabalina, antiinflamatorios no esteroideos, dosis bajas de reemplazo de tiroides, dosis bajas de esteroides y antidepresivos tricíclicos. (2,4)

Para el tratamiento de la fatiga es recomendable el tratamiento con modafinilo. (2)

Los pacientes con DM1, incluso los asintomáticos y sin datos de afectación cardíaca, deben hacer seguimiento cardiológico de por vida. (2) Se recomienda un ECG anual con ecocardiograma o resonancia magnética cardíaca cada 2-5 años. Los pacientes sintomáticos con un ECG normal deben someterse a una monitorización cardíaca ampliada y ser remitidos a un cardiólogo. Los fármacos antiarrítmicos de clase I (bloqueadores de los canales de sodio) pueden ser proarrítmicos y deben utilizarse con precaución. Se recomienda marcapasos y/o desfibrilador implantable para los pacientes con anomalías de la conducción cardíaca clínicamente significativas, bloqueo cardíaco de segundo grado avanzado, bloqueo cardíaco de tercer grado y/o taquiarritmia. (11)

A nivel neumológico, debe realizarse una capacidad vital sentada/supina (FVC) y un volumen espiratorio forzado (FEV1) anuales. Debe realizarse una polisomnografía a los pacientes con somnolencia diurna excesiva o apnea. Debe probarse la ventilación con presión positiva no invasiva (VPPN) para la insuficiencia respiratoria, la hipoventilación, la apnea del sueño y/o la hipoapnea. La BiPAP se recomienda para los pacientes con debilidad muscular respiratoria. Se puede probar el metilfenidato o el modafinilo para la somnolencia diurna excesiva. (3,11) Se recomienda Vacunación anual de la gripe y vacunación frente al neumococo. Además, antes de cualquier cirugía con anestesia general debe realizarse una evaluación respiratoria. (2)

Las cataratas deben tratarse si perjudican la visión, aunque, pueden fibrosarse y producir una opacificación de la cápsula posterior tras la intervención quirúrgica. (4)

El seguimiento endocrino abarca el hipogonadismo masculino y el fallo ovárico femenino tratados ambos con terapia hormonal sustitutiva, la resistencia a la insulina y dislipemias con pruebas basales de glucosa en ayunas, hemoglobina glicada y de lípidos anuales, si es necesario se tratará con metformina y estatinas o fibratos, la vigilancia de los niveles de calcio, fósforo, vitamina D y parathormona (PTH) una vez al año, la monitorización de la función tiroidea y la exploración física de la región tiroidea anual. (2,11)

A nivel digestivo, el seguimiento más importante incluye la disfagia que suele ir asociada a riesgo de desnutrición. Además, debemos tener en cuenta la hipomotilidad que puede ser tratada con medicamentos procinéticos (metoclopramida o eritromicina); el estreñimiento tratado con dieta rica fibra y líquidos y/o laxantes; la diarrea que puede mejorar con la colestiramina, si esta falla, la norfloxacina puede mejorar los síntomas al tratar el sobrecrecimiento bacteriano. (2,11)

El tratamiento de elección para el pilomatrixoma y los cánceres de células basales es la extirpación quirúrgica. (4)

En relación al manejo anestésico de pacientes con DM1 se encontró que la elección de los agentes de inducción, el cuidado de las vías respiratorias, la anestesia local y el bloqueo neuromuscular minimizan las complicaciones durante la cirugía. Se debe evitar el uso de vecuronio, succinilcolina, propofol, tiopentona, suxametonio, neostigmina y halotano. (4)

Como ya he comentado anteriormente no existe una terapia curativa de la enfermedad. Sin embargo, hay programas de desarrollo de fármacos para la DM1, que abarcan candidatos avanzados desde la fase preclínica hasta ensayos clínicos en humanos. Estas terapias se clasifican en 3 categorías:

### **1. Fármacos de moléculas pequeñas**

**Tideglusib** es un inhibidor de GSK3 $\beta$ , enzima que encontramos elevada en la musculatura esquelética en la DM1. Este fármaco provoca una corrección significativa de los niveles de GSK3 $\beta$  y CELF1 y reduce la expresión del ARN tóxico DMPK. Esta molécula mejora la

debilidad muscular y la miotonía, también mejora la supervivencia postnatal, el peso y la actividad neuromotora. El tratamiento con tideglusib es adecuado para eventos tempranos de la enfermedad en formas congénitas y adultas de DM1 y en los defectos del músculo esquelético y del cerebro a través de múltiples vías. Durante los ensayos de fase II, los pacientes informaron de una mejora de los síntomas neuromusculares clínicos y del SNC. (7)

La inhibición de la interacción entre la horquilla tóxica CUG y el factor de empalme MBNL1 es una de las vías terapéuticas en curso más importantes en la DM1. Los principales compuestos son **MYD-0124 (eritromicina)** y **ERX-963**, pueden unirse a la estructura de la horquilla de ARN con alta selectividad, disminuyendo la formación de focos y rescatando el mal empalme MBNL en la DM1. Ambos compuestos se encuentran en ensayos de fase II y I respectivamente. **ERX-963** puede unirse fuertemente a las repeticiones CUG expandidas patógenas (CUGexp) pero no a las normales, imitando los efectos fuera del objetivo. (7)

Fármacos dirigidos a síntomas específicos:

**Metformina**, como fármaco trata el fenotipo de resistencia a la insulina en pacientes con DM1 y promueve la corrección del splicing alternativo a través de mecanismos dependientes e independientes de la AMPK. Además, mejora la disfunción mitocondrial y el metabolismo alterado en los fibroblastos de la DM1 y previene el riesgo de cáncer. Un ensayo clínico de fase II con metformina oral, reveló una mejora significativa de la movilidad en una prueba de marcha de 6 minutos (6MWT). (7)

**Mexiletina** es un medicamento antiarrítmico, utilizado para reducir o prevenir la miotonía mediante el bloqueo de los canales de sodio que intervienen en la contracción y relajación de los músculos. La mexiletina se administró por vía oral para evaluar el manejo de los síntomas de miotonía en pacientes adultos con DM1 en dos ensayos clínicos de fase II, que alcanzaron resultados similares indicando un efecto positivo sobre la miotonía de agarre, pero ningún beneficio significativo en la 6MWT. Además, la mexiletina regula a la baja los niveles de ARNm de la DMPK. (7) La mexiletina en dosis de 150 y 200 mg, 3 veces al día, es eficaz, segura y bien tolerada durante 7 semanas como tratamiento antimiotónico en la DM1. No asociando ningún acontecimiento adverso grave, ni prolongación de los intervalos

PR o QTc o de la duración del QRS, exceptuando pacientes DM1 con bloqueo AV de primer grado. (13)

**La ranolazina**, es una alternativa terapéutica a mexiletina que actúa potenciando la inactivación lenta de los canales de sodio. (7)

Los **cannabinoides** (cannabidiol o CBD y tetrahidrocannabinol o THC) en la DM1, se han estudiado para tratar mialgias y otros dolores musculares crónicos, debido a la presencia de receptores cannabinoides en los músculos y por la modulación de las vías del dolor tanto centrales como periféricas. (7)

El **pitolisant**, es un fármaco estimulante que antagoniza los receptores de histamina H3 para tratar la somnolencia diurna excesiva. Se ha anunciado un programa de reutilización con un ensayo clínico de fase II en adultos con DM1 para evaluar este fármaco como tratamiento de la SDE en pacientes DM1. (7)

Las **metilxantinas**, alcaloides naturales utilizados como estimulantes suaves y broncodilatadores. Una combinación de teobromina y cafeína (comercializado como MYOD) demostró la capacidad de reducir el número de focos agregados por célula y aumentar el MBNL1 a nivel de transcripción y proteína. Mejorando la supervivencia, la calidad de vida y la disfunción cardíaca y motora. (7)

## 2. Terapias basadas en el ARN u oligonucleótidos

En la DM1, los principales enfoques han sido el diseño de oligonucleótidos en antisentido (ASOs) capaces de degradar los transcritos de DMPK a través de la activación de la maquinaria RNasa-H en el núcleo, es decir, gapmers o capaces de prevenir el secuestro de MBNL1 por las repeticiones CUG por un mecanismo basado en la ocupación, es decir, mixers. En contraste con su alta especificidad, estas terapias cuentan con una pobre entrega a los tejidos musculares, que, en el caso de la DM1, se complica más porque las células no muestran una integridad comprometida de membrana. (7)

IONIS identificó el candidato de tipo gapmer **IONIS-DMPKRx (ISIS 598769)**, es el primer y único ASO evaluado hasta ahora en un ensayo clínico para el tratamiento de la DM1. **IONIS-DMPKRx** degrada el ARNm de la DMPK mediante el emparejamiento de bases con una secuencia específica del gen 3-UTR fuera del tracto de repetición. El fármaco fue bien tolerado incluso a dosis más altas. Aun así, IONIS llegó a la conclusión de que no llegó suficiente fármaco a los músculos para obtener una respuesta terapéutica significativa en los criterios de valoración funcionales y biológicos establecidos en el ensayo. La empresa anunció un programa para mejorar la potencia de los futuros candidatos a DM1 en el músculo esquelético y cardíaco mediante la tecnología de antisentido conjugado con ligando (LICA). (7)

IONIS también informó de los datos preclínicos de **ISIS 486178**, un ASO diseñado para dirigirse a la región 3-UTR del transcrito de hDMPK. En monos cynomolgus, ISIS 486178 redujo la expresión de la DMPK en un 70% en múltiples músculos esqueléticos y en un 50% en el músculo cardíaco, sin que se produjera toxicidad. Además, este ha sido el primer ASO en llegar al corazón con un beneficio demostrado en las alteraciones moleculares y funcionales en los defectos de conducción cardíaca del modelo de ratón DM200, sugiriendo así a los ASOs como una opción viable para tratar la patología cardíaca en la DM1. Esta molécula también mostró una actividad relevante en el modelo de ratón DMSXL en términos de aumento de peso corporal, fuerza e histología muscular, tampoco se demostró toxicidad. (7)

La conjugación de ASOs terapéuticos con sistemas de entrega (péptidos o anticuerpos), es un campo de investigación activa para mejorar la captación de los ASOs por los diferentes tejidos. (7)

El **AOC1001**, es un conjugado de un pequeño ARN de interferencia (si) degradante de DMPK con un anticuerpo monoclonal propio contra la proteína del receptor de transferrina 1 (TfR1). Desarrollado por Avidity Biosciences, la empresa declaró que los resultados preclínicos confirman la capacidad del AOC1001 para administrar ARNsi a las células musculares, potenciando la reducción de los niveles de ARNm de la DMPK de forma duradera y dosis dependiente. (7)

**FORCE-DMPK**, desarrollado por Dyne Therapeutics, se trata de la conjugación de un ASO para reducir los niveles de ARN de DMPK en el núcleo mediante la escisión de la RNasa H con un Fab de unión a TfR1 para su administración efectiva en los músculos. Según los resultados preclínicos de Dyne en modelos de ratón, alcanzó una potente reducción del ARN de DMPK en los músculos esqueléticos y una distribución muscular duradera. También se observó la eliminación de DMPK en el corazón, con un perfil de toxicidad aceptable. (7)

El **Pip6a-PMOCAG7**, es un conjugado que combina una fracción de péptido de penetración celular o CPP (Pip6a) y un ASO que promueve un mecanismo basado en la ocupación para el desplazamiento de MBNL1 de la repetición tóxica CUG. In vivo, mostró una mejora de la entrega de ASOs en los músculos de los ratones HSALR después de la administración sistémica, lo que promovió la reversión de la miotonía y los defectos de empalme que fueron duraderos e involucraron la mayor parte del transcriptoma alterado. (7)

El **NTC0200 (o Compuesto A)**, desarrollado por NeuBase Therapeutics, es una secuencia de ácido péptido-nucleico corta, flexible y selectiva que ha demostrado in vitro que discrimina las expansiones CUG patógenas de los transcritos de tipo salvaje, abriendo las estructuras secundarias del ARN CUG en el transcrito mutante y desplazando las proteínas MBNL secuestradas. (7)

El **antimiR (Arthex 01)**, es un ASO basado en la identificación de miR-23b y miR-218 como represores naturales endógenos de la traducción de los genes MBNL1/2; esta terapia que inhibe a los represores de los genes MBNL, aumentó significativamente los niveles de proteína MBNL1/2 y mejoró los defectos moleculares en modelos celulares y los defectos musculares funcionales. Además, no se observaron problemas de seguridad en los tratamientos in vivo. El antimiR (Arthex 01) es considerado el candidato principal contra miR-23b o miR-218. (7)

### 3. Terapias génicas

El enfoque más directo para superar la limitada biodistribución de los ASOs es promover su expresión endógena utilizando vectores de terapia génica. Los virus adeno-asociados

(AAVs) están siendo evaluados para el desarrollo de fármacos en varias distrofias musculares. Los beneficios de esta vía en la DM1 se revelaron inicialmente con un enfoque de prueba de concepto para un ARNi administrado por AAV en los ratones HSALR. **AT466**, es un candidato propuesto por Audentes con un enfoque similar, un diseño tipo ASO vectorizado dirigido a la reducción de los niveles tóxicos de ARN DMPK en células de pacientes con DM1 mediante mecanismos de acción de degradación de ARN u omisión de exón (o ambos simultáneamente), ambos clínicamente ya validados en estudios con ASOs. (7)

Las **tijeras genéticas CRISPR/Cas9**, también han surgido como enfoques innovadores para tratar la DM1 dirigiéndose a la eliminación de las expansiones a nivel del ADN, impidiendo su transcripción, o dirigiéndose a la degradación del ARN tóxico. El requisito fundamental para la edición del genoma mediante CRISPR, es una nucleasa Cas9 purificada y un ARN guía (ARNg) dirigido a la secuencia del genoma deseada con un motivo protospacer adyacente (secuencia PAM). La endonucleasa corta ambas hebras del ADN cromosómico, lo que permite modificar el genoma mediante la unión de extremos no homólogos o la reparación homóloga. Dos enfoques están pasando por etapas preclínicas, haciendo uso de la administración de AAV vectorizados. (7)

El enfoque reportado por Lo Scudato et al. en Généthon, demostró la escisión de repeticiones CTG largas y la reducción de los focos patológicos de ARN dentro del músculo tibialis anterior en el modelo de ratón DMSXL, después de una única inyección intramuscular de vectores AAV recombinantes que expresan componentes CRISPR SaCas9. (7)

En un enfoque relacionado, pero dirigido a las moléculas tóxicas de ARN, Locanabio está desarrollando vectores AAV que codifican **PIN-dCas9** (una dCas9 fusionada a la endonucleasa de ARN PIN) y un ARNg único dirigido a las repeticiones CUG, que en la administración intramuscular y sistémica en ratones HSALR, mostraron hasta 3 meses de expresión del ARN-objetivo Cas9. El tratamiento eliminó los focos de ARN, redistribuyó el factor MBNL1, revirtió los biomarcadores de splicing desregulados y los perfiles

transcripcionales, y mejoró la miotonía en el músculo esquelético sin signos significativos de toxicidad. (7)

#### 4.1.8. PRONÓSTICO

El pronóstico es difícil de determinar debido a la incertidumbre sobre las correlaciones genotipo-fenotipo. (10) Aunque se conoce que tanto la edad temprana de inicio como la disminución de la supervivencia se correlacionan con mayores expansiones de repetición de CTG. (4) La evolución es lenta y progresiva, pero puede observarse un rápido deterioro, causado por una infección o una intervención quirúrgica. (3) En la mayoría de los pacientes, la calidad de vida se reduce debido a la debilidad muscular, la hipersomnia y el deterioro cognitivo. (12)

Tiene una esperanza de vida reducida, debido predominantemente a la insuficiencia respiratoria o neumonía, responsable del 40% de las muertes; la muerte súbita o arritmia cardíaca y enfermedades cardiovasculares, que representan un tercio de las muertes; y las neoplasias que son la tercera causa de muerte. Además, la DM1 tiene mayor riesgo de eventos trombóticos. La tasa de mortalidad es aproximadamente 7,3 veces mayor que la de la población general, con una edad media de fallecimiento de 53 años. (1,2) La mortalidad neonatal de las formas congénitas se sitúa entre el 16 y el 41%. Ello se debe esencialmente a problemas respiratorios. (2)

**Tabla 5.** Correlación del fenotipo y la longitud de la repetición CTG en la distrofia miotónica tipo 1. (4)

<b>Fenotipo</b>	<b>Tamaño de repetición CTG</b>	<b>Edad de inicio</b>	<b>Edad media de la muerte</b>
<b>Premutación</b>	35-49	No se aplica	No se aplica
<b>Medio</b>	50~150	20-70 años	60 años de vida normal
<b>Clásico</b>	~100~1000	10-30 años	48-55 años

<b>Congénito</b>	>1,000	Desde nacimiento a 10 años	45 años
------------------	--------	-------------------------------	---------

**Tabla 6.** Correlación del fenotipo y la longitud de la repetición CTG en la distrofia miotónica tipo 1. (4)

#### 4.1.9. CONSEJO GENÉTICO

La DM1 se hereda de forma autosómica dominante, el asesoramiento genético suele ser difícil debido a la expresividad clínica variable. (3) La descendencia de un individuo afectado tiene un 50% de posibilidades de heredar el alelo expandido (>34CTG). Además, los alelos patógenos pueden expandirse durante la gametogénesis, lo que resulta en la transmisión de alelos de repetición más largos que pueden estar asociados con un inicio más temprano y una enfermedad más grave, este fenómeno se conoce como anticipación. (4) La detección de la mutación es muy útil para el cribado de asintomáticos que pueden transmitir la enfermedad. Sin embargo, el número de repeticiones CTG transmitidas varía tanto por el tamaño de la repetición como por el sexo del progenitor transmisor. (3) Cuando el número de repeticiones es <100 en el progenitor transmisor, la amplificación en la siguiente generación es mayor si la transmisión es paterna. En cambio, si el número de repeticiones es >500 CTG, se produce una inversión de la influencia del sexo, tendiendo a una disminución del número de repeticiones en las transmisiones paternas y a un aumento en las maternas. (3) Lo que da lugar a que la DM1 congénita sea prácticamente heredada por las madres afectadas. En cambio, el agravamiento de los individuos asintomáticos se encuentra con mayor frecuencia cuando la transmisión es paterna. (10)

Es posible la realización de pruebas prenatales y pruebas genéticas de pre-implantación, cuando el diagnóstico de DM1 ha sido confirmado en un miembro de la familia afectado. (4)

## 5. JUSTIFICACIÓN DEL TRABAJO

La distrofia miotónica tipo 1 (DM1), es una enfermedad multisistémica que afecta prácticamente a la totalidad de órganos y tejidos del cuerpo humano con una variabilidad fenotípica muy amplia. A lo largo de la evolución de la enfermedad es muy frecuente el desarrollo de cataratas subcapsulares, encontrándose en el 90% de los pacientes sobre todo a partir de los 50 años de edad, con la consecuente pérdida de agudeza visual como acontece en nuestro caso clínico.

Describimos una paciente de 64 años diagnosticada de Distrofia Miotónica de Steinert, que reúne las características fenotípicas oftalmológicas típicas de esta patología neuromuscular, como son ptosis palpebral más marcada en el ojo derecho y caratas en ambos ojos de las que fue intervenida hace más de 12 años y por las que posteriormente ha desarrollado fibrosis capsular, siendo necesarias varias reintervenciones con láser de yag en ambos ojos para limpiar la cápsula por disminución de la agudeza visual. Como no mejoraba tras el efecto del láser yag (capsulotomía posterior), se oriento el estudio hacia otra causa que justificara la pérdida de visión periférica. Este caso, además de presentar clínica oftalmológica típica de la enfermedad de Steinert, también presenta drusa macular en ojo izquierdo y nevus en ambos ojos, además de presentar potenciales evocados (PVE) con ligero retraso en la conducción bilateral.

Lo curioso de esta paciente es, que a pesar de las diversas intervenciones con laser yag que se le han realizado para limpiar la LIO, implantada en la intervención de cataratas, sigue sin mejorar significativamente su agudeza visual. Además, no existe una causa destacable de todas las que presenta la paciente a nivel oftalmológico que pueda explicar la pérdida de campo visual periférico que padece.

## 6. HIPÓTESIS

En cuanto a la posible causa de pérdida concéntrica de campo visual en una paciente diagnosticada de Enfermedad de Steinert.

La enfermedad de Steinert es una enfermedad con diagnóstico clínico y confirmación genética con características fenotípicas muy variables. Se presenta en pacientes con una alteración genética definida, esta consiste en un aumento del número de repeticiones de un triplete CTG situado en una región no codificante del extremo 3' del gen DMPK, localizado en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.3). Dependiendo del número de repeticiones del triplete CTG la expresión clínica será más grave, más leve o no existirá expresión sintomática. Es importante incluir esta enfermedad en el diagnóstico diferencial de las enfermedades neuromusculares y con afectación del campo visual. (10)

## 7. OBJETIVOS

### 7.1.OBJETIVO PRINCIPAL

- Investigar y describir la posible asociación de un campo visual reducido concéntricamente en una Distrofia Miotónica de Steinert de una paciente de 64 años estudiada en la Unidad de Neurooftalmología del Hospital Arnau de Vilanova - Llíria.

### 7.2.OBJETIVOS SECUNDARIOS

- Realizar un estudio diferencial con otras patologías que supongan pérdida de campo visual concéntrica o periférica.
- Efectuar una revisión bibliográfica acerca de la epidemiología, etiología y fisiopatología, clínica, diagnóstico, diagnóstico diferencial, tratamiento, pronóstico y consejo genético de la Enfermedad de Steinert o Distrofia Miotónica Tipo 1.

## 8. MATERIAL Y MÉTODOS

### 8.1. CASO CLÍNICO

Para la realización de esta revisión bibliográfica para el Trabajo de Fin de Grado (TFG), se presenta un caso clínico de una paciente diagnosticada de Enfermedad de Steinert atendida y en tratamiento en el Hospital Arnau de Vilanova - Llíria por pérdida concéntrica del campo visual sin una patología clara de este déficit de visión. Toda la información usada en este TFG como pruebas diagnósticas e imágenes se han extraído de la historia clínica de la paciente, disociando su identidad, preservando su intimidad y manteniendo el anonimato en todo momento. Además, la paciente firmó el consentimiento informado (Anexo 13.1) para la toma de datos médicos, imágenes y publicación de la información personal.

### 8.2. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

Para la búsqueda bibliográfica, se han seleccionado múltiples artículos científicos que recogen toda la información necesaria actualizada para poder describir la Distrofia Miotónica Tipo I. Una vez realizada una búsqueda general y asimilados los conceptos, se procedió punto por punto a la búsqueda de artículos en la base de datos bibliográficos. Se ha realizado una búsqueda más exhaustiva de la fisiopatología de la DM1 y de la clínica multisistémica que padecen los pacientes según las características genotípicas. Se ha enfatizado en la clínica oftalmológica típica de la Distrofia Miotónica Tipo I y de las posibles causas de pérdida concéntrica de campo visual. También se ha realizado una búsqueda de estudios que contuviesen cómo se diagnostica la enfermedad y la última información sobre probables tratamientos utilizados para esta enfermedad y sus principales indicaciones.

Para la búsqueda de artículos, las bases de datos bibliográficos disponibles en internet utilizadas han sido:

**Tabla 7.** Bases de datos bibliográficos para la búsqueda de artículos.

<b>Bases de datos bibliográficos</b>	<b>Distrofia miotónica de Steinert (DM1)</b>	<b>Pérdida concéntrica de campo visual</b>
--------------------------------------	--	--

Pubmed/MEDLINE	8 artículos	5 artículos	3 Retinosis pigmentaria
			2 Glaucoma
Google académico	4 artículos	5 artículos	2 Retinosis pigmentaria
			1 Pupila de Argyll-Robertson
			1 Papiledema
			1 Ptosis
Elsevier	1 artículo	0 artículos	
Google	Evaluación de la calidad científica de los artículos		

**Tabla 8.** Bases de datos bibliográficos para la búsqueda de artículos.

### 8.2.1. FÓRMULAS DE BÚSQUEDA

De esta forma se obtuvo la siguiente ecuación de búsqueda para la base de datos de Pubmed/MEDLINE: (myotonic dystrophy type 1[Title/Abstract]) OR (steinert's disease[Title/Abstract] AND retinitis pigmentosa[All Fields])

Para la base de datos de google académico se usó como ecuación de búsqueda: “myotonic dystrophy type 1”

### 8.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se trata de una revisión bibliográfica a propósito de un caso para el que queremos revisar la Distrofia Miotónica Tipo I o Enfermedad de Steinert, enfatizando la posible causa de pérdida de campo visual periférica. Para esto se seleccionaron aquellas publicaciones que cumplieran los siguientes criterios de inclusión:

- Artículos de tipo revisión sistémica, meta-análisis, estudios retrospectivos, ensayos clínicos o estudios de casos y controles en los que se describen al menos 1 caso clínico diagnosticado de Distrofia Miotónica Tipo I.

- Artículos científicos de revisiones bibliográficas donde aparezca información general de la Enfermedad de Steinert: epidemiología, etiología, clínica, diagnóstico, tratamiento, pronóstico y consejo genético.
- Artículos publicados en revistas de impacto o aquellos que tengan relevancia para nuestro trabajo independientemente de si la revista ha sido calificada con un alto factor de impacto.
- Artículos que describen pacientes diagnosticados de Enfermedad de Steinert centrándose en su sintomatología oftalmológica.

#### 8.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Estudios muy antiguos sin relevancia actualmente.
- Estudios con errores metodológicos.
- Artículos de revisión sistémica, ensayos clínicos o estudios de casos que no incluyan casos de pacientes con Distrofia Miotónica Tipo 1.
- No fueron criterios de exclusión artículos con pacientes en edades extremas, ni el sexo, ni la raza.

#### 8.5. SELECCIÓN DE ARTÍCULOS

Para la recopilación de artículos se diseñaron 4 estrategias de búsqueda:

- La primera para encontrar características generales de la Enfermedad de Steinert (definición, etiología y fisiopatología, clínica) con el objetivo de trazar la columna vertebral del trabajo y tener una visión global.
- La segunda, fue buscar las principales patologías que producen déficits de campo visual periférico y buscar relaciones y diferencias con la clínica oftalmológica y neurológica que acontece en la DM1.

- La tercera, intentar buscar una posible relación entre la enfermedad de Steinert y la retinosis pigmentaria, ya que algunos pacientes con enfermedad de Steinert también padecen retinosis pigmentaria.
- Y la cuarta o última búsqueda fue dirigida al diagnóstico de la enfermedad de Steinert, su manejo post-diagnóstico y los posibles tratamientos.

Para determinar qué artículos seleccionar o no, nos basamos en primer lugar, en la lectura del título y resumen. En segundo lugar, nos fijamos en si reunían la información necesaria para nuestro trabajo, y, por último, comprobamos que cumplieran los criterios de inclusión/exclusión que se han propuesto. Si sumamos los artículos que hemos seleccionado en las diferentes bases de datos nos da un total de 23. Además, se buscó la guía de evidencia de artículos. Por lo que el número final de artículos seleccionados es de 24.

## 8.6. EVALUACIÓN DE LA CALIDAD CIENTÍFICA DE LOS ARTÍCULOS

Para evaluar la calidad científica de los artículos utilizados, se ha elegido el uso de la escala de evidencia del CEBM (Center of Evidence-Based Medicine of Oxford), debido a que es una escala completa y fácil de entender.

**Tabla 9.** Niveles de evidencia CEBM, para calificar los artículos en función de su calidad científica. (14)

Nivel de Evidencia	Tipos de Estudio
1a	Revisión sistémica de ensayos clínicos aleatorizados (con homogeneidad*).
1b	Ensayos clínicos aleatorizados individuales (con intervalo de confianza estrecho).
1c	Práctica clínica: “todos o ninguno”. (1)
2a	Revisión sistemática de estudios de cohortes (con homogeneidad*)
2b	Estudios de cohortes individuales o ensayos clínicos de baja calidad. (2)

2c	“Outcomes Research” (3), estudios ecológicos.
3a	Revisión sistemática de estudios de casos y controles (con homogeneidad*).
3b	Estudios de casos y controles.
4	Series de casos, y estudios de cohortes o de casos y controles de baja calidad (4).
5	Opinión de expertos sin valoración crítica explícita, o basados en la fisiología, “bench research or first principles” (5).

**Tabla 10.** Niveles de evidencia CEBM, para calificar los artículos en función de su calidad científica. (14)

\* “Con homogeneidad” hace referencia a una revisión sistemática que está libre de variaciones preocupantes (heterogeneidad) en las direcciones y grados de los resultados entre los estudios individuales.

(1) Cuando los pacientes mueren antes de que un tratamiento esté disponible y con él algunos pacientes sobrevivirían, o bien cuando algunos pacientes mueren antes de su disponibilidad, y con él no moriría ninguno.

(2) Por ejemplo, cuando el seguimiento es inferior al 80%.

(3) Outcomes Research se refiere a estudios de cohortes de pacientes con el mismo diagnóstico en los que se relacionan los eventos que suceden con las medidas terapéuticas que reciben.

(4) Estudios de cohortes sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y resultados (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente las variables de confusión conocidas y/o sin un seguimiento completo y suficientemente prolongado. Estudio de casos y controles de baja calidad: sin clara definición de los grupos comparados y/o sin medición objetiva de las exposiciones y resultados (preferentemente ciega) y/o sin identificar o controlar adecuadamente variables de confusión conocidas.

(5) “First principles” se refiere a la práctica clínica basada en principios fisiopatológicos.



**Tabla 11.** Grados de recomendación y su interpretación según el nivel de evidencia. (14)

<b>Grados de Recomendación</b>	<b>Nivel de Evidencia</b>
A (extremadamente recomendables)	Estudios de nivel 1 consistentes
B (Recomendación favorable)	Estudios de nivel 2-3 consistentes, o extrapolación de estudios de nivel 1.
C (Recomendación favorable pero no concluyente)	Estudios de nivel 4 o extrapolación de estudios de nivel 2-3.
D (No se recomienda, pero no se desaprueba)	Estudios de nivel 5 o estudios no concluyentes de cualquier nivel.

## 9. RESULTADOS

### 9.1. DESCRIPCIÓN DEL CASO CLÍNICO

En este apartado, se expone el caso clínico sobre el que se basa el trabajo y en el siguiente lo contrastaremos con artículos extraídos de la bibliografía.

#### 9.1.1. ENFERMEDAD ACTUAL

Acude a consulta de oftalmología el 3 de junio de 2015 una mujer de 64 años de edad por notar pérdida periférica de visión en ambos ojos.

La paciente nos comenta que hace más de 12 años la intervinieron de cataratas (pseudofaquia) en AO. Tras esta intervención, la paciente ha sido tratada varias veces con laser yag por pérdida de agudeza visual causada por fibrosis capsular, sin notar una notable mejoría. Además, nos comenta que ha ido perdiendo progresivamente campo visual periférico, pues como he señalado anteriormente, no mejoraba con las intervenciones de laser yag.

Se le remitió al neurólogo para realizarle un estudio neurológico, para descartar que la causa de pérdida de campo visual concéntrica sea central (SNC).

#### 9.1.2. ANTECEDENTES DE INTERÉS

En cuanto a antecedentes personales de interés, nuestra paciente está diagnosticada de Distrofia miotónica de Steinert. Seguramente, a causa de esta patología nuestra paciente lleva desde 2017 un marcapasos por disfunción del ritmo sinusal, y a nivel respiratorio, necesita VMNI. Igualmente, presenta disminución concéntrica de campo visual bilateral sin causa justificada siendo la más probable una retinopatía relacionada con la DM1. También, es seguida por reumatología por presentar déficit de vitamina D, osteopenia y marcadores anticuerpos antinucleares (ANA) positivos.

Nuestra paciente presenta alergia medicamentosa a adolonta, principio activo tramadol.

Además, padeció tuberculosis en la juventud.

No presenta HTA ni DM.

### 9.1.3. EXPLORACIÓN FÍSICA NEUROOFTALMOLÓGICA

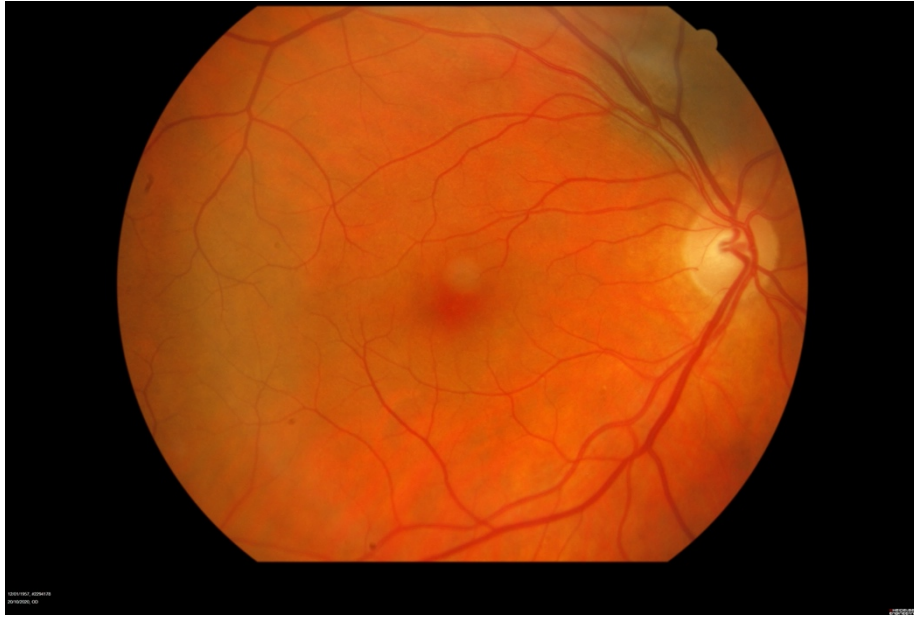
La revisión oftalmológica, utilizando una escala visual de optotipos como es la de Snellen, nos revela disminución de la agudeza visual (AV) en ambos ojos (AO). Se objetivó que la agudeza visual de cerca con sus gafas de lectura sin corrección del ojo derecho (OD) era de 0,6 y del ojo izquierdo (OI) era de 0,6. Por otro lado, con corrección con estenopeico su agudeza visual mejoraba, en el ojo derecho (OD) era de 0,8 y en el ojo izquierdo (OI) era de 0,8. Se concluyó que la refracción actual de nuestra paciente era de -0,25 en ojo derecho (OD) y +1,25 en ojo izquierdo (OI), también presentaba astigmatismo -1; 179 en ojo derecho (OD) y -2,25; 174 en ojo izquierdo (OI).

Se le realiza una exploración de los reflejos pupilares, ambas pupilas en ambiente luminoso se encuentran isocóricas 2mm, y en ambiente oscuro 2,5mm, concluimos que reaccionan pobremente a la luz.

Hacemos revisión de su ptosis palpebral, encontrando una ptosis de 4mm en OD y de 2-3mm en OI, severa-moderada en OD y moderada-mínima en OI respectivamente. Se estudia la hendidura palpebral, que en el OD es de 6mm ocluyendo 1mm del borde superior pupilar, y en el OI es de 8mm. También se analizó la función del elevador del párpado superior que en el OD era de 10mm, 4mm menos que en el OI que era de 14mm. Además, nuestra paciente en 2016 presentaba buen signo de Charles-Bell, este signo lo podemos encontrar abolido en las miopatías o neuropatías graves.

En cuanto a la presión intraocular (PIO), se mantenía en los rangos de normalidad presentando 14mmHg en el ojo derecho (OD) y 16mmHg en el ojo izquierdo (OI)

Un estudio del fondo de ojo (FO) o retinografía realizado en 2017 evidenció un nevus en OD. Se realiza seguimiento, y en la retinografía realizada en 2020 se observa un nevus en AO, en el OD en la parte temporo-nasal superior y en el OI en la arcada temporal.



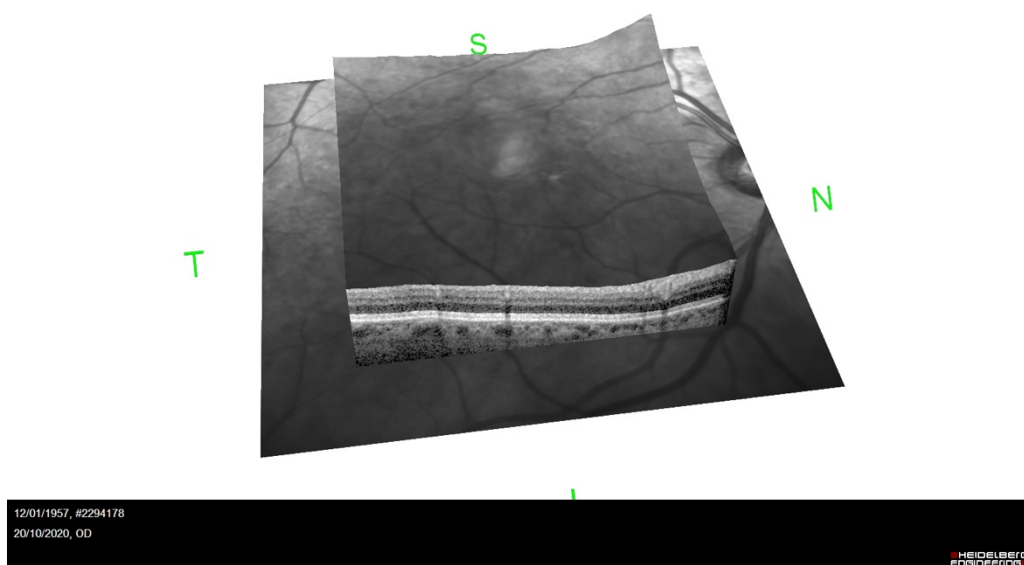
**Ilustración 1.** Fondo de ojo o retinografía OD: se observa nevus temporo-nasal superior, además de evidenciarse zonas con marcada palidez en la zona periférica de la retina.



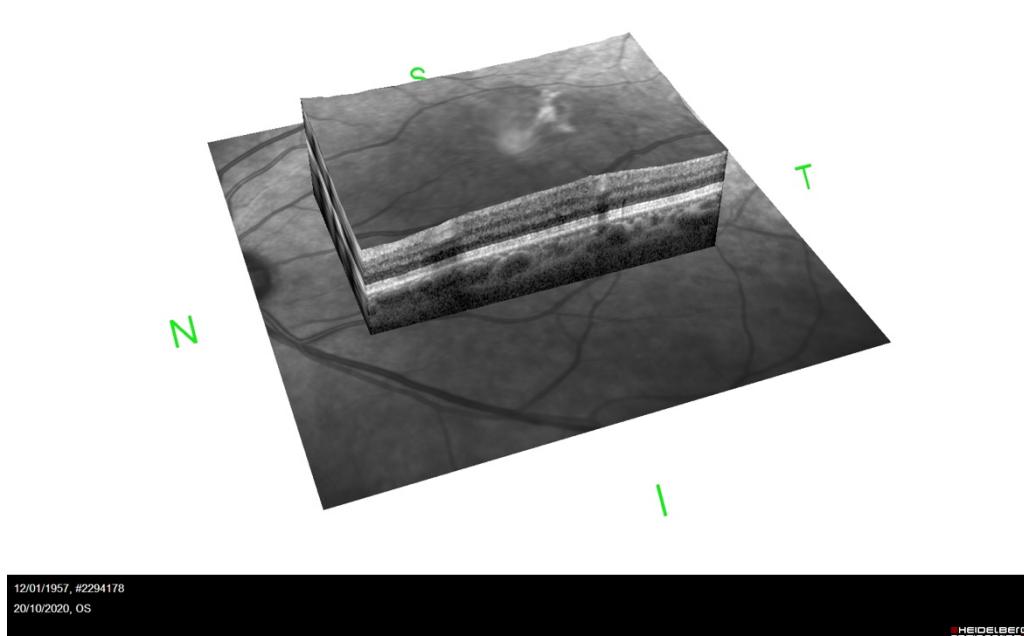
**Ilustración 2.** Fondo de ojo o retinografía OI: se observa nevus temporal, además de evidenciarse zonas con marcada palidez en la zona periférica de la retina.

La OCT macular y papilar se encuentra dentro de la normalidad actualmente. Aunque anteriormente, en 2015 en la OCT macular se observó una gran drusa yuxtamacular en OI.

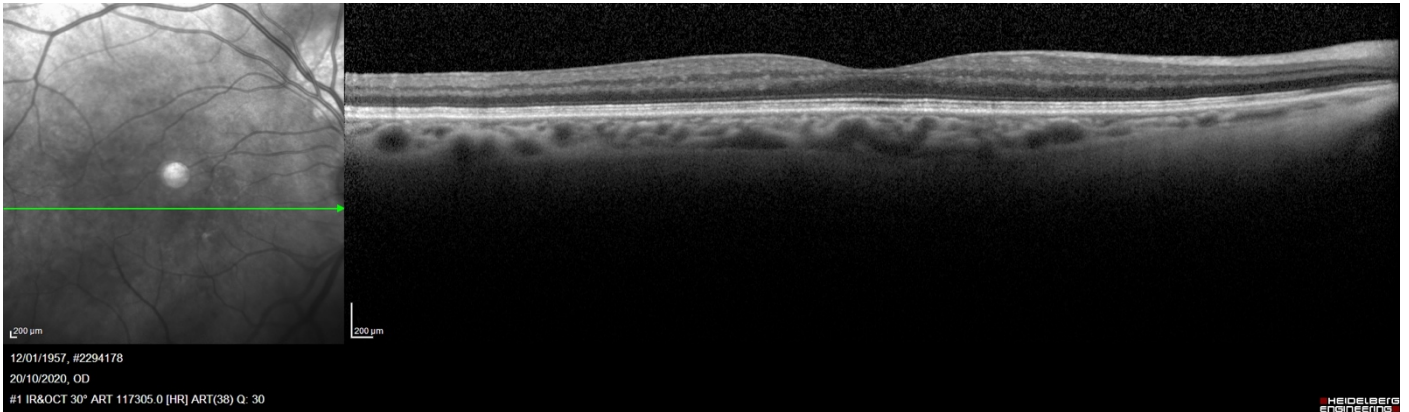
Se siguió su evolución, en 2016 continuaba estable, en 2017 en la OCT macular se observó una cicatriz paramacular en la misma localización de la drusa observada en 2015.



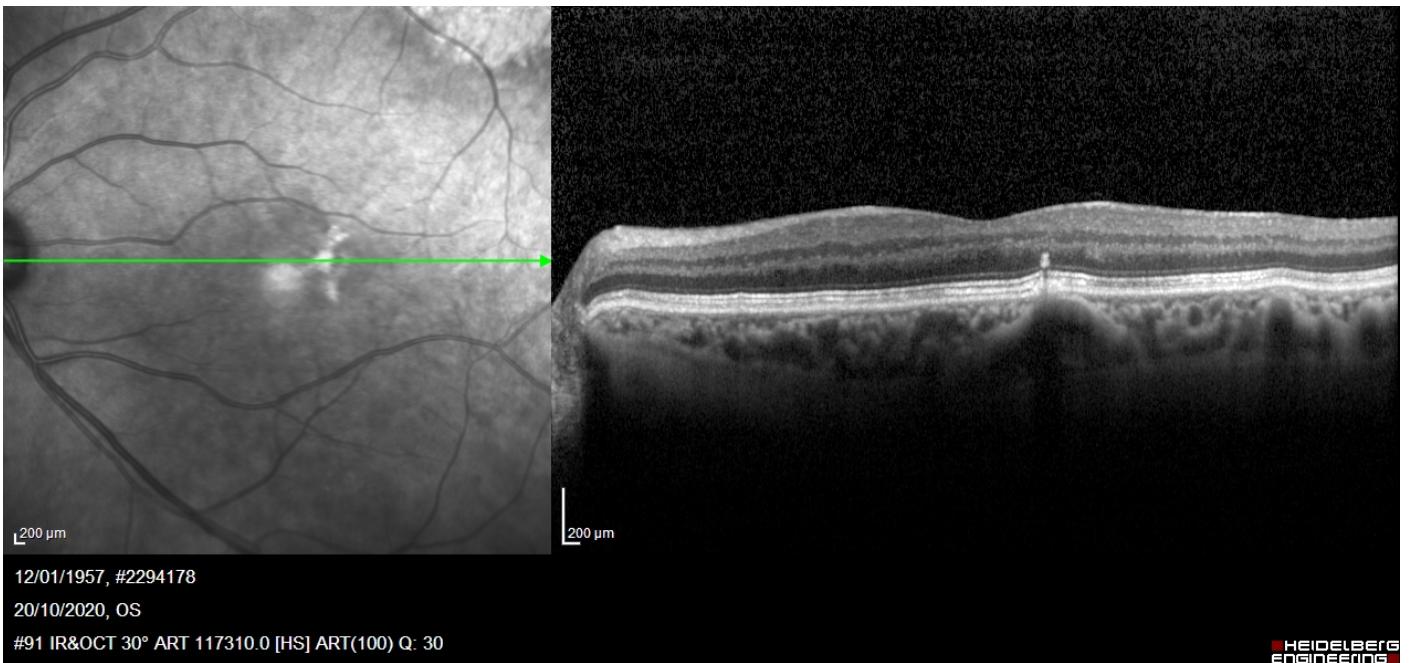
**Ilustración 3.** OCT macular 3D OD sin alteraciones.



**Ilustración 4.** OCT macular 3D OI sin alteraciones.



**Ilustración 5.** OCT macular OD sin alteraciones.



**Ilustración 6.** OCT macular OS, se aprecia una alteración, que probablemente se trate de un artefacto a nivel macular.

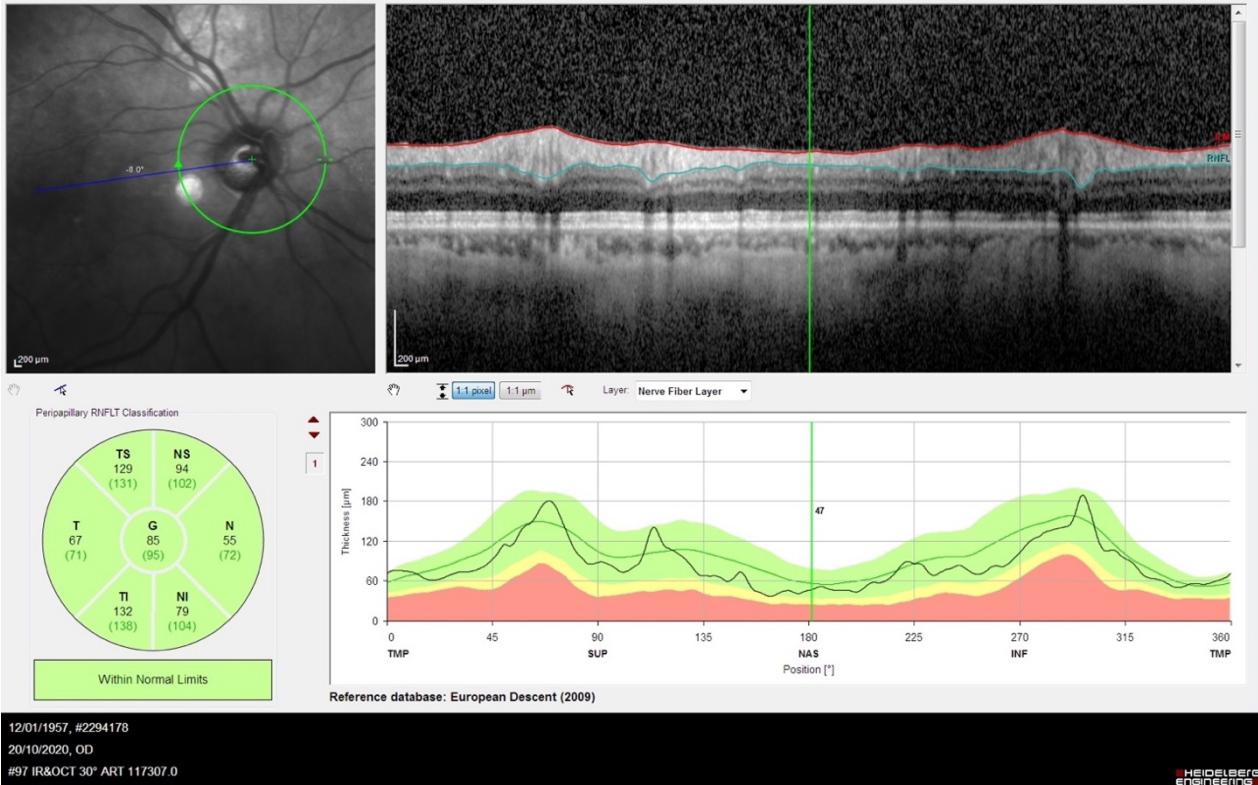


Ilustración 7. OCT papilar OD sin alteraciones.

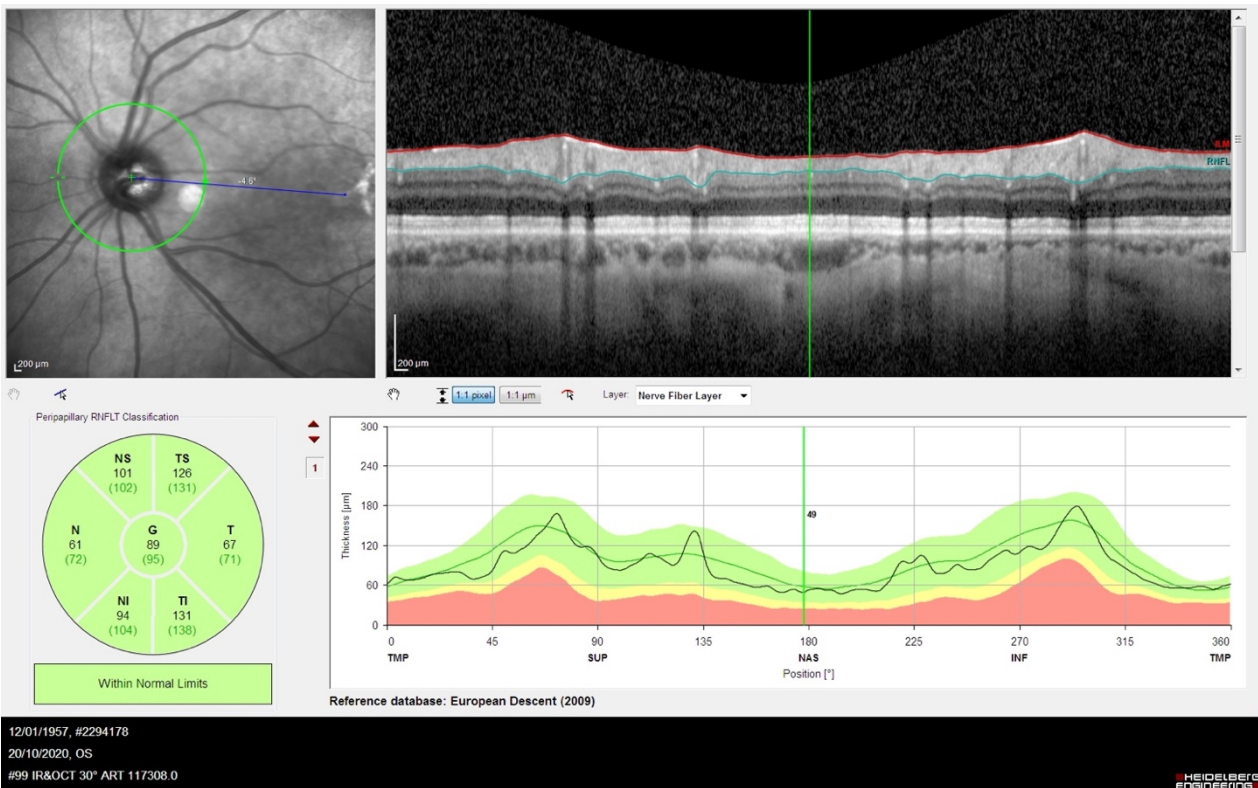
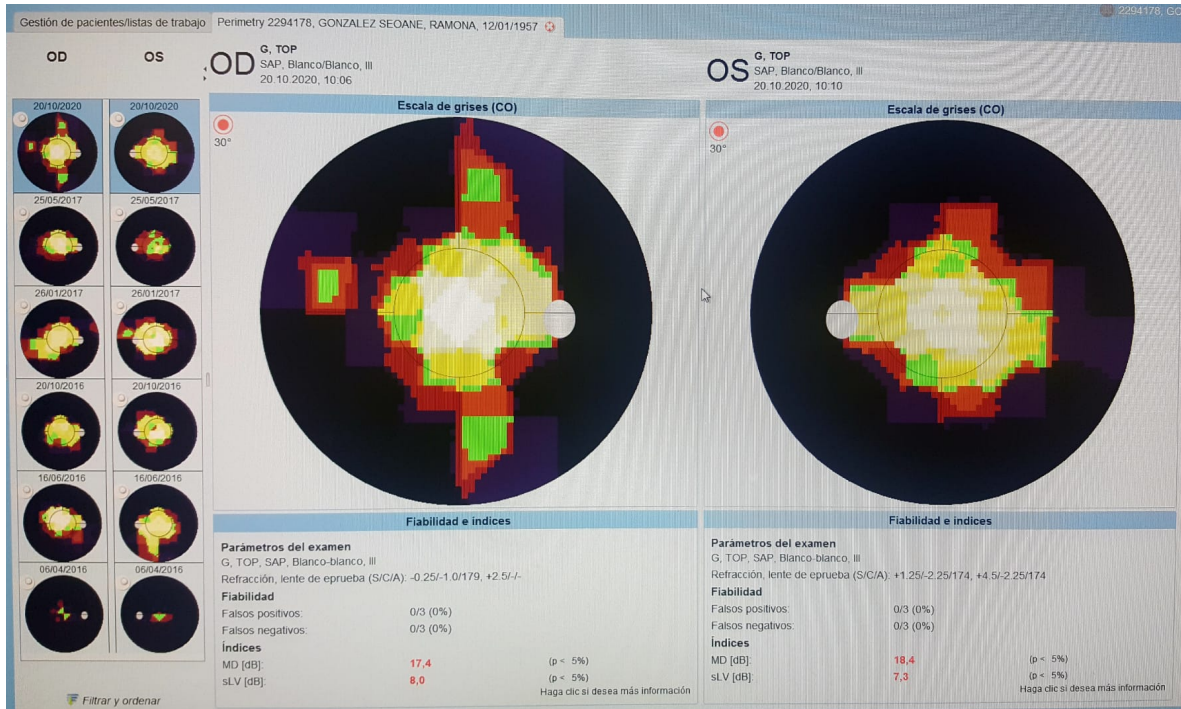


Ilustración 8. OCT papilar OI sin alteraciones.

En la campimetría o perimetría realizada a nuestra paciente en 2020 se objetivó pérdida circunferencial del campo visual (CV), sin embargo, no se observa retinosis pigmentaria en la retinografía que explicaría este fenómeno de pérdida de campo visual concéntrico.



**Ilustración 9.** Campimetría o perimetría: Pérdida concéntrica de campo visual.

El electroretinograma (ERG) bilateral con latencia y amplitud de las diferentes ondas en límites de la normalidad con los diferentes estímulos realizados, resultó sin hallazgos patológicos.

Los potenciales evocados visuales (PEV-P) con dámetro reversible, se observaron alterados con latencia del componente P100 bilateral retrasada, sin asimetría significativa. Sin cambios significativos respecto al estudio previo.

#### 9.1.4. EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

##### **Hemograma:**

Hemáties:  $5,54 \times 10^9 / S / 12 / L$  (4,00-5,20)

Hematocrito: 47,5% (36,0-46,0)

Ancho distribución eritrocitos: 17,0% (11,5-14,5)

Velocidad de sedimentación globular: 48mm/h (1-30)

Fibrinógeno: 580mg/dl (200-500)

Glucosa: 110mg/dl (74-109)

Filtrado glomerular e. (CKD-EPI): 87,47ml/min/1,73m<sup>2</sup> (90,00-100000,00)

Calcio total: 10,3mg/dl (8,8-10,2)

Ac. Antinucleares (ANA) (IFI): Positivo A Título 1/640

Complemento C4: 45,7mg/dl (16,00-38,00)

Se puede destacar de la analítica de nuestra paciente, valores aumentados de hematíes, hematocrito, ancho de distribución eritrocitario y velocidad de sedimentación globular.

El filtrado glomerular (FGe) se encuentra levemente disminuido (ERC G2: 60-89FGe), este valor es frecuente en personas mayores (>60 años). No es indicativo de enfermedad renal crónica (ERC) si no existe lesión renal, reflejada por hematuria o albuminuria elevada; por tanto, el FGe debe valorarse siempre junto al contexto clínico.

Se pidieron hormonas, anticuerpos y proteínas específicas como: PTH, vitamina D, anticuerpos antinucleares (ANA), anticuerpos anti-dsDNA, complemento C3, complemento C4 y telopéptidos carboxiterminal colágeno I ( $\beta$ -CTX). Todo se encontraba en los rangos de normalidad, exceptuando los anticuerpos antinucleares (ANA) que resultaron positivos y el complemento C4 que estaba elevado.

**RNM craneal:** en el estudio de imagen se observan discretos cambios involutivos en parénquima encefálico con atrofia global y signos de isquemia crónica de la sustancia blanca, sin encontrar ninguna lesión específica a nivel del lóbulo occipital. Encontramos discreta alteración de señal de la sustancia blanca yuxtaventricular, hiperintensa en secuencias DP, T2 y FLAIR, de distribución bilateral y simétrica, y en forma de pequeñas imágenes aisladas en sustancia blanca de corona radiada y centros semiovais. Además, el sistema ventricular se encuentra discreto y globalmente aumentado de tamaño en proporción con la dilatación

de surcos corticales. No se observa desplazamiento de las estructuras de la línea, resto de parénquima cerebral sin otros hallazgos patológicos.

**RNM orbitaria:** en el estudio de imagen no se observan hallazgos patológicos. No se aprecian alteraciones de los globos oculares, así como tampoco alteraciones de la grasa periorbitaria especialmente retrobulbar con una musculatura extrínseca ocular normal. La porción interna orbitaria de las glándulas lagrimales es normal. Los nervios ópticos son de trayecto y configuración normales. La región sellar y quiasma óptico tampoco presenta alteraciones. Los senos paranasales son visibles sin alteraciones significativas.

**Informe genético de la Distrofia Miotónica (DM1):** extracción de ADN de la paciente a partir de una muestra de sangre. Mostrando como resultado del análisis directo del gen un alelo normal de 12 repeticiones y un alelo expandido de >150 repeticiones con patrón de expansión por la técnica TP-PCR. Por tanto, podemos afirmar que nuestra paciente está afectada de DM1. Debido a la naturaleza autosómica dominante de esta enfermedad, el riesgo de transmitir esta mutación a la descendencia es del 50% en cada gestación.

**Densitometría (DSMO):** comparando las densitometrías de 2018 y 2020 podemos concluir que la medida en la cadera y cuello femoral continua estable (cadera: -1,1DS y cuello femoral: -1,6DS), es decir, nuestra paciente presenta densidad ósea baja pero no es diagnóstico de osteoporosis, sin embargo, en la columna vertebral hay una disminución del riesgo de osteoporosis, es decir de -2,3DS observados en 2018, en 2020 presenta -1,7, por lo que el riesgo de diagnosticar osteoporosis ha disminuido.

**Ecocardiografía doppler transtorácica:** se observa el ventrículo izquierdo (VI) no dilatado con ligera hipertrofia y con función sistólica y diastólica global normal; aurícula izquierda (AI) no dilatada; válvula mitral ligeramente fibrosada con insuficiencia trivial; válvula aórtica y raíz aórtica normales; ventrículo derecho (VD) no dilatado, hipertrófico (8mm), con función sistólica conservada, además, observamos que el cable del marcapasos se encuentra dentro de las cavidades; válvula tricúspide normo-funcionante; vena cava inferior no dilatada y el tiempo de aceleración pulmonar es normal. No se observa derrame pericárdico ni grasa epicárdica.

#### 9.1.5. DIAGNÓSTICO

Nuestra paciente está actualmente diagnosticada de una enfermedad crónica como es Distrofia Miotónica de Steinert (DM1), presentando por esta patología diferentes alteraciones sistémicas a nivel cardíaco, respiratorio, cerebral y oftalmológico.

A nivel oftalmológico esta paciente presenta hipermetropía en OI, miopía en OD y astigmatismo en AO que corrige con gafas, también presenta alteración de los reflejos pupilares observados como débiles o pobres; se observa en la retinografía nevus en ambos ojos (AO) y en la OCT una drusa yuxtamacular en OI, ahora inexistente. Además, la paciente presenta ptosis palpebral en ambos ojos (AO), típica de la DM1, siendo más severa y llegando a molestar a la paciente en el ojo derecho (OD). En la campimetría realizada a la paciente diagnosticamos pérdida concéntrica del campo visual (CV), pero no se observa una alteración definitiva de retinosis pigmentaria en la retinografía, que también pueden padecer algunos pacientes con enfermedad de Steinert.

Además, nuestra paciente presenta déficit de vitamina D y osteopenia, que debe ser vigilada por riesgo de evolución a osteoporosis.

#### 9.1.6. TRATAMIENTO INICIAL

Se recomendó hacer ejercicio suave de forma regular, el permitido por su enfermedad neuromuscular.

Debido a la enfermedad de Steinert nuestra paciente, desde 2017 lleva marcapasos por disfunción sinusal y también tiene pautada la ventilación mecánica no invasiva.

Por la osteopenia que sufre nuestra paciente y la hipovitaminosis D tiene pautado Fosavance (alendronato + vit D3) 5600 1 comprimido semanal desde abril de 2019 y Videsil (Vit D3) 25000 UI.

Para su pérdida de campo visual periférico no se ha pautado nada porque se desconoce la causa de esta pérdida de campo visual. Sin embargo, nuestra paciente tiene gafas con las que

mejora su hipermetropía en OI, miopía en OD y astigmatismo en AO. Tampoco se le ha tratado de la ptosis palpebral, ya que con el tiempo se agravará y se le acabará interviniendo quirúrgicamente.

#### 9.1.7. SEGUIMIENTO Y EVOLUCIÓN

Remitida de neurología para valorar seguimiento de ptosis derecha que ocluye parcialmente la pupila, y recomienda revisar graduación de sus gafas de lectura dado que mejora con estenopeico.

## 10. DISCUSIÓN

Contrastaremos nuestro caso con artículos que traten enfermedades que producen pérdida concéntrica del campo visual, es decir, haremos un diagnóstico diferencial para dilucidar la posible causa de pérdida concéntrica de campo visual de nuestra paciente.

La que con mayor probabilidad es la posible patología subyacente causante de esta pérdida concéntrica de campo visual de nuestra paciente es la **retinosis o retinitis pigmentaria (RP)**. La RP engloba un conjunto de distrofias hereditarias de la retina (IRD o DHR), caracterizadas por la degeneración progresiva de los fotorreceptores de bastones, seguida de la degeneración de los fotorreceptores de conos, y la degeneración del epitelio pigmentario de la retina (EPR), esto conduce a la tríada clínica clásica de esta patología. La RP se suele manifestar en la adolescencia, cuando se manifiesta en edades más tardías debe considerarse la posibilidad de pseudoretinitis. (15)

Presenta una amplia heterogeneidad tanto en los hallazgos clínicos como en la patogénesis, debido a la enorme cantidad de genes asociados a la RP. El primer gen implicado en la RP autosómica dominante fue el gen de la rodopsina (RHO), a partir de este, se han descrito multitud de genes, cada uno de ellos corresponde a un subtipo de RP. (15)

La tríada clínica típica de la RP consiste en la afectación de ambos ojos con: (23)

1. Nictalopía (ceguera o reducción de la visión nocturna), suele ser el síntoma inicial usualmente durante la adolescencia. Un umbral anormal de adaptación a la oscuridad es una característica distintiva de la RP, el umbral suele aumentar debido a la disminución de la sensibilidad de los bastones y a su recuperación prolongada. (15)
2. Pérdida progresiva en patrón concéntrico del campo visual (visión en túnel), lo que principalmente refleja la disfunción de los fotorreceptores de los bastones; la pérdida central de la visión es más tardía, producida por la disfunción de los conos. (15)

Esta pérdida progresiva del campo visual tiene una alta simetría bilateral, y suele comenzar con escotomas aislados en las zonas medio-periféricas, que gradualmente se unen para formar un escotoma anular parcial o completo. Este escotoma anular se extiende tanto hacia el exterior, como hacia el interior, pero más lentamente. Me gustaría destacar que también se han descrito otros patrones de progresión del campo visual, como la pérdida concéntrica del campo visual sin un escotoma anular precedente y la

pérdida del campo visual que progresa de la retina superior a la inferior en un patrón arqueado. (15)

3. Anomalías del fondo de ojo, los signos distintivos de la RP suelen incluir pigmentación de espículas óseas predominantemente en la periferia y/o en la periferia media, atenuación de los vasos retinianos y palidez cerosa de la cabeza del nervio óptico. (15)

Se debe tener en cuenta que, en las primeras fases de la RP, el examen del fondo de ojo puede parecer normal, los depósitos de pigmento en forma de espícula ósea están ausentes o son escasos, la atenuación vascular es mínima y el disco óptico tiene un aspecto normal. Además, no todos los pacientes con RP desarrollan las típicas espículas óseas; algunos desarrollan una pigmentación parecida al polvo, y otros desarrollan una hiperpigmentación numular. (15)

Al contrario que en las pruebas de ERG y OCT realizadas en nuestra paciente que no muestran alteraciones, en los pacientes con RP si que se encuentran alteradas. En la ERG podemos observar que la función de los fotorreceptores está notablemente reducida o incluso ausente sobre todo en los fotorreceptores de los bastones al inicio de la enfermedad. Además, la OCT muestran una pérdida progresiva de las capas externas de la retina. (15)

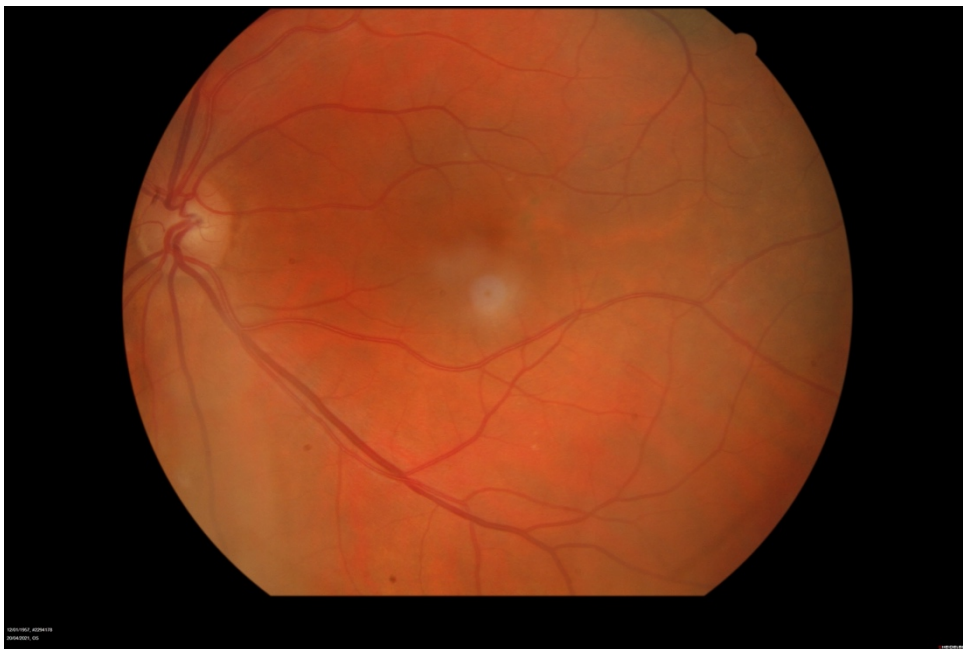
Me gustaría destacar, que se pueden encontrar pacientes con anomalías pigmentarias, como las que menciono a continuación:

- Pigmentación periférica de la retina, además de las clásicas espículas óseas en la periferia media retiniana, también se pueden observar grumos redondos de pigmentos en pacientes con mutaciones en el gen ARHGEF18, GNAT1, NR2E3 o NRL; o pigmentos en la periferia más externa de la retina asociada a BEST1; o ausencia de pigmentación paraarteriolar en pacientes con mutaciones en el gen CRB1, PRPF31 o RDH12. (15)
- Ausencia o escasez de hiperpigmentación, es la conocida como *retinosis pigmentaria sine pigmento*, aunque también se puede relacionar este hallazgo con el hecho de que la pigmentación puede estar ausente en las etapas iniciales. La ausencia de pigmento en RP avanzada se ha observado en pacientes con mutaciones en los genes RLBP1, RP1, RPGRIP1, USH2A. Por tanto, la ausencia de pigmentación no debe usarse para excluir

el diagnóstico de RP. Los cambios pigmentarios mínimos también se han asociado con mutaciones en los genes BBS. (15)

Además, se han diagnosticado formas localizadas de RP, entre las que destaco:

- RP sectorial, aunque se considera una distrofia fotorreceptora generalizada, en algunos pacientes se limita a una región específica de la retina. (15)
- RP pericentral, se describe como alteraciones pigmentarias y atrofia coriorretiniana anular que se extiende desde el disco óptico adyacente a la arcada vascular y tiende a prescindir de la periferia lejana. (15)
- Retinitis punctata albescens, pacientes que presentan depósitos puntiformes blancos con distribución difusa por toda la retina y que suelen disminuir en número antes de la aparición de la atrofia. Puede estar causada por mutaciones en los genes LRAT, PRPH2, RHO, o RLBP1. (15)



**Ilustración 10.** Fondo de ojo o retinografía OI: se observa una papila óptica normal, sin embargo, los vasos retinianos parecen más finos que en una retina sana, además se puede observar una palidez retiniana periférica.

La mayoría de casos no son sindrómicos, sin embargo, existe entre un 20 y un 30% de los pacientes con RP que presentan una forma sindrómica. (15) Por tanto, la RP puede formar parte de diversos síndromes con manifestaciones sistémicas:

- Síndrome de Usher, es la ciliopatía más común, estos pacientes presentan un grado variable de pérdida auditiva neurosensorial junto con retinosis pigmentaria.
- Síndrome de Bardet-Biedl, nos encontramos pacientes con obesidad, polidactilia postaxial, hipogonadismo, disfunción renal, deterioro cognitivo y retinosis pigmentaria. Este síndrome está producido por mutaciones en las subunidades del BBSoma, estas mutaciones pueden producir RP sindrómica o no sindrómica, dependiendo de la subunidad afectada.
- Enfermedad de Refsum, se trata de un trastorno metabólico por alteración del ácido fitámico, en estos pacientes observamos ictiosis, anosmia, anemia y retinosis pigmentaria.
- Síndrome de Kearns-Sayre, es un trastorno mitocondrial, que produce ptosis, apraxia muscular, disfunción cardíaca y retinosis pigmentaria.
- Síndrome de Alström, encontramos pacientes con diabetes mellitus, retinosis pigmentaria, hipoacusia, obesidad, alteraciones cardíacas, disfunción renal y hepática.
- Síndrome de Alagille, se describe colelitiasis, afectación cardíaca y retinosis pigmentaria.
- Síndrome de Senior Loken, en el cual podemos hallar alteraciones renales (nefronoptosis) junto con retinosis pigmentaria.
- Síndrome de BassenKornzweig, se trata de una patología en la que el paciente no crea lipoproteínas siendo incapaz de absorber apropiadamente las grasas, en estos pacientes encontramos sintomatología multisistémica, entre la que destaco la RP. (16)
- Síndrome de Hurler, es una mucopolisacaridosis tipo I. Algunas de sus características son facies de gárgola, opacidad corneal temprana, ptosis, atrofia óptica, ERG anormal asociado a retinopatía pigmentaria y/o papiledema, retraso mental, enanismo, anomalías esqueléticas, hepatoesplenomegalia, sordera. (17)

Al igual que puede formar parte de los anteriores síndromes con afectación a diversos órganos o sistemas, también se han descrito pacientes diagnosticados con distrofia miotónica de Steinert y que presentan RP. Uno de los artículos que he encontrado que menciona ambas patologías relacionándolas, es una revisión de caso clínico realizada por la Dra. Luz María

García-Garduño et al., cita que la RP puede estar relacionada con la DM1. (16) Otro artículo que sugiere una posible relación entre ambas patologías describe el examen oftalmológico con ERG de 11 pacientes diagnosticados de DM1, esta investigación mostró que estos pacientes podían padecer el síndrome de disfunción de Rod, es decir, se observó una amplitud de onda b disminuida en condiciones fotópicas y escotópicas, y un tiempo implícito escotópico retrasado, este fenómeno es un tipo de anomalía en el ERG en pacientes con RP autosómica dominante. (18) Además, el artículo “Cambios electroretinográficos y electroencefalográficos en la DM1” coincide con el artículo anteriormente mencionado, en que posiblemente sí que exista una relación entre la RP y la enfermedad de Steinert. Franceschetti, François y Babel y Begaux y Decock piensan que ambas enfermedades son producidas por un mismo gen poligenético, además sugieren una posible relación entre las alteraciones coriorretinianas de la DM1 y las encontradas en la RP. Burian y Charlotte Burns informaron de alteraciones del ERG y de curvas de adaptación a la oscuridad alteradas en 24 pacientes con distrofia miotónica. Las modificaciones del ERG registradas en la RP son similares a las encontradas por Burian y Burns en pacientes con enfermedad de Steinert. En los 7 pacientes con DM1 de este estudio se realizaron, ERG que reveló un registro aplanado con una alteración predominantemente de la onda b, lo que sugiere una alteración de los fotorreceptores de los bastones, como ocurría en el estudio anterior; y EEG, en el que se describió unos registros alterados sugestivos de daño encefálico difuso, similares a los encontrados en la RP. (19)

La **pupila de Argyll Robertson**, junto con la pupila de Adie, o defecto en el **reflejo** pupilar con disociación **luz acomodación** observado en la sífilis es otra posible patología que puede padecer nuestra paciente y que podría ocasionar defectos en la agudeza visual. Algunos pacientes con Distrofia Miotónica de Steinert pueden presentar pupilas mióticas, rígidas, que reaccionan con lentitud a la luz, pero mantienen el reflejo acomodación pupilar, estas características son similares a las descritas en los pacientes con pupila de Argyll-Robertson (20). La etiología más probable de estas pupilas características es un defecto en el cerebro medio como ocurre en la neurosífilis. Nuestra paciente presenta este defecto visual, ya que al realizarle las pruebas para observar el reflejo fotomotor, este responde pobremente a la luz. Ciertamente es que con esta alteración del reflejo pupilar se pierde agudeza visual pero no se pierde solo concéntricamente, es decir, nuestra paciente tiene una pérdida de campo visual

constante no solo cuando cambia su visión de un sitio con luz a un sitio oscuro, por tanto, también podríamos descartar esta alteración como la etiología principal de la pérdida de campo visual periférico de nuestra paciente.

El **glaucoma en estadio avanzado** también puede producir, entre sus diferentes manifestaciones, pérdida concéntrica del campo visual. El glaucoma se trata de una patología oftalmológica que daña el nervio óptico, con diversas presentaciones, pero con una característica principal, el aumento de PIO, causado sobre todo por una inadecuada renovación del humor vítreo, aunque existen algunas excepciones de glaucomas normotensivos que podríamos tener en cuenta. Pero por las diferentes pruebas realizadas a la paciente, se podría descartar esta enfermedad porque nuestra paciente carece del principal síntoma que es la hipertensión ocular, y tampoco presenta daño en el nervio óptico. (21) Además, una de las principales características oftalmológicas de los pacientes con enfermedad de Steinert, es tener la tensión intraocular normal-baja. Ciertamente es que se han observado pacientes con enfermedad de Steinert y glaucoma, este aumento de la presión intraocular se produjo según los artículos tras una capsulotomía con láser yag. (22)

Otra posible causa a descartar de la posible pérdida concéntrica de campo visual de nuestra paciente es la **ptosis palpebral**, signo clínico muy frecuente en los pacientes con enfermedad de Steinert. Ciertamente es que nuestra paciente se queja de pérdida de campo visual por la ptosis palpebral que presenta en el ojo derecho (OD), pero no por la presentada en el ojo izquierdo. Sin embargo, nuestra paciente presenta pérdida de campo visual periférica en ambos ojos. Además, la pérdida de campo visual causada por la ptosis palpebral afecta al campo visual perteneciente a la parte superior del globo ocular, ya que la ptosis palpebral se define como una “posición anormalmente baja del párpado superior”, y no todo el campo visual periférico como le ocurre a nuestra paciente. (23)

Otra causa que explicase su pérdida de campo visual sería el **edema de papila o papiledema**, pero tal y como describen en algunos artículos, la principal característica del edema de papila es una presión intracraneal elevada por diferentes causas como tumores intracraneales, hemorragias subaracnoideas, hematoma subdural, inflamación intracraneal... Además, en los pacientes que padecen papiledema al realizarle un fondo de ojo o retinografía



se observan signos de inflamación del disco óptico y sus márgenes junto con congestión venosa y exudados duros en la retina, las hemorragias en astilla y los infartos. El fondo de ojo de nuestra paciente es completamente normal, además no presenta sintomatología de hipertensión intracraneal, por lo que también se puede descartar esta causa. (24)

### **Idiopática**

## 11. CONCLUSIONES

1. La distrofia miotónica de Steinert, es una patología multisistémica con afectación oftalmológica muy variada, cierto es que las afectaciones oftalmológicas más típicas son la ptosis, la catarata, y la hipotensión ocular. Pero también se han descrito casos con retinosis pigmentaria, con reflejo pupilar alterado, simulando la pupila de Argyll Robertson, entre otras alteraciones oftalmológicas.
2. La retinosis pigmentaria engloba un conjunto de distrofias hereditarias de la retina, clasificadas en subtipos, esto quiere decir que la RP presenta una gran variedad tanto clínica como en la patogénesis, lo que se produce por la enorme cantidad de mutaciones genéticas asociadas.
3. Se desconoce la patología exacta que causa esa pérdida concéntrica de campo visual en nuestra paciente. Este caso clínico sigue actualmente en estudio. Es difícil llegar a concluir cuál es la patología que provoca este déficit de campo visual, ya que como he mencionado anteriormente la DM1 puede afectar a nivel ocular de forma muy diversa; y la retinosis pigmentaria es una distrofia retiniana que engloba un conjunto de mutaciones genéticas muy variadas que sigue creciendo actualmente y que provocan tanto RP no sindrómica como RP sindrómica.
4. Por último, me gustaría señalar que la pérdida de campo visual periférico que acontece a nuestra paciente diagnosticada con distrofia miotónica de Steinert es muy similar a la que se presenta en la retinosis pigmentaria.

## 12. BIBLIOGRAFÍA

1. Omond KJ, Byard RW. Forensic Considerations in Cases of Myotonic Dystrophy at Autopsy. *J Forensic Sci.* noviembre de 2017;62(6):1496-9.
2. Gutiérrez Gutiérrez G, Díaz-Manera J, Almendrote M, Azriel S, Eulalio Bárcena J, Cabezudo García P, et al. Guía clínica para el diagnóstico y seguimiento de la distrofia miotónica tipo 1, DM1 o enfermedad de Steinert. *Neurología.* 1 de abril de 2020;35(3):185-206.
3. Bouhour F, Bost M, Vial C. [Steinert disease]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. junio de 2007;36(6 Pt 2):965-71.
4. Bird TD. Myotonic Dystrophy Type 1. En: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., editores. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [citado 20 de abril de 2021]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/>
5. Steinberg H, Wagner A. [Hans Steinert: 100 years of myotonic dystrophy]. *Nervenarzt.* agosto de 2008;79(8):961-2, 965-70.
6. Mah JK, Korngut L, Fiest KM, Dykeman J, Day LJ, Pringsheim T, et al. A Systematic Review and Meta-analysis on the Epidemiology of the Muscular Dystrophies. *Can J Neurol Sci J Can Sci Neurol.* enero de 2016;43(1):163-77.
7. Pascual-Gilabert M, López-Castel A, Artero R. Myotonic dystrophy type 1 drug development: A pipeline toward the market. *Drug Discov Today* [Internet]. 31 de marzo de 2021 [citado 20 de abril de 2021]; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1359644621001604>
8. Chakraborty S, Vatta M, Bachinski LL, Krahe R, Dlouhy S, Bai S. Molecular Diagnosis of Myotonic Dystrophy. *Curr Protoc Hum Genet.* 11 de octubre de

2016;91:9.29.1-9.29.19.

9. Johnson NE, Butterfield RJ, Mayne K, Newcomb T, Imburgia C, Dunn D, et al. Population-Based Prevalence of Myotonic Dystrophy Type 1 Using Genetic Analysis of Statewide Blood Screening Program. *Neurology*. 16 de febrero de 2021;96(7):e1045-53.
10. Santoro M, Masciullo M, Silvestri G, Novelli G, Botta A. Myotonic dystrophy type 1: role of CCG, CTC and CGG interruptions within DMPK alleles in the pathogenesis and molecular diagnosis. *Clin Genet*. 2017;92(4):355-64.
11. Smith CA, Gutmann L. Myotonic Dystrophy Type 1 Management and Therapeutics. *Curr Treat Options Neurol*. 8 de noviembre de 2016;18(12):52.
12. Papageorgiou E, Bock SW, Schiefer U. [Myotonic dystrophy Curschmann-Steinert]. *Klin Monatsbl Augenheilkd*. enero de 2007;224(1):70-5.
13. Alexander MS, Hightower RM, Reid AL, Bennett AH, Iyer L, Slonim DK, et al. hnRNP L is essential for myogenic differentiation and modulates myotonic dystrophy pathologies. *Muscle Nerve* [Internet]. [citado 20 de abril de 2021];n/a(n/a). Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/mus.27216>
14. Oxford Centre for Evidence-Based Medicine: Levels of Evidence (March 2009) — Centre for Evidence-Based Medicine (CEBM), University of Oxford [Internet]. [citado 20 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.cebm.ox.ac.uk/resources/levels-of-evidence/oxford-centre-for-evidence-based-medicine-levels-of-evidence-march-2009>
15. Verbakel SK, van Huet RAC, Boon CJF, den Hollander AI, Collin RWJ, Klaver CCW, et al. Non-syndromic retinitis pigmentosa. *Prog Retin Eye Res*. septiembre de 2018;66:157-86.
16. García-Garduño LM. Asociación de retinosis pigmentaria y queratocono. Presentación de un caso. :5.

17. alteraciones\_de\_origen\_genetico.pdf [Internet]. [citado 5 de mayo de 2021]. Disponible en: [https://www.derechoaladesventaja.org/documentos/alteraciones\\_de\\_origen\\_genetico.pdf#page=197](https://www.derechoaladesventaja.org/documentos/alteraciones_de_origen_genetico.pdf#page=197)
18. Segal BS. The retinopathy of dystrophia myotonia Steinert. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol N Y N* 1985. 1986;9(1):585-7.
19. Stănescu B, Wawernia E. Electroretinographic and electroencephalographic changes in dystrophia myotonica Steinert. *Ophthalmol J Int Ophtalmol Int J Ophthalmol Z Augenheilkd*. 1970;160(3):157-66.
20. Thompson HS, Allen MWV, Noorden GK. The Pupil in Myotonic Dystrophy. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1 de junio de 1964;3(3):325-38.
21. Glaucoma - MeSH - NCBI [Internet]. [citado 30 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/68005901>
22. Steinert RF, Puliafito CA, Kumar SR, Dudak SD, Patel S. Cystoid macular edema, retinal detachment, and glaucoma after Nd:YAG laser posterior capsulotomy. *Am J Ophthalmol*. 15 de octubre de 1991;112(4):373-80.
23. Ortiz-Perez S, Sánchez-Dalmau B, Fernandez E, Mesquida M. Ptosis palpebral. *Oftalmol*. 1 de enero de 2009;17:245-51.
24. [Bilateral papillary edema in cerebrospinal syphilis]. - Abstract - Europe PMC [Internet]. [citado 30 de abril de 2021]. Disponible en: <https://europepmc.org/article/med/10702944>



### 13. ANEXOS

#### 13.1. CONSENTIMIENTO INFORMADO

El consentimiento informado es el procedimiento mediante el cual se garantiza que el sujeto expresa su intención de participar en la investigación voluntariamente, tras haber entendido la información sobre los objetivos del estudio, los beneficios, las molestias, los posibles riesgos y las alternativas, sus derechos y responsabilidades.

Nuestra paciente firmó el consentimiento informado para la toma de imágenes, publicación y datos médicos de información personal. El documento que se le entregó fue el siguiente.

**CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA LA TOMA DE IMÁGENES, PUBLICACIÓN Y DATOS MÉDICOS DE INFORMACIÓN PERSONAL**

Descripción del procedimiento, objetivos del procedimiento y beneficios que se esperan

La toma de imágenes (fotografía y videofilmación) así como la divulgación de datos de la historia clínica, son un método útil para el estudio de los problemas clínicos de los pacientes. Los datos grabados pueden ser analizados y discutidos con otros profesionales facilitando no sólo un mejor diagnóstico de la enfermedad sino también la recogida de ideas nuevas acerca de la patología a analizar. Además, la posibilidad de registrar imágenes a lo largo del tiempo es de gran utilidad para analizar si la evolución de la enfermedad es favorable o desfavorable. Por otro lado, su difusión médica permite la formación de otros profesionales que puedan tratar casos similares en el futuro.

Otras consideraciones

Las imágenes y datos personales reproducidos serán utilizados exclusivamente con finalidad científica médica. Se intentará en todo lo posible mantener el anonimato de la identidad en el texto y en las imágenes. Sin embargo, no se puede garantizar el anonimato completo. Asimismo, se garantiza el cumplimiento de todas las medidas de seguridad que exige la normativa actual y se preserva la posibilidad de revocar este consentimiento ejercitando sus derechos de acceso, rectificación, cancelación y oposición a la difusión y empleo de las imágenes en cualquier momento y sin necesidad de ninguna explicación.

Tras considerar esta información, solicitamos su consentimiento. Si después de leer este documento le queda alguna duda, no deje de realizar las preguntas que considere oportunas.

**DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO**

NOMBRE DEL PACIENTE: \_\_\_\_\_

Nº de SIP

He sido informado de forma satisfactoria por el Dr/Dra. ....  
Doy mi consentimiento para que el material de la historia clínica, imágenes y cualquier otro tipo de información, sean compartidos con otros profesionales o publicado en una revista médica o congreso médico que los autores consideren pertinentes exclusivamente con fines científicos y docentes.

En..... a ..... de ..... de 2.....

Nombre del paciente o Representante y/o Tutor del paciente:

DNI:

Firma del paciente:

Nombre del Médico:

DNI:

Firma del Médico:

**REVOCACIÓN**

D./Dña.: ..... con DNI/Pasaporte nº .....

D./Dña ..... con DNI/Pasaporte nº ..... como Representante y/o Tutor del paciente

REVOCO el consentimiento prestado en fecha ..... de ..... de 2....., para la publicación de imágenes y datos de información personal de mi historia clínica.

Firma del paciente/representante y/o tutor



## 13.2. DICTAMEN FAVORABLE DEL COMITÉ DE ÉTICA



CEIm: 04/2021

D. Alberto Parra Gasent Vicepresidente del **Comité de Ética de la Investigación con medicamentos** del Departamento Arnau de Vilanova-Llíria de Valencia.

### INFORMA

Reunidos los miembros del Comité Ético de Investigación con medicamentos del Hospital Arnau de Vilanova, en su sesión ordinaria del día **24 de Febrero de 2021** (acta 02/2021), y una vez estudiada la documentación presentada por los Dres **CARLOS PERLA MUEDRA** y **TOMAS TORRES URBANO** en calidad de Investigadores Principales, del servicio de Neurología y Oftalmología del Hospital Arnau de Vilanova-Llíria; tiene a bien informar que el proyecto de investigación titulado: "**Proyecto de revisión Bibliográfica Retrospectiva de los siguientes cinco casos identificados con distintas patologías y signos clínicos neuro-oftalmológicos**":

- 1) Revisión de Síndrome de Horner en ictus tálamo subtalámico.
- 2) Revisión de Neuritis óptica anti-MOG positiva.
- 3) Revisión del Aura visual sin cefalea de inicio en la edad adulta.
- 4) Manifestaciones neurooftálmicas en S. de hipertensión intracraneal idiopática familiar.
- 5) Revisión de manifestaciones Oftalmológicas de la Enfermedad de Steinert.

Se emite **DICTAMEN FAVORABLE** a la realización de dicho proyecto, en el Hospital Arnau de Vilanova-Llíria.

Y para que conste, lo firma en Valencia con fecha 24 de Febrero del 2021.

Fdo.: D. Alberto Parra Gasent

Vicepresidente del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos.



# MANIFESTACIONES OFTALMOLÓGICAS EN LA DISTROFIA MUSCULAR DE STEINERT

Autora: María Bellón Cintas

Director: Dr. Tomás Torres Urbano

## INTRODUCCIÓN

- La enfermedad de Steinert o distrofia miotónica tipo 1 (DM1) es la miopatía más prevalente en el adulto.
- Es una enfermedad neuromuscular multisistémica, crónica, lentamente progresiva.
- Es de herencia autosómica dominante, producida por la expansión de trinucleótidos CTG en el gen DMPK localizado en el cromosoma 19.
- Es una enfermedad con una gran variabilidad inter e intrafamiliar en cuanto a la clínica y edad de aparición, llegando a ser considerada una de las enfermedades con mayor variedad fenotípica.
- Las principales alteraciones incluyen miotonía, atrofia y debilidad muscular progresiva, caratas en imagen de árbol de navidad, arritmias cardíacas, alteración del sistema nervioso central, disfunción endocrina, trastornos del sueño y calvicie.

## HIPÓTESIS

- En cuanto a la posible causa de pérdida concéntrica de campo visual en una paciente diagnosticada de Enfermedad de Steinert.
- Es una enfermedad con diagnóstico clínico y confirmación genética con características fenotípicas muy variables. Dependiendo del número de repeticiones del triplete CTG la expresión clínica será más grave, más leve o no existirá expresión sintomática.
- Es importante incluir esta enfermedad en el diagnóstico diferencial de las enfermedades neuromusculares y con afectación del campo visual.

## OBJETIVOS

Investigar y describir la posible asociación de un campo visual reducido concéntricamente en una Distrofia Miotónica de Steinert de una paciente de 64 años estudiada en la Unidad de Neurooftalmología del Hospital Arnau de Vilanova - Llíria.

Realizar un estudio diferencial con otras patologías que supongan pérdida de campo visual concéntrica o periférica.

Efectuar una revisión bibliográfica acerca de la epidemiología, etiología y fisiopatología, clínica, diagnóstico, diagnóstico diferencial, tratamiento, pronóstico y consejo genético de la Enfermedad de Steinert o Distrofia Miotónica Tipo 1.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Bases de datos bibliográficos	Distrofia miotónica de Steinert	Pérdida concéntrica de campo visual
Pubmed/MEDLINE	8 artículos	5 artículos 3 Retinosis pigmentaria 2 Glaucoma
Google académico	4 artículos	5 artículos 2 Retinosis pigmentaria 1 Pupila de Argyll-Robertson 1 Papiledema 1 Ptosis
Elsevier	1 artículo	0 artículos
Google	Evaluación de la calidad científica de los artículos	

Tabla 6. Bases de datos bibliográficos para la búsqueda de artículos.

## RESULTADOS (CASO CLÍNICO)

Paciente de 64 años que presenta pérdida concéntrica de campo visual progresiva en ambos ojos. Se objetivaron:

- AV disminuida en AO, sin corrección: OD 0,6 y OI 0,6; con corrección: OD 0,8 y OI 0,8.
- Defectos de refracción: OD -0,25; -1; 179 y OI +1,25; -2,25; 174.
- Alteración de los reflejos pupilares, observados como débiles o pobres.
- Ptosis palpebral: OD 4mm y OI 2-3mm.
- Pseudofaquia y fibrosis capsular en AO.
- En la retinografía nevus en AO.
- En la campimetría se aprecia pérdida circunferencial del campo visual.
- Potenciales evocados bilaterales alterados por retraso de las latencias.
- ANA+ con complemento C4 elevado.
- VMNI + Marcapaso por disfunción del ritmo sinusal.
- Déficit de vitamina D y osteopenia
- Alergia a Adolonta

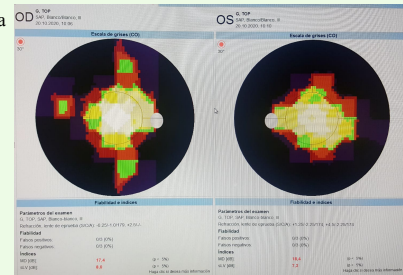


Imagen 1. Campimetría que muestra la pérdida concéntrica de campo visual

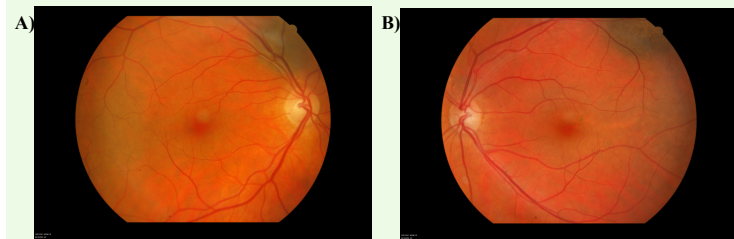


Imagen 2: Retinografía de OD con nevus temporo-nasal superior (A) y de OI con nevus temporal (B). Ambos ojos con marcada palidez en zona periférica de la retina (A y B).

Diagnosticada de Distrofia Miotónica de Steinert mediante prueba genética con resultado del gen de un alelo normal de 12 repeticiones y un alelo expandido >150 repeticiones. Tratada con Fosavance 5600 semanal junto con Videsil 25000 UI mensual.

## CONCLUSIONES

- La distrofia miotónica de Steinert, es una patología multisistémica con afectación oftalmológica muy variada, cierto es que las afectaciones oftalmológicas más típicas son la ptosis, la catarata, y la hipotensión ocular. Pero también se han descrito casos con retinosis pigmentaria, con reflejo pupilar alterado, simulando la pupila de Argyll Robertson, entre otras alteraciones oftalmológicas.
- La retinosis pigmentaria engloba un conjunto de distrofias hereditarias de la retina, clasificadas en subtipos, esto quiere decir que la RP presenta una gran variedad tanto clínica como en la patogénesis, lo que se produce por la enorme cantidad de mutaciones genéticas asociadas.
- Se desconoce la patología exacta que causa esa pérdida concéntrica de campo visual en nuestra paciente. Este caso clínico sigue actualmente en estudio. Es difícil llegar a concluir cuál es la patología que provoca este déficit de campo visual, ya que como he mencionado anteriormente la DM1 puede afectar a nivel ocular de forma muy diversa; y la retinosis pigmentaria es una distrofia retiniana que engloba un conjunto de mutaciones genéticas muy variadas que sigue creciendo actualmente y que provocan tanto RP no sindrómica como RP sindrómica.
- Por último, me gustaría señalar que la pérdida de campo visual periférico que acontece a nuestra paciente diagnosticada con distrofia miotónica de Steinert es muy similar a la que se presenta en la RP.