

UCUENCA

Universidad de Cuenca

Facultad de Ciencias Médicas

Carrera de Medicina

Miotonía congénita de Becker, un reto diagnóstico. Caso clínico.

Trabajo de titulación previo a la
obtención del título de Médico

Autor:

Camila Alejandra Lamar Cueva

Mateo Sebastián Rodas Cordero

Director:

René Fernando Estévez Abad

ORCID:  0000-0002-8285-3394

Cuenca, Ecuador

2024-07-05

Resumen

La miotonía congénita de Becker, trastorno no distrófico autosómico recesivo perteneciente a las canalopatías de cloruro, es causado por mutaciones en el gen CLCN1. Caracterizado por la relajación retardada de fibras musculares frente a la contracción voluntaria muscular. El objetivo general de esta investigación fue describir un caso clínico de miotonía congénita de Becker para su posterior análisis y búsqueda bibliográfica. Se realizó la descripción de un caso clínico de un paciente masculino de 10 años de edad diagnosticado de miotonía congénita de Becker, la recolección de datos se obtuvo mediante una entrevista directa con el paciente y sus padres, examen físico y estudios diagnósticos preexistentes. La discusión se redactó con bibliografía complementaria seleccionada por el método PRISMA usando las bases de datos PUBMED, SCIELO y SCIENCE DIRECT. Los resultados más relevantes del caso señalaron que el síntoma característico fue el fenómeno miotónico en miembros inferiores que mejoró con movimientos repetitivos; la creatinquinasa se mantuvo en valores basales, se encontró descargas miotónicas en la EMG y la secuenciación genética confirmó la variante c.180+3A>T p.? del gen CLCN1; el tratamiento del paciente fue con carbamazepina refiriendo una evolución favorable. Un diagnóstico correcto y temprano es primordial en este tipo de enfermedades raras que afectan la calidad de vida, siendo de mayor utilidad en la miotonía congénita de Becker la EMG y las pruebas genéticas

Palabras clave del autor: miotonía congénita, canalopatía no distrófica, enfermedad de Becker, gen CLCN1, diagnóstico



El contenido de esta obra corresponde al derecho de expresión de los autores y no compromete el pensamiento institucional de la Universidad de Cuenca ni desata su responsabilidad frente a terceros. Los autores asumen la responsabilidad por la propiedad intelectual y los derechos de autor.

Repositorio Institucional: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Abstract

Becker's type myotonia congenita, an autosomal recessive non-dystrophic disorder belonging to chloride channelopathies, is caused by mutations in the CLCN1 gene. It is characterized by delayed relaxation of muscle fibers as opposed voluntary muscle contraction. The general objective of this study was to describe a clinical case of Becker's type myotonia congenita for a subsequent analysis and bibliographic search. The clinical case was that of a 10-years-old male with Becker's type myotonia congenital. Data collection was carried out conducting interview with the patient and his parents, physical examination and pre-existing studies. Discussion was based on supplementary bibliography selected by PRISMA, using PUBMED, SCIELO and SCIENCE DIRECT databases. The most relevant results of the case indicated that the characteristic symptom was the myotonic phenomenon in lower extremities which improved with repetitive movements. Creatine kinase remained at basal values, EMG myotonic discharges were found, and genetic sequencing confirmed variant c.180+3A>T p.? of the CLCN1 gene. The patient was treated with carbamazepine, reporting a favorable evolution. Accurate and early diagnosis is essential in this type of rare diseases that affect the quality of life, EMG and genetic tests are effective to diagnoses Becker's myotonia congenita.

Author Keywords: myotonia congenita, non-dystrophic channelopathy, Becker's disease, CLCN1 gene, diagnosis



The content of this work corresponds to the right of expression of the authors and does not compromise the institutional thinking of the University of Cuenca, nor does it release its responsibility before third parties. The authors assume responsibility for the intellectual property and copyrights.

Institutional Repository: <https://dspace.ucuenca.edu.ec/>

Índice de contenido

Capítulo I	10
1.1 Introducción	10
1.2 Planteamiento del problema	11
Capítulo II	13
2. Fundamento teórico.....	13
2.1 Historia	13
2.2 Definición de miotonía congénita.....	13
2.3 La placa neuromuscular	13
2.4 El canal de iones cloruro del músculo esquelético (CIC-1)	14
2.5 Mutaciones en el gen CLCN1	14
2.6 Clasificación de la miotonía congénita.....	14
2.7 Epidemiología.....	15
2.8 Etiopatogenia	15
2.9 Miotonía congénita de Becker	15
2.10 Diagnóstico.....	15
2.10.1 Presentación clínica	16
2.10.2 Anamnesis y examen físico.....	16
2.10.3 Exámenes complementarios	17
2.10.3.1 Pruebas de laboratorio	17
2.10.3.2 Electromiografía (EMG).....	18
2.10.3.3 Pruebas genéticas	18
2.10.3.4 Pruebas adicionales	19
2.11 Diagnósticos diferenciales	19
2.12 Tratamiento	20
2.13 Pronóstico	23
Capítulo III	24
3.1 Objetivo general	24
3.2 Objetivos específicos.....	24
Capítulo IV	25
4.1 Tipo de estudio	25
4.2 Área de estudio	25
4.3 Universo y muestra.....	25
4.4 Criterios de inclusión y exclusión.....	25
4.5 Variables	25

4.6 Métodos, técnicas e instrumentos para la recolección de la información	25
4.7 Procedimiento para la recolección de información.....	26
4.7.1 Capacitación	26
4.8 Plan de tabulación y análisis.....	27
4.9 Aspectos bioéticos.....	27
Capítulo V	28
5.1 Resultados	28
5.1.1 Reporte de caso clínico	28
5.1.2 Secuencia de búsqueda prisma.....	30
Capítulo VI	31
6.1 Discusión.....	31
6.2 Limitaciones	34
Capítulo VII	35
7.1 Conclusiones.....	35
7.2 Recomendaciones.....	36
Referencias	37
Anexos.....	40

Índice de figuras

Figura 1. Genograma del paciente que demuestra no consanguinidad de los padres	28
Figura 2. Secuencia de búsqueda Prisma	30
Figura 3. Algoritmo diagnóstico de miotonía congénita	35

Índice de tablas

Tabla 1. Resumen de las preguntas de la historia médica general	17
Tabla 2. Myotonic Behavior Sacale (MBS).....	22
Tabla 3. Miotonías no distróficas	31

Agradecimiento

Primeramente, gracias a Dios por acompañarme en toda mi etapa universitaria, darme las fuerzas en los momentos de debilidad y permitirme estar más cerca de concluir mi carrera. A mis padres y hermanos, sin ellos nada sería posible, porque con su apoyo y comprensión me ayudan a crecer cada día más. A mi querida Universidad, a sus dignas autoridades y a mis docentes por abrirme las puertas, brindarme una educación de calidad y darme su confianza para lograr cumplir una de mis más grandes metas, influyendo tanto en mi formación académica como personal. A mi tutor de tesis, por guiarme y dedicar parte de su tiempo en la elaboración del presente trabajo, sin sus palabras y correcciones precisas no hubiese podido lograr llegar a esta instancia tan anhelada. A mi psicólogo, quien me ayudó a superar ciertas dificultades que se presentaron en el camino mediante sus consejos y terapias médicas. A mis amigos y compañeros, con los que compartí extensas jornadas de estudio, quienes sin esperar nada a cambio intercambiaron conocimientos, alegrías y tristezas; y finalmente a todas aquellas personas que durante todo este tiempo estuvieron apoyándome y me ayudaron a que este sueño se haga realidad.

Camila Alejandra Lamar Cueva

Agradezco en primera instancia a Dios, que ha sido mi guía y fortaleza en cada proceso para llegar aquí. Quiero agradecer de manera especial a mis padres Otto Rodas y Cecilia Cordero quienes son mi pilar fundamental en la vida y que sin su presencia nada de esto hubiera sido posible, gracias por su apoyo incondicional porque sé que siempre han buscado mi éxito y sobre todo mi bienestar, doy las gracias a mi hermanas, Carolina y María Gabriela que han sido mi apoyo en etapas difíciles pero que no me han faltado cuando más lo he necesitado. Las palabras faltarán para agradecer a quienes me han seguido en esta encrucijada, familia, amigos, maestros y también aquellos que por diversas situaciones de la vida ya no están presentes, pero que también dejaron una huella en su camino y que hicieron de este proceso una situación de aprendizaje, permitiéndome cumplir algunos de mis objetivos de vida y generando nuevas metas por cumplir. Finalmente quiero agradecer al Dr. Fernando Estévez, quien ha guiado la elaboración de esta tesis aportando de manera significativa en este proceso de formación.

Mateo Sebastián Rodas Cordero

Dedicatoria

La presente tesis va dedicada primeramente al forjador de mi camino, mi padre celestial Dios, que me ha regalado la sabiduría suficiente para afrontar cualquier obstáculo; a mis padres Camilo Lamar y Marilin Cueva que son mi más grande ejemplo, mi pilar fundamental y motivo principal de superación, su bendición diaria a lo largo de mi vida me ha protegido y me ha conducido por el buen camino; a mis hermanos Juan José y Camilo Lamar Cueva que han sido mis compañeros de vida, los que le dan sentido a la misma y la llenan de felicidad; a mi Ángel que me cuida desde el cielo quién es una de las razones de todos mis logros y quien me ilumina para seguir con los mismos; así mismo a mis amigos: Pamela, Mateo, Henry y Marialuisa quienes hicieron posible que mi estancia en Cuenca sea agradable y llevadera compartiendo momentos y experiencias increíbles e inolvidables, muchas veces me levantaron en momentos difíciles, los llevaré siempre en el corazón.

Camila Alejandra Lamar Cueva

Dedicado con todo mi amor a mi padre y mi madre, mi más claro ejemplo de sabiduría y fortaleza, dirigiéndoles este mérito educativo que, aunque pequeño de tamaño es grande de significado; espero que mis actos los llene de orgullo y satisfacción; a mi querido tío Diego que siempre estará presente en mi corazón quien ha sido una de las razones para continuar este camino y no derrumbarme ante cualquier obstáculo. Dedico mis éxitos a todas aquellas personas que han estado presentes y me han apoyado en mi vida universitaria, en especial a mi familia y amigos cercanos.

Mateo Sebastián Rodas Cordero

Capítulo I

1.1 Introducción

El trastorno miotónico es una afección genética rara del músculo estriado caracterizado por una hiperexcitabilidad de las fibras nerviosas musculares a razón de una anomalía en la membrana de la fibra, generando rigidez prolongada y dificultad en la relajación del músculo. Los síntomas aparecen comúnmente tras realizar un movimiento después del reposo. Los pacientes que lo padecen suelen describirse con apariencia hercúlea debido a la hipertrofia muscular corporal que poseen (1).

La miotonía congénita se ha clasificado en dos tipos clásicos, la de Becker y Thomsen, siendo la primera de carácter autosómica recesiva mientras que la segunda es dominante. La alteración clave en dicho trastorno es provocada por mutaciones en el gen CLCN1, que está encargado de codificar los canales de cloruro dependientes de voltaje (CIC-1) dentro de la membrana del sarcolema provocando la hiperexcitabilidad de los mismos y consecuentemente despolarización repetitiva y miotonía, lo que explicaría los síntomas y signos expuestos. Las manifestaciones del trastorno usualmente aparecen en la infancia del individuo, entre los 4 y 12 años de edad, sin embargo, un rasgo que puede ser de ayuda para diferenciar entre Becker y Thomsen, es que las manifestaciones de este último tienden a ser constantes con poca o nula progresión, a diferencia de Becker en donde se observa variabilidad sobre todo en la intensidad de los síntomas (1).

Se estima una prevalencia mundial de 1 de cada 100 mil habitantes, a nivel nacional no contamos con datos que verifiquen la existencia de esta patología; además, este trastorno del canal de cloruro afecta por igual a hombres y mujeres. Se ha informado de miotonía congénita de Becker en varios hermanos de padres no afectados, pero sí portadores del gen anormal. Cabe recalcar que la esperanza de vida no se ve afectada por esta patología, pero sí la calidad de la misma, sin embargo, esta puede mejorar tras un adecuado tratamiento tanto farmacológico como físico (1).

En el presente trabajo, se expondrá el análisis de un caso clínico sobre un paciente masculino de 10 años que ha debutado con episodios de dificultad para iniciar la marcha después de permanecer en estado de reposo además de miotonía continua en miembros inferiores.

1.2 Planteamiento del problema

La miotonía congénita de Becker es un tipo de trastorno de los canales de cloro que al ser una enfermedad autosómica recesiva es poco prevalente, sobre todo en América Latina, donde son muy escasos los casos registrados o no han sido reportados o diagnosticados adecuadamente dejando de lado la importancia de este tipo de enfermedades poco conocidas (2).

Actualmente en Ecuador no existen datos o fuentes que demuestren casos existentes de esta patología, lo más cercano a nuestra realidad son 2 casos reportados en Colombia donde también expresan que el atraso en el diagnóstico y la falta de instrumentos clínicos para la realización de pruebas son la causa frecuente de que sea una enfermedad poco prevalente.

Con el paso de los años, a pesar del avance en medicina que ha tenido nuestro país, aún no se considera el valor de estas enfermedades huérfanas y por ende pueden pasar desapercibidas o con un diagnóstico erróneo, comprometiendo el tratamiento adecuado y la calidad de vida del paciente. Lo oportuno sería que desde la medicina general podamos detectar signos y síntomas de alarma o poco usuales que nos hagan sospechar en enfermedades más complicadas y permitan realizar derivaciones pertinentes a otras especialidades.

Para llevar a cabo este estudio se describe un caso clínico en un niño de 10 años de edad diagnosticado con miotonía congénita de Becker, lo cual nos permitirá analizar bibliográficamente datos e información de esta patología aportando de esta manera como un recurso útil en la práctica clínica del sector médico.

1.3 Justificación

La miotonía congénita de Becker es una enfermedad muscular poco prevalente a nivel mundial, de aproximadamente 1 de cada 100.000 personas; según estudios epidemiológicos europeos esta cifra puede ser 10 veces mayor; sin embargo, estos datos no deben equipararse, compararse o extrapolarse a la realidad de Latinoamérica y en específico a la de nuestro país. De ahí la importancia de generar información basada en el análisis de un caso clínico de nuestro medio para sustentar el diagnóstico tanto temprano como adecuado, además de ser una fuente de información útil en la práctica médica de enfermedades huérfanas.

Las miotonías congénitas constituyen un reto diagnóstico para los profesionales de la salud. En una investigación en Costa Rica sobre miopatías hereditarias se evidenció que existen

problemas en los diagnósticos certeros debido a la falta de diagnóstico molecular que es una de las herramientas principales para beneficio de los pacientes (3).

Mediante el presente trabajo se prioriza el área número trece correspondiente a Enfermedades Congénitas, Genéticas y Cromosómicas y el área número diecisiete de investigación del Ministerio de Salud Pública que abarca enfermedades neurológicas.

La finalidad de esta tesis será favorecer y enriquecer el conocimiento médico de nuestro país en relación a una enfermedad rara y de esta manera evitar pasar por alto diagnósticos oportunos. Así pues, es necesario considerar el análisis de este caso desde un punto de vista integral contemplando presentación clínica, abordaje diagnóstico, terapéutico y evolución de la miotonía congénita de Becker.

Capítulo II

2. Fundamento Teórico

2.1 Historia

En el año de 1966, Lipicky y Bryant descubrieron la relación causal entre una conductancia reducida y la hiperexcitabilidad de la fibra con descargas posteriores; también, mostraron una disminución del doble de la permeabilidad al cloruro en fibras miotónicas de humanos en 1971 (4).

Según la literatura médica, la miotonía congénita de Becker fue expuesta por el investigador Becker PE en la década de 1970 (1,5). Por otro lado, la miotonía congénita de Thomsen fue descrita años atrás por Thomsen J. un médico danés en el año 1876, que además padecía esta enfermedad al igual que otros miembros de su familia, fueron aproximadamente 64 miembros en 7 generaciones consecutivas de esta familia. Históricamente la frecuencia se describió como 1:23.000 para autosómico dominante (enfermedad de Thomsen) y 1:50.000 para autosómico recesivo (enfermedad de Becker) (2).

2.2 Definición de miotonía congénita

La miotonía congénita es un trastorno genético raro, que consiste en una canalopatía neuromuscular que afecta a las fibras musculares esqueléticas provocando un retraso o ausencia de relajación en el músculo después de su contracción voluntaria debido a una respuesta inusualmente exagerada a su estimulación (1,2,6).

2.3 La placa neuromuscular

La unión neuromuscular es la unión entre la rama terminal de la fibra nerviosa y la fibra muscular. Dichas fibras musculares esqueléticas están inervadas por las fibras nerviosas motoras, cada axón terminal inerva una fibra muscular a través de la unión neuromuscular y al acercarse pierde su vaina de mielina y queda expuesto, en esta terminal del axón existen mitocondrias y vesículas sinápticas que contienen acetilcolina (ACh) considerado principal transmisor neuromuscular (7).

La membrana presináptica (axón terminal) se junta con la membrana postsináptica (fibra muscular), el espacio ubicado entre estas dos membranas se denomina hendidura sináptica, en esta se encuentra la lámina basal, una capa de matriz reticular esponjosa por la cual se difunde el líquido extracelular, la membrana postsináptica en cambio contiene los receptores denominados receptores nicotínicos de acetilcolina. La transferencia de potenciales se

produce desde la terminación nerviosa motora hacia la fibra muscular a través de la unión neuromuscular, este es el mecanismo por el cual los impulsos nerviosos motores inician la contracción muscular (7).

2.4 El canal de iones cloruro del músculo esquelético (CIC-1)

Es una proteína transmembrana de la familia de los canales regulados por voltaje en los mamíferos. En los humanos se clasifican en tres grupos, siendo el CIC-1 el predominante en el músculo esquelético. Son proteínas importantes que ayudan al establecimiento del potencial de reposo de la membrana muscular y que generan potenciales de acción. También es el encargado de la mayor parte de la polaridad de la membrana en reposo frenando la excitabilidad de la misma y estabilizando el potencial en reposo. Mutaciones en este canal causan pérdida de su función lo que reduce la conductancia del cloruro (8).

2.5 Mutaciones en el gen CLCN1

Este gen se encuentra localizado en el brazo largo del cromosoma 7 (7q34), posee 23 exones codificantes formados por 3172 nucleótidos y codifica una proteína de 988 aminoácidos. Es el gen que codifica el canal cloruro CIC-1 y hasta ahora se han reconocido más de 200 mutaciones. La enfermedad de Becker se produce cuando las mutaciones de CLCN1 cambian la estructura o la función de ambas subunidades de proteínas que cambian el canal de cloruro alterando su funcionamiento (8,9).

2.6 Clasificación de la miotonía congénita

La miotonía congénita se divide en dos tipos, pudiendo existir dificultad en su distinción porque el fenotipo clínico de ambas formas es similar, pero se diferencian genotípicamente, por lo tanto, se clasifican en Thomsen y Becker. La enfermedad de Thomsen es de tipo autosómico dominante, la cual suele manifestar sus síntomas desde la infancia (generalmente entre 2 a 3 años de edad) y su cuadro clínico no suele ser progresivo. Por otro lado, tenemos la de tipo autosómico recesivo, la enfermedad de Becker que se presenta comúnmente durante la infancia o adolescencia precoz (usualmente entre los 4 a 12 años) y a diferencia de la anterior los síntomas tienden a progresar con el paso de los años y a ser más severos (1,4,10).

2.7 Epidemiología

La incidencia de miotonía congénita en general sin distinguir entre los dos tipos, es de 0,3 y 0,6 por cada 100.000 personas a nivel mundial, siendo Becker la más común con incidencia de 1 por cada 100.000 personas, pero estos datos son más elevados en países europeos, como por ejemplo en Noruega que puede ser 10 veces mayor, mientras que son casi nulos los casos reportados en Latinoamérica y por lo que respecta a nuestro país Ecuador no se evidencian datos que describan algún caso confirmado (1,2,5,8). Con respecto al sexo, la proporción hombre/mujer es de 1.3 en la enfermedad de Thomsen y de 2.0 en enfermedad de Becker (1).

2.8 Etiopatogenia

Como se conoce, un potencial de acción en el músculo esquelético es generado tras la activación de los canales de sodio dependientes de voltaje que seguidamente despolarizan la membrana del sarcolema, todo esto de manera normal, por otro lado, la repolarización del sarcolema y el reposo ocurren por la activación de los canales de potasio y cloruro combinados, sin embargo en el músculo son los canales de cloro los que contribuyen mayormente a la conductancia de la membrana en estado de reposo, en este contexto se ha descrito una conductancia reducida del cloruro y la hiperexcitabilidad de la fibra con descargas posteriores. Ha quedado confirmado que el gen implicado en esta disfunción es el gen CLCN1(4).

2.9 Miotonía congénita de Becker

Enfermedad de carácter autosómico recesivo no distrófica donde se ven afectados los canales de cloruro del músculo esquelético. Se caracteriza por una sobreexcitabilidad del sarcolema que induce la rigidez de las fibras musculares y favorece estallidos de potenciales de acción aberrantes por un flujo reducido de iones de cloruro durante la repolarización provocando una contracción muscular sostenida (1,5).

2.10 Diagnóstico

Phillips y Trivedi manifiestan que el diagnóstico general de miopatías no distróficas se basa en la historia de los síntomas, antecedentes familiares positivos, resultados del examen físico, pruebas de electrodiagnóstico y pruebas genéticas (11).

2.10.1 Presentación clínica

El síntoma característico es la miotonía (deterioro de la relajación muscular tras una contracción forzada) mencionada por los pacientes como “rigidez” tras iniciar un movimiento voluntario, provocando caídas frecuentes, dificultad para subir escaleras y calambres de mayor predominancia en pantorrillas; la miotonía mejora después del fenómeno de calentamiento, sin embargo, se ha notificado casos excepcionales con ausencia de mejoría o incluso agravamiento del cuadro al realizarlo. También empeora con el reposo, por lo cual la miotonía puede ser muy intensa al levantarse por las mañanas o al permanecer inmóvil por largos periodos, además de las temperaturas frías, el hambre, estrés emocional, fatiga, alto potasio en la dieta y embarazo, según Li et al, puede agravarse incluso en la menstruación, lo que implica que las hormonas sexuales podrían alterar las funciones, aunque no se ha descrito aún en la literatura este factor agravante. (11,12,13,14).

Las presentaciones en los niños suelen tener síntomas más variados que en los adultos, presentándose como miotonía palpebral, visión doble o borrosa, estrabismo, estridor, episodios de asfixia y disfagia (4).

La musculatura de miembros inferiores es la principal afectada y conforme transcurre el desarrollo del paciente los síntomas se pueden extender a brazos, manos, cuello, párpados, ojos y lengua, aunque en menor frecuencia, presentando de esta manera miotonía de prensión y percusión (13). Consecuentemente, estos pacientes tienden a desarrollar hipertrofia muscular generalizada otorgándoles una apariencia hercúlea, debilidad muscular transitoria proximal y distal leve (síntoma exclusivo de miotonía congénita)(11,12).

A diferencia de las distrofias musculares, las miotonías no distróficas en general, se caracterizan por la disfunción del músculo esquelético en ausencia de atrofia muscular progresiva (4).

2.10.2 Anamnesis y Examen Físico

Es fundamental una buena anamnesis (tabla 1) y un examen neurológico que comienza con la observación del paciente y si es posible de sus familiares al ser una patología de origen genético (4). Al realizar la historia clínica, esta debe ser detallada y exhaustiva que indague las características del fenómeno miotónico tales como: frecuencia, duración, agravantes, atenuantes, en que grupos musculares predomina, si se relaciona con el ejercicio o no y síntomas acompañantes (13). Además, resulta de mucha importancia preguntar sobre los antecedentes familiares, si los padres son consanguíneos y si alguien dentro del círculo familiar presenta la misma sintomatología (11). También es importante observar la manera

en cómo el sujeto se levanta de la silla y camina hacia el consultorio, además podemos fijarnos en la fuerza y relajación de agarre durante el saludo con las manos. Es necesario observar su composición corporal, si tiene un aspecto hercúleo que es la característica típica y más llamativa de la enfermedad de Becker a la inspección (4,6)

Tabla 1. Resumen de las preguntas de la historia médica general

¿Cuáles son los síntomas principales: rigidez, calambres, debilidad muscular, dolor? • ¿En qué músculos experimenta más rigidez? (párpados, cara, piernas, etc.) • ¿Experimenta debilidad muscular persistente y/o episódica? • ¿Existe algún desencadenante específico? (ambiente, frío, estrés, alimentos ricos en potasio, actividad física)
¿Cuándo comenzaron los síntomas? • ¿Hubo algún problema al nacer o en la infancia (problemas para respirar, disfagia, estridor episódico, dificultad para hacer deportes, caídas frecuentes)
¿Ha experimentado complicaciones con la anestesia general?
Historia familiar • ¿Posee familiares con quejas similares? • ¿Los padres del paciente son parientes?
¿Hay signos de molestias multisistémicas como las que se observan en distrofias en el paciente o familiares? (Arritmia cardíaca, muerte súbita cardíaca, problemas respiratorios, gastrointestinales, ptosis, cataratas, problemas cognitivos, etc)

Fuente: Wiley Online Library. Muscle & Nerve 62 (10)

Elaborada por: Los autores

De otra manera, el examen físico nos puede ayudar a confirmar el fenómeno miotónico o revelarlo en casos donde los pacientes tienen un cuadro dudoso o leve sintomatología a través de la percusión con martillo de reflejos en la eminencia tenar, músculos extensores del antebrazo, trapecio, cuádriceps y músculos de la lengua; también mediante prensión, que consiste en una contracción voluntaria máxima de 5 a 10 s, repitiendo 5 veces para verificar el fenómeno “warm up” al cierre de párpados y músculos cuádriceps. Algunos signos más notorios en niños pueden ser estrabismo, escoliosis y contracturas (4,13).

2.10.3 Exámenes Complementarios

2.10.3.1 Pruebas de laboratorio

Se pueden usar ciertos exámenes de laboratorio como medir la creatincinasa (CK) y función tiroidea que suele demostrar miotonía tanto clínica como eléctrica en caso de existir

hipotiroidismo; aunque no tienen un papel específico pueden ayudar a diferenciar de otras patologías (11).

2.10.3.2 Electromiografía (EMG)

La electromiografía tiene la capacidad de confirmar la existencia de trastorno miotónico esperando encontrar descargas o miotonía eléctrica lo cual hace referencia a la evidencia de hiperexcitabilidad de la membrana muscular y es una de las características clave de la miotonía congénita sin importar el patrón de herencia, es decir no distingue la forma genotípica. Se realiza con electrodos de aguja que demuestra explosiones miotónicas y se define como una descarga repetitiva espontánea anormal de las fibras musculares con frecuencia y amplitud crecientes y menguantes con una frecuencia de disparo entre 20 y 80 Hz medidos en EMG con aguja. Los potenciales de actividad de la unidad motora de tipo miopáticos se observaron con mayor frecuencia en los músculos distales de las extremidades en la forma recesiva (15,16). En la miotonía congénita de Becker existen cambios electromiográficos miopáticos e histopatológicos en un cuarto a un tercio de los casos (4,17).

2.10.3.3 Pruebas genéticas

El gold standard del diagnóstico definitivo y preciso de cualquier canalopatía serán las pruebas genéticas contribuyendo a la caracterización genotípica de la miotonía congénita, detectando el gen mutado, alelo, locus, exón y tipo de mutación. Los métodos de secuenciación genética de primera generación eran precisos, pero con la desventaja de un costo elevado y mayor tiempo de espera. La secuenciación de nueva generación ha mejorado la metodología aumentando las tasas diagnósticas y reduciendo costos; mediante un panel de secuenciación de 7 genes; en caso de que algún paciente sea negativo para este método se puede optar por la secuenciación del exoma completo que puede identificar nuevas mutaciones genéticas o genes para el fenotipo especificado (18).

Dentro del grupo de pruebas de nueva generación con secuenciación del exoma completo, se encuentra la prueba de secuenciación WES (Whole-Exome Sequencing) que consiste en analizar los exones de todos los genes conocidos del genoma humano completo. Esta prueba ha permitido identificar muchos genes y sus variantes de manera efectiva, además ofrece el diagnóstico genético sobre casos difíciles. El exoma comprende aproximadamente un 2% del genoma completo; más del 85% de las variantes causantes de enfermedades genéticas están presentes en los exones, es por esto que es considerada una técnica coste-eficiente y de amplio uso al momento de identificar variantes como causa de una enfermedad genética que

permite hacerlo con una simple muestra de sangre comparada con otras pruebas que ofrecen resultados similares (19).

2.10.3.4 Pruebas adicionales

Todo lo descrito anteriormente son pruebas esenciales para un diagnóstico preciso y temprano de la miotonía congénita de Becker, no obstante, existen otras pruebas que podrían complementar en una caracterización adicional de la patología como:

- Las pruebas de ejercicio cortas y largas, que son útiles para diferenciar entre los diferentes tipos de miotonías no distróficas y pueden dirigir las pruebas genéticas, aunque con la expansión de los paneles de estas pruebas ha disminuido su empleo (15). Se realiza con la contracción máxima de algún músculo, aunque típicamente se usa el abductor durante 10 a 12 segundos y luego inmediatamente después del ejercicio se da una estimulación nerviosa supramáxima (cubital) y luego cada 10 segundos durante 50 segundos. Se debe repetir tres veces seguidas después de enfriar y volver a calentar mejorando y aumentando su sensibilidad. Una disminución anormal sería la reducción en amplitud y área de más del 20% y la amplitud de CMAP (amplitud del potencial de acción muscular compuesto) se reduce generalmente después del ejercicio (20).
- Biopsias musculares, como la ausencia de fibras tipo 2B, notificadas en las canalopatías por cloruro, aunque también se pueden describir como anomalías leves, inespecíficas o sin anomalías en absoluto (16).
- Estudios de imagen (ultrasonido y resonancia magnética). Se establecieron cambios estructurales del músculo en relación entre la gravedad de la miopatía y la duración de la exposición a los síntomas. En una cohorte de 21 pacientes con miopatías no distróficas genéticamente confirmados se observaron cambios en resonancia magnética (RM) en secuencia T1 con infiltración grasa en casi la mitad de los pacientes sugiriendo un cierto daño muscular permanente en pantorrillas; en otra fuente también se ha descrito daño en los músculos del muslo. Por lo tanto, estos estudios se podrían usar como biomarcadores en ensayos de tratamientos (11,16).

2.11 Diagnósticos diferenciales

Se debe diferenciar principalmente de otras canalopatías del músculo esquelético, cabe recalcar que la verdadera diferencia se encuentra a nivel genético. Las canalopatías con

defectos en canales de sodio causan paramiotonía congénita, miotonía agravada por potasio y parálisis periódica sensible al potasio o hipercalémica.

En la miotonía agravada por potasio los lugares de mayor afectación son los ojos y la cara, mientras que en la miotonía congénita de Becker los síntomas suelen ser más severos en las extremidades inferiores. Por otro lado, la parálisis periódica hipercalémica suele presentarse con síntomas leves y principalmente en los párpados y la lengua. En algunos casos la diferenciación es posible clínicamente tomando en cuenta factores de exacerbación y atenuación, presencia de una enfermedad extramuscular y resultados de la electromiografía, pues los trastornos relacionados con el canal de potasio suelen empeorar su cuadro clínico con la ingesta de alimentos ricos en dicho mineral además de que los pacientes refieren un cuadro doloroso, caso que no se evidencia en la miotonía congénita de Becker. En el caso de la paramiotonía congénita las contracciones musculares repetidas pueden agravar la miotonía mientras que en la enfermedad de Becker las contracciones musculares repetidas alivian la este síntoma (4,17).

También puede ser importante diferenciar con las distrofias miotónicas que son causantes de debilidad y espasticidad muscular en especial en la infancia. Estas suelen asociarse a problemas sistémicos como disfunción endocrina, defectos de conducción cardíaca y formación de cataratas. Asimismo, los patrones musculares resultantes en miotonía congénita de Becker y distrofias miotónicas son muy distintos entre sí (2).

2.12 Tratamiento

Es necesario consultar con el neurólogo para evaluar la necesidad de un tratamiento farmacológico dependiendo de la gravedad de los síntomas puesto que el tratamiento es sintomático para cada individuo. Los medicamentos por lo común buscan disminuir la hipersensibilidad de la membrana muscular bloqueando el flujo de iones de sodio a nivel de sus canales:

-Mexiletina: es un derivado de la lidocaína, y considerado como primera línea de tratamiento para miotonías no distróficas, sin embargo, es necesario monitoreo por ECG del intervalo QT antes y durante su uso debido a que es clasificado como antiarrítmico de clase 1b usado ante arritmias ventriculares (2). Su uso en la miotonía se ha reportado desde hace más de 30 años, cabe destacar que no se ha desarrollado un tratamiento estandarizado para la miotonía no distrófica y las estrategias terapéuticas actuales se basan principalmente en la experiencia clínica, realización de estudios clínicos aleatorizados (ECAs) y estudios observacionales. Se confirmó la eficacia de la misma estadísticamente, valorando principalmente la miotonía

informada por los pacientes dando una mejor respuesta en portadores de canalopatía de cloro; se describen los trastornos gastrointestinales como principal efecto secundario, sin embargo; su uso se vería comprometido por altos costos, disponibilidad de algunos países, efectos secundarios y contraindicaciones (21).

Según la literatura, en el año 2010 la mexiletina fue aprobada en Francia como tratamiento sintomático en pacientes con síndromes miotónicos, pese a que para la fecha descrita existían pocos análisis acerca de su eficacia y seguridad, razón por la cual se realizó el estudio MYOMEX, con el cual se obtuvo como resultado una reducción de la intensidad del fenómeno miotónico en un 78% después del uso de la misma. En el estudio de Vicart et al. Los investigadores informaron que el tratamiento fue eficaz en el 92 % de los pacientes y no se evidenciaron eventos adversos graves, no obstante, manifestaron trastornos gastrointestinales como los descritos anteriormente, además de insomnio; también se describieron mareos y problemas cardíacos por lo que varios pacientes obtienen pocos o incluso ningún beneficio. La dosis usada fue al inicio 200 mg/día y se incrementó 200 mg cada tres días para alcanzar una dosis máxima de 600 mg/día en una semana para una duración del estudio de 18 días, después de lo cual la concentración plasmática estaba dentro del rango terapéutico generalmente descrito para mexiletina (0,5 a 2,0 µg/mL) (12,22,23).

En un estudio en Reino Unido de un panel de 9 expertos clínicos sobre selección de pacientes con miotonía no distrófica para tratar la miotonía con mexiletina llegaron al consenso de la dosis promedio a largo plazo de 2 tabletas de 200mg diarias en adultos aunque se debe considerar la tolerancia y las comorbilidades; sobre los criterios de elegibilidad se consideraría que los pacientes estén genéticamente confirmados con síntomas graves que afecten la vida diaria y tener examen cardíaco normal de electrocardiograma (EKG) y ultrasonido (US); sobre la calidad de vida sólo se logró estar de acuerdo en que hay una mejoría con respecto a la pregunta “en este momento, ¿su condición muscular afecta su capacidad para realizar las siguientes actividades diarias (lavarse, vestirse y tareas domésticas)?”; la mayor proporción de pacientes con mejor calidad de vida sería la de los pacientes que usan mexiletina con respecto a pacientes que reciben solo cualquier otra atención de apoyo (fisioterapia, terapia ocupacional, entre otros) y finalmente existe una reducción de recursos de salud mental en pacientes en tratamiento con este fármaco (24).

-Lamotrigina: es otro bloqueador de los canales de sodio, en un estudio cruzado de fase II con placebo donde se midieron los resultados antes y durante el uso del fármaco por medio de Myotonic Behavior Scale (Tabla 2) con una dosis de 150 y 300 mg se concluyó que tiene una eficacia similar a la mexiletina, su principal efecto secundario es la cefalea, se podría usar

como primera línea en pacientes sin tratamiento farmacológico previo o que presenten intolerancia a mexiletina (26).

Tabla 2. Myotonic Behavior Sacale (MBS)

0	Sin rigidez
1	Existe algo de rigidez que puede ser ignorada
2	Existe algo de rigidez que puede ser ignorada a veces, pero no afecta las actividades diarias
3	Existe rigidez que exige un mayor nivel de conciencia mental al realizar algunos deberes y actividades
4	Existe una severa rigidez que afecta todos los deberes y actividades
5	Existe una rigidez incapacitante que exige un movimiento constante para no estar totalmente bloqueado en cuanto al movimiento

Fuente: Desahpy et al. Targeted Therapies for Skeletal Muscle Ion Channelopathies: Systematic Review and Steps Towards Precision Medicine. Journal of Neuromuscular Diseases 8(3)
Elaborado por: Los autores

-Carbamazepina: Se reportó el uso de Carbamazepina a dosis bajas en pacientes con miotonía congénita tanto recesiva como dominante, obteniendo resultados muy favorables sin necesidad de buscar alternativa farmacológica, este es un fármaco con pocas investigaciones sobre su uso en este contexto (25).

-Otros: Existe información acerca de pacientes tratados con fenitoína las cuales muestran escasa respuesta. También se reporta el caso de un paciente tratado con propafenona (antiarrítmico) que demostró ser eficaz en el alivio de los síntomas, en el mismo estudio chino se concluyó que la fenitoína y gabapentina fueron los tratamientos más eficaces en miotonía congénita recesiva, sin embargo, se informa que en estudios más recientes la mexiletina y lamotrigina son más eficaces (14).

Así mismo Martos Lirio et al, en su revisión de casos usó oxcarbazepina (anticonvulsivo) como tratamiento, dando buena respuesta en general, pero se reporta un paciente en el cual disminuyó su eficacia cambiando su tratamiento a mexiletina, otro paciente fue tratado con acetazolamida, carbamazepina y zonisamida sin obtener resultados por pérdida de eficacia o presencia de efectos secundarios (26).

Como se ha mencionado, estas opciones sirven solamente como tratamiento sintomatológico, pues no actúan directamente en el canal CIC-1, existen ya algunas investigaciones en curso para tratar de descifrar pistas para el descubrimiento de activadores o chaperonas

farmacológicas como la ubiquitinación que mostró eficacia in vitro corrigiendo la proteína mal plegada; o la acetazolamida que se usa empíricamente al aumentar las corrientes de cloruro en células cultivadas que expresan canales CIC-1. Aún queda demostrar estas acciones en fibras musculares esqueléticas de los seres vivos (21).

La modificación del estilo de vida puede contribuir de manera significativa, lo cual incluye evitar el estrés y el frío. Se sabe que el ejercicio, en particular la gimnasia, es útil para aliviar la miotonía. El ejercicio de resistencia regular mejora el estado físico y el rendimiento máximo de la carga de trabajo en estos pacientes, tras estudiar individuos y no encontrar elevaciones de creatina quinasa se comprobó que el entrenamiento aeróbico regular no induce daño muscular (27).

2.13 Pronóstico

La enfermedad de Becker tiene una lenta evolución con el paso de los años en el paciente por lo que en el momento de aparición de los síntomas ésta no suele progresar, además no posee efectos sistémicos, no limita la esperanza de vida ni tampoco la modifica. Por otro lado miotonía congénita de Becker es más severa que la enfermedad de Thomsen y la debilidad permanente puede persistir en el tiempo. Además, se debe informar sobre la planificación familiar debido al riesgo que existe de que sus descendientes presenten o sean portadores de este trastorno miotónico tanto de Becker o Thomsen (16). En un estudio de un niño saudí de 6 años con miotonía congénita de Becker que fue tratado adecuadamente y logró una modesta respuesta, su condición se mantuvo estable con mínima debilidad e hipertrofia muscular (28).

Capítulo III

3.1 Objetivo General

- Describir un caso clínico de miotonía congénita de Becker para su posterior análisis y búsqueda bibliográfica

3.2 Objetivos Específicos

- Mencionar la forma de presentación clínica de miotonía congénita de Becker.
- Detallar el procedimiento para establecer un diagnóstico preciso y temprano.
- Investigar opciones terapéuticas que mejoren la calidad de vida de los pacientes.

Capítulo IV

4.1 Tipo de estudio

El tipo de estudio fue un caso clínico de carácter descriptivo-narrativo complementado con revisión bibliográfica

4.2 Área de estudio

El presente estudio se realizó en la ciudad de Loja situada en Ecuador, Provincia de Loja, perteneciente a la zona 7.

4.3 Universo y muestra

Por el tipo de estudio realizado, no aplica.

4.4 Criterios de inclusión y exclusión

Por el tipo de estudio realizado, no aplica.

4.5 Variables

Por el tipo de estudio realizado, no aplica.

4.6 Métodos, técnicas e instrumentos para la recolección de la información

El método elegido en este estudio para la recolección de datos fue la anamnesis y examen físico, revisión de exámenes complementarios del paciente, y búsqueda de bibliografía complementaria para el análisis del caso. Posterior a la firma del consentimiento informado (Anexo A) y el asentimiento directo (Anexo B), la anamnesis y examen físico fueron guiados en base a una previa búsqueda de información y capacitación de los autores sobre Miotonía congénita de Becker. Dentro de la anamnesis se profundiza en el síntoma más llamativo del paciente el cual es el fenómeno miotónico de miembros inferiores, además de poner mayor énfasis en el examen físico neurológico y osteomuscular siendo los sistemas de mayor afectación en esta patología. Posteriormente, los representantes legales proporcionaron los exámenes diagnósticos que constan de: exámenes de laboratorio, examen neurofisiológico y examen genético describiendo los hallazgos más significativos para el reporte del caso.

Para la búsqueda de las fuentes de información se realizó una pesquisa de evidencia científica disponible en las siguientes bases de datos: PUBMED usando términos MESH: ("Myotonia Congenita/classification"[Mesh] OR "Myotonia Congenita/diagnosis"[Mesh] OR

"Myotonia Congenita/diagnostic imaging"[Mesh] OR "Myotonia Congenita/epidemiology"[Mesh] OR "Myotonia Congenita/etiology"[Mesh] OR "Myotonia Congenita/genetics"[Mesh] OR "Myotonia Congenita/pathology"[Mesh] OR "Myotonia Congenita/rehabilitation"[Mesh] OR "Myotonia Congenita/therapy"[Mesh]) OR "Becker myotonia congenita" [tw] OR channalopat* [tw] OR "chloride chanel" [tw] OR "autosomal recessive myotonia" [tw] OR "CLCN1 gen" [tw] OR "non dystrophic myotonia" [tw] OR "non consanguinity becker myotonia" y finalmente en SCIENCE DIRECT y SCIELO con la palabra clave "Becker myotonia congenita".

Más adelante la selección se realizó en 4 fases basadas en las propuestas de la guía PRISMA: identificación, screening, elegibilidad e inclusión. En la fase de identificación se seleccionaron los documentos identificados a través de la búsqueda en las bases de datos; en la segunda fase, se excluyeron artículos duplicados y evaluados según título y resumen. En la fase de elegibilidad se analizaron los documentos a texto completo. Por último, la cuarta fase, se incluyeron aquellos que cumplían los criterios de elegibilidad planteados: dentro de los 5 años entre el rango 2018-2023, pertenecientes a la especie humana, y que sean de tipo casos clínicos, ensayos preclínicos, clínicos, revisiones bibliográficas y revisiones sistemáticas.

4.7 Procedimiento para la recolección de información

Posterior a la recolección de datos del paciente se registraron en el programa Microsoft Word 2016 y en la plataforma Google Docs donde solo los autores y el director tenían acceso.

Con respecto a la búsqueda bibliográfica se creó una base de datos en Excel donde se registran todos los artículos seleccionados, ésta a su vez constituyó un filtro final de los artículos a analizar para el desarrollo de la discusión. Se clasificaron por año, fuente, hallazgo y código DOI. Además, esta base ayudó a recopilar información de forma ordenada y facilitó la reproducibilidad de la búsqueda. Finalmente, se usó la herramienta Zotero para citar de manera adecuada la bibliografía.

4.7.1 Capacitación

Los autores realizaron una extensa revisión bibliográfica del tema de investigación, especialmente de artículos científicos y repositorios académicos como PubMed, Science Direct, Scielo previo al contacto con el paciente.

4.8 Plan De Tabulación Y Análisis

Los resultados se presentaron en un informe descriptivo-narrativo donde se expuso cuadro clínico, diagnóstico, exámenes complementarios, tratamiento, evolución del caso clínico y discusión la cual resaltó los puntos más importantes del caso, integrándolos con resultados previos de artículos revisados.

4.9 Aspectos bioéticos

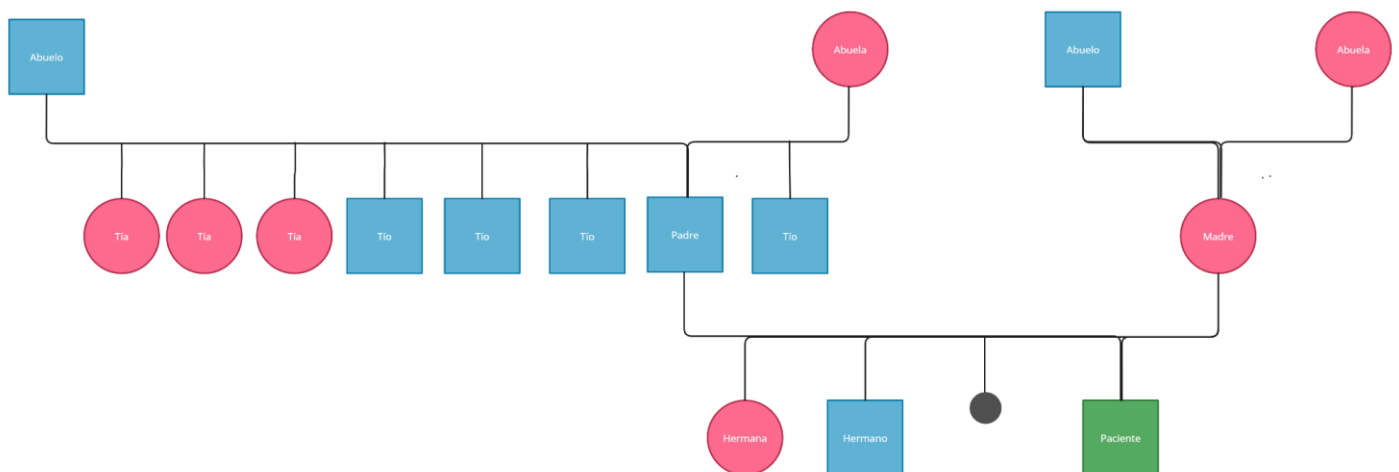
- Presentación y aprobación del protocolo por el Área de trabajo de titulación y Comité de Bioética de la Universidad de Cuenca
- Para garantizar la confidencialidad del paciente, los datos fueron anonimizados con el fin de no reconocer su identidad
- El consentimiento informado (Anexo A) y el asentimiento directo (Anexo B) se realizaron en base a los requerimientos del Comité de Bioética de la Universidad de Cuenca y del Ministerio de Salud Pública del Ecuador, los cuáles fueron firmados por los padres de familia y el paciente previo a realizar la anamnesis, examen físico y entrega de exámenes complementarios.
- Se presentó un consentimiento informado en el que se explicó los objetivos, alcance y propósito de la investigación
- Los resultados de la investigación fueron reportados al Comité de Bioética de Investigación en Salud de la Universidad de Cuenca
- No existen conflictos de interés con los participantes de la investigación

Capítulo V

5.1 Resultados

5.1.1 Reporte de caso clínico

Paciente masculino de 10 años que presentó miotonía al iniciar la marcha desde aproximadamente 8 años atrás, este síntoma era predominante en miembro inferior izquierdo, que conducía a caídas frecuentes y a caminar con inestabilidad que mejoraba alrededor de 2-3 minutos tras la marcha continua (fenómeno de warm up). La sintomatología empeoraba en temperaturas bajas y cuando el paciente presentaba patologías concomitantes como infecciones respiratorias y gastrointestinales. Conforme transcurría su desarrollo se añadió al cuadro dificultad para subir escaleras, saltar sobre un pie, correr, además de calambres frecuentes y mialgias en especial en miembros inferiores. Dichas manifestaciones interrumpían sus actividades de la vida diaria, tales como estudios, recreación y ámbito social. Durante el periodo gestacional la madre presentó amenaza de aborto en el sexto mes de gestación y parto por cesárea a las 36 SG debido a oligohidramnios. En el ámbito familiar, es el tercero de 3 hermanos, sin presencia de sintomatología similar en el círculo familiar, por lo que no existen antecedentes de importancia y los padres no son consanguíneos lo cual se comprobó mediante un genograma (Figura 1).



Recuadro azul: Hombre. Círculo rosa: Mujer. Recuadro verde: Paciente en estudio. Círculo negro: Aborto

Figura 1. Genograma del paciente que demuestra no consanguinidad de los padres

Elaborado por: Los autores

Los hallazgos del examen físico revelaron hipertrofia muscular generalizada (Imagen 1,2,3,4,5,6) y leve disminución de fuerza en miembro superior izquierdo. A los movimientos pasivos presenta mínima resistencia en la articulación del codo a la flexión y en la articulación

de la rodilla a la flexión y extensión bilateralmente. Se verificó el fenómeno de warm up mediante contracción voluntaria del músculo cuádriceps durante 10 segundos, donde el paciente refirió fenómeno miotónico y dolor, inmediatamente se pidió que contraiga y relaje el músculo por 5 veces eliminando la sintomatología anterior.



Imagen 1



Imagen 2



Imagen 3

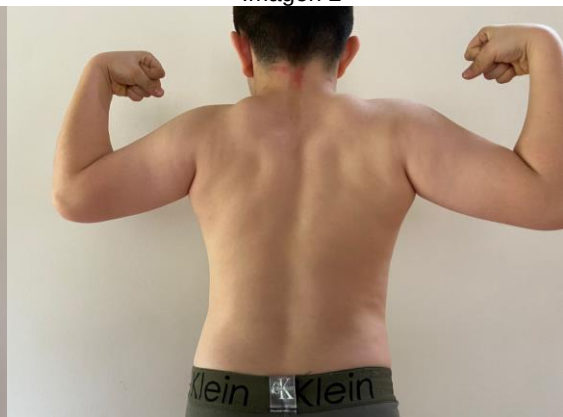


Imagen 4



Imagen 5

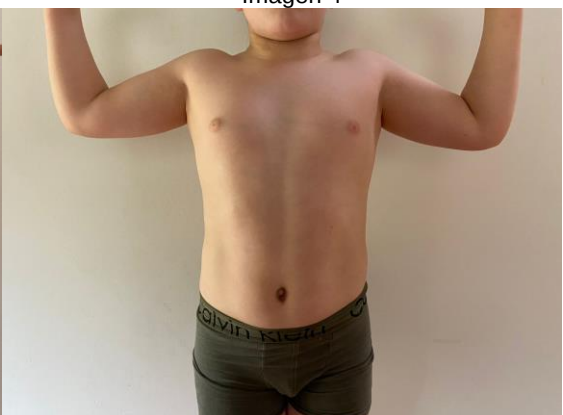


Imagen 6

De los exámenes complementarios realizados, la primera medición de CK (Anexo C) fue 155 U/L manteniéndose siempre en rangos normales en los controles, en la electromiografía realizada a los 5 años 4 meses de edad (Anexo D), del músculo tibial anterior, gemelo interno, y glúteo mayor derechos e izquierdos resalta un trazado miopático difuso acompañado de descargas miotónicas compatible con miotonía de tipo congénita. En el estudio genético por

secuenciación WES (Anexo E) se detectó la variante c.180+3A>T p.? en aparente homocigosis en el intrón 1 del gen CLCN1.

Inició su tratamiento a los 4 años y medio de edad con Carbamazepina suspensión oral al 2%, 0,5 cc dos veces al día, y luego se fue aumentando continuamente hasta llegar a 2,5 cc; después, el médico cambió a Carbamazepina tableta de 400 mg diarios. Actualmente se mantiene a dosis de 800 mg diarios repartido en $\frac{3}{4}$ de tableta en la mañana, $\frac{1}{2}$ tableta al medio día y $\frac{3}{4}$ de tableta en la noche.

El paciente ha evolucionado favorablemente, la madre indica que ha disminuido la sintomatología de manera notable, en especial el fenómeno miotónico a tal punto de ser casi imperceptible la dificultad para subir escalones, presentar caídas y ejecutar saltos sobre un pie. No obstante, en escasas ocasiones aún manifiesta mialgias y calambres musculares las cuales son resueltas rápidamente con el reposo y no interfieren con las actividades diarias del paciente.

5.1.2 Secuencia de búsqueda PRISMA

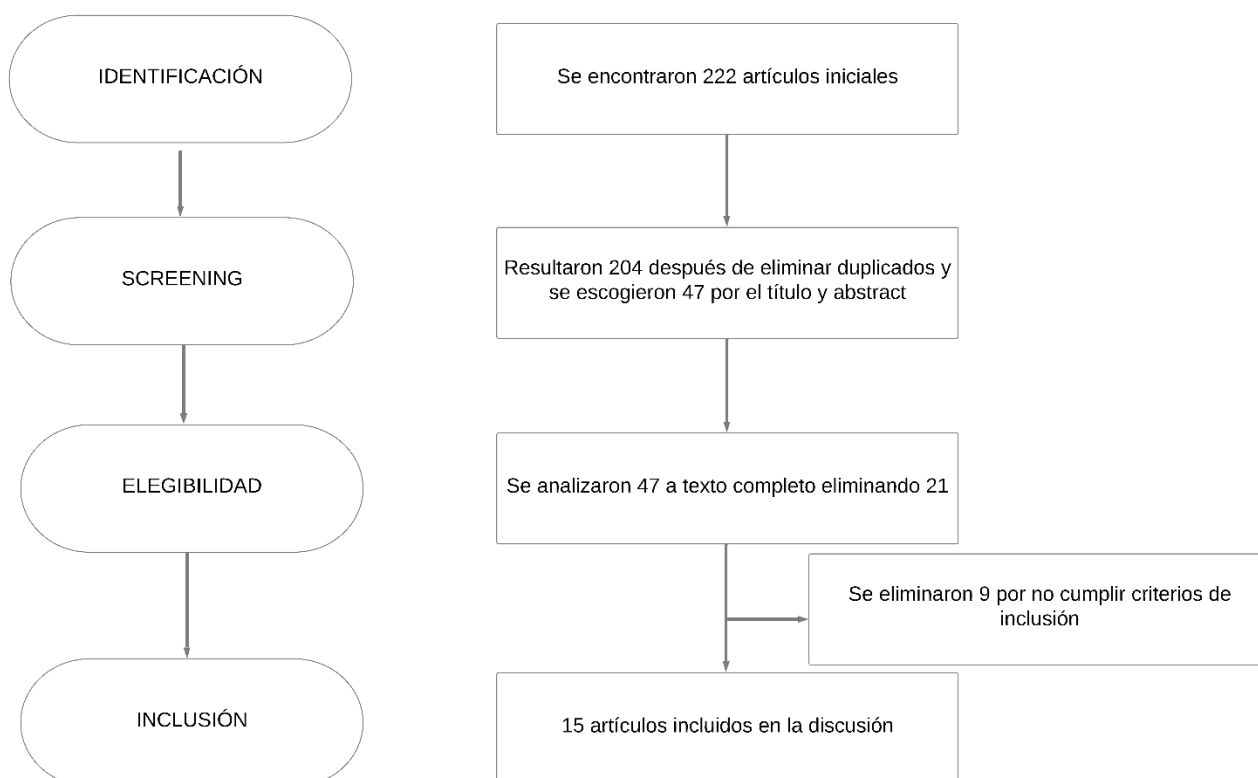


Figura 2. Secuencia de búsqueda PRISMA
Elaborado por: Los autores

Capítulo VI

6.1 Discusión

Partiendo desde el síntoma principal del paciente, la miotonía, indicativa de afección del músculo esquelético guía hacia dos caminos, miotonías distróficas y no distróficas (Tabla 3). En el contexto del paciente presentado, al no manifestar algún tipo de atrofia muscular o afectación de otros sistemas se sospecharía como principal diagnóstico una miotonía de tipo no distrófica que incluye: miotonía congénita, paramiotonía congénita (PMC) y miotonía de canales de sodio (13). El cuadro clínico manifestó características presumibles de una miotonía congénita: afectación principal de miembros inferiores, alivio ante contracción muscular repetitiva, agravamiento de los síntomas ante bajas temperaturas y al despertar (11). La aparición de los mismos, en el individuo fueron tempranos con respecto a lo que dicta la bibliografía, no obstante, Wright et al., informa sobre un caso que comparte un cuadro similar: miotonía en la marcha en su primera infancia (0-5 años) que condujo a caídas frecuentes y mejoraba con el movimiento repetitivo (12). También, Hu et al., concluye en su estudio de pacientes chinos que el inicio de los síntomas fue a los 3 años (entre 1-5 años) refiriendo miotonía al levantarse las sillas o subir escaleras (29).

Tabla 3. Miotonías no distróficas

	Miotonía congénita		Paramiotonía congénita	Miotonía canal de Na
	Thomsen	Becker		
Herencia	Autosómica dominante	Autosómica recesiva	Autosómica dominante	Autosómica dominante
Canal	Cloro (CLCN1)		Sodio (SCN4A)	
Edad de inicio	Al nacimiento	4-12 años	Al nacimiento y menos de 10 años	Menos de 10 años
Distribución	Piernas, brazos, cara		Cara y manos	Variable
Efecto del fenómeno de calentamiento	Mejoría		Empeoramiento	Variable

Empeoramiento por frío	Leve	Grave	Variable
Parálisis periódica	No	Sí	No
Empeoramiento por ingesta de K	No	Sí	Sí

Fuente: Canalopatías del músculo esquelético de base genética: parálisis periódicas y miotonías no distróficas. Medicine 12(76)

Elaborado por: Los autores

Un dato importante, son los antecedentes familiares del paciente en estudio, debido a que todos son negativos, lo cual difiere un poco de la literatura, pues Chakravatry et al., expone una serie de casos de dos hermanos nacidos de un matrimonio no consanguíneo, que dentro de su círculo familiar había personas que presentaban quejas similares a los que se les diagnosticó miotonía congénita autosómica recesiva (30). También se puede citar a Sousa et al que menciona en su serie de casos, pero esta vez sobre una familia consanguínea con mutación en CLCN1 donde se secuenció el exoma de 7 miembros con positividad en 3 (la madre, el padre y el hijo menor) (31).

Con respecto al diagnóstico de este individuo, la CK sérica se ha encontrado siempre en límites normales, la cual debe medirse antes de la electromiografía (EMG) ya que puede aumentar transitoriamente si se realiza varias horas después de la finalización de ésta; además, suele estar elevada en necrosis de la fibra muscular o en el aumento de la permeabilidad de la membrana muscular, sin embargo, en muchos de los pacientes no se puede establecer una causa subyacente, lo que destaca la importancia de las pruebas electromiográficas como un paso esencial para el diagnóstico (15).

En 4 pacientes del estudio de Li et al., los valores de CK se encontraron 1.4 a 2.9 por encima al límite superior del nivel de referencia normal (275.2 a 579.6 UI) y se ha descrito la elevación de CK solamente en el 10% de pacientes chinos (14). De otra manera, Vereb, Montagnese et al., demostraron en pacientes alemanes con miotonía no distrófica (48 con miotonía congénita) que el 40% de ellos el CK fue normal (32).

La EMG reveló descargas miotónicas en músculo tibial anterior, gemelo interno, y glúteo mayor derechos e izquierdos. Nojszewska et al., demuestra la gran utilidad de esta prueba al registrar descargas miotónicas en el 95,8% de los músculos examinados (bíceps braquial, primer interóseo dorsal, vasto lateral, vasto medial y tibial anterior) en 36 de sus pacientes

siendo 6 de ellos portadores de miotonía tipo Becker (16). De manera similar, Sun et al., observó descargas miotónicas en todos los pacientes con mutación CLCN1 (n=11) demostrada en deltoides, bíceps, primer interóseo dorsal, tibial anterior y gastrocnemio pero particularmente en miotonía congénita de Becker hubo una mayor prevalencia en recto abdominal, flexor radial del carpo e iliopsoas (33).

El análisis genético identificó la mutación en el gen CLCN-1 estableciendo finalmente el diagnóstico de Miotonía congénita de Becker. La variante c.180+3A>T encontrada en el individuo ya ha sido descrita anteriormente y registrada en la base de datos gnomAD como patogénica, además de registrarse prevalentemente en España y asociada a herencia autosómica recesiva (26,34). Con respecto a la variabilidad mutacional del canal de cloruro no existe relación genotipo-fenotipo (35).

El tratamiento empleado fue carbamazepina por decisión de su médico de cabecera, sin embargo, cabe recalcar la razón de la elección de este fármaco sobre la mexiletina ante diversos estudios que hacen énfasis en la eficacia y seguridad de esta última. No se encontró ningún tipo de información acerca de mexiletina en Ecuador, por lo que el motivo principal de dicha elección sería la falta de disponibilidad en el país. En relación a la carbamazepina, Özgün no obtuvo una respuesta clínica significativa en su estudio de pacientes con miotonía congénita, incluso con dosis aumentadas de 20 mg/kg/día por lo que optó al cambio a mexiletina generando resultados superiores sobre la miotonía, pero aquí mismo se cita un estudio de Lyons et al donde observó una respuesta espectacular a la carbamazepina en dosis bajas en pacientes con la variante de Becker (36).

La evolución en general de la patología es favorable ya que no suele existir una progresión en los síntomas, pues con un adecuado diagnóstico y tratamiento no influirá en la calidad de vida, lo que se ha visto reflejado en el presente caso tomando en cuenta que en el tiempo que lleva de tratamiento ha disminuido significativamente su sintomatología en particular el fenómeno miotónico.

Es necesario resaltar que la predominancia de este tipo de enfermedades es mayor en países europeos; no se cuenta con un dato exacto sobre la prevalencia en Latinoamérica y específicamente en Ecuador, razón por la que pueden pasar desapercibidas estas patologías huérfanas. Mediante esta investigación se trató de concienciar a la comunidad médica de nuestro medio para realizar diagnósticos asertivos y tempranos para un correcto manejo y mejora de la calidad de vida.

6.2 Limitaciones

La principal limitación fue la escasez de bibliografía científica acerca de miopatías congénitas en Latinoamérica, pues la mayoría de estudios sobre clínica, presentación, diagnóstico y tratamientos corresponden a países europeos y China.

Capítulo VII

7.1 Conclusiones

Ante la aparición de miotonía en edades tempranas, se puede sospechar en diversos trastornos miotónicos. En consecuencia, se debe indagar más a fondo mediante la historia clínica y examen físico guiado obteniendo las características más específicas, proporcionando las pautas para un manejo diagnóstico correcto y temprano. No se encontró un algoritmo que defina el proceso a seguir para el diagnóstico de miotonía congénita, de tal manera, después de analizar la bibliografía los autores hemos propuesto el siguiente que puede servir en la práctica médica:

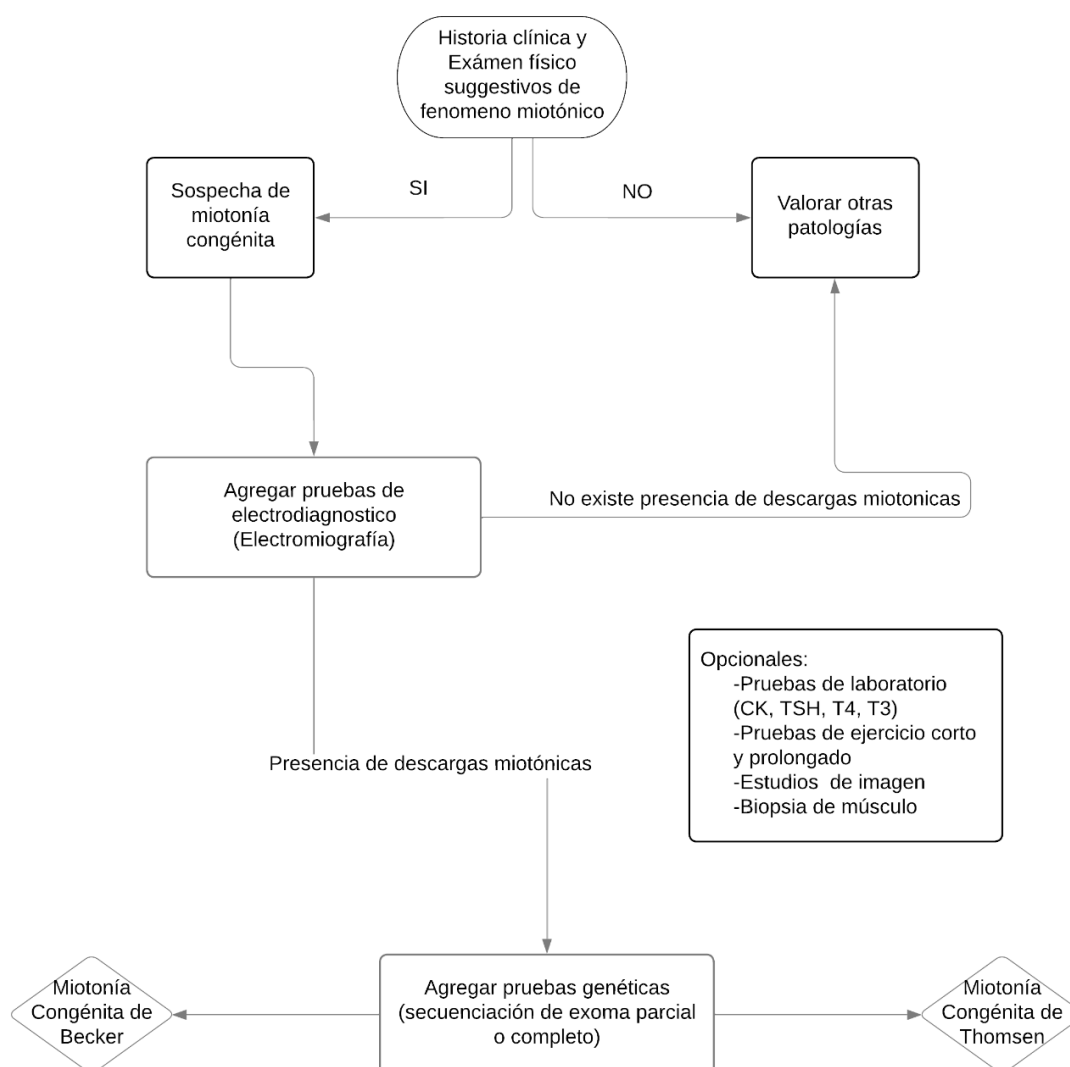


Figura 3. Algoritmo diagnóstico de miotonía congénita
Elaborado por: Los autores

La prueba más útil para confirmar la presencia o no de miotonía es la electromiografía, posterior a su confirmación debe realizarse la secuenciación del exoma que indicará el genotipo exacto de la mutación y el canal afectado.

Una vez establecido el diagnóstico, se deberá tratar de manera precoz para potenciar la calidad de vida del paciente, siendo la mejor opción la Mexiletina; ante la falta de disponibilidad en Ecuador se podrá optar por otras opciones como carbamazepina o lamotrigina.

Finalmente, el caso clínico expande la información acerca de estas enfermedades huérfanas en Ecuador incentivando a la comunidad médica a valorar y detectar tempranamente cualquier signo o síntoma alarmante o poco usual que nos brinde la sospecha para un manejo diagnóstico y terapéutico certero y temprano, evitando así que pasen desapercibidas.

7.2 Recomendaciones

- Se recomienda una investigación minuciosa en presencia de miotonía en algún paciente, considerando todos los diagnósticos posibles.
- No basar el diagnóstico solamente en pruebas de laboratorio (CK) ya que su alteración puede sugerir una patología muscular no específica, pero frente a valores basales tampoco la descartan.
- Ante la duda de resultados de EMG se puede optar por realizar una prueba de ejercicio corto y prolongado.
- No se debe dar por concluido el diagnóstico de miotonía congénita solo con EMG, es importante realizar pruebas genéticas adecuadas para descifrar el tipo exacto.
- Usar mexiletina siempre y cuando exista disponibilidad inmediata y a largo plazo debido a que el tratamiento es permanente.

Referencias

1. NORD. Miotonía congénita [Internet]. Quincy. 2015 [citado el 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://rarediseases.org/rare-diseases/myotonia-congenita/>
2. Bryan ES, Alsaleem M. Myotonia Congenita. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [citado 20 de febrero de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562335/>
3. Vázquez M, Vindas R, Cuenca P, Carazo G, Morales F. Estudios genético moleculares de miotonías hereditarias en la población costarricense. Población y Salud en Mesoamérica. 2022; 19(2): 23. DOI: 10.15517/psm.v0i19.48067
4. Stunnenberg BC, LoRusso S, Arnold WD, Barohn RJ, Cannon SC, Fontaine B, et al. Guidelines on clinical presentation and management of nondystrophic myotonias. Muscle Nerve. Octubre de 2020; 62(4): 430-44. DOI: 10.1002/mus.26887
5. Stourac P, Kosinova M. Recessive myotonia congenita (Becker's disease). Anästhesiologie. 8 de noviembre de 2019; 60: (S545-53). DOI: 10.19224/ai2019.s545
6. Olave-Rodriguez JA, Bonilla-Escobar FJ, Candelo E, Rodriguez-Rojas LX. First Two Case Reports of Becker's Type Myotonia Congenita in Colombia: Clinical and Genetic Features. Appl Clin Genet. Diciembre de 2021; 14: 473-9. DOI: 10.2147/TACG.S323559
7. Lorenz C, Meyer-Kleine C, Steinmeyer K, Koch MC, Jentsch TJ. Genomic organization of the human muscle chloride channel CIC-1 and analysis of novel mutations leading to Becker-type myotonia. Hum Mol Genet. 1994; 3(6): 941-6. DOI: 10.1093/hmg/3.6.941
8. Palma C. Estudio del gen CLCN1 en pacientes de miotonía congénita: caracterización funcional de nuevas mutaciones [Internet]. Madrid. 2017. Universidad Autónoma de Madrid. [citado el 27 de febrero de 2023]. Disponible en: https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/679836/palma_milla_carmen.pdf?sequence=1.
9. Biblioteca Nacional de Medicina. gen CLCN1 [Internet]. MedlinePlus. 2020 [citado el 27 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/genetics/gene/clcn1/>
10. Palma C, Prior C, Gómez-Gonzalez C, Martínez-Montero P, Pascual SI, Molano J. Miotonía congénita, una miopatía no distrófica. Rev Lab Clínico. Octubre de 2016; 9(4): 195-202. DOI: 10.1016/j.labcli.2016.07.003
11. Phillips L, Trivedi JR. Skeletal Muscle Channelopathies. Neurotherapeutics. Octubre de 2018; 15(4): 954-65. DOI: 10.1007/s13311-018-00678-0
12. Wright S, Ghosh PS. A Boy with Herculean Appearance. J Pediatr. Mayo de 2022; 244: 245-6. DOI: 10.1016/j.jpeds.2021.12.039
13. Ramón C. Canalopatías del músculo esquelético de base genética: parálisis periódicas y miotonías no distróficas. Med - Programa Form Médica Contin Acreditado. Abril de 2019;

- 12(76): 4478-85. DOI: 10.1016/j.med.2019.04.002
14. Li Y, Li M, Wang Z, Yang F, Wang H, Bai X, et al. Clinical and molecular characteristics of myotonia congenita in China: Case series and a literature review. *Channels*. 31 de Diciembre de 2022; 16(1): 35-46. DOI: 10.1080/19336950.2022.2041292
15. Martinez-Thompson JM. Electrodiagnostic Assessment of Myopathy. *Neurol Clin*. Noviembre de 2021; 39(4): 1035-49. DOI: 10.1016/j.ncl.2021.06.007
16. Nojszewska M, Lusakowska A, Gawel M, Sierdzinski J, Sulek A, Krysa W, et al. The needle EMG findings in myotonia congenita. *J Electromyogr Kinesiol*. Diciembre de 2019; 49: 102362. DOI: 10.1016/j.jelekin.2019.102362
17. Duno M, Vissing J. Myotonia Congenita [Internet]. National Library of Medicine. 2021. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1355/>
18. Vivekanandam V, Männikkö R, Matthews E, Hanna MG. Improving genetic diagnostics of skeletal muscle channelopathies. *Expert Rev Mol Diagn*. 2 de julio de 2020; 20(7): 725-36. DOI: 10.1080/14737159.2020.1782195
19. Bolaño, Maria. Potencial de la secuenciación del exoma completo en genética médica. *Archivos de Medicina*. 2022; 18(11): 1569. DOI: 10.36648/1698-9465.22.18.1569
20. Nojszewska M, Lusakowska A, Gawel M, Sierdzinski J, Sulek A, Krysa W, et al. Value of short exercise and short exercise with cooling tests in diagnosis of recessive form of myotonia congenita (Becker disease) — are sex differences important? *Neurol Neurochir Pol*. 31 de octubre de 2022; 56(5): 399-403. DOI: 10.5603/PJNNS.a2022.0051
21. Desaphy JF, Altamura C, Vicart S, Fontaine B. Targeted Therapies for Skeletal Muscle Ion Channelopathies: Systematic Review and Steps Towards Precision Medicine. Bonne G, editor. *J Neuromuscul Dis*. 13 de mayo de 2021; 8(3): 357-81. DOI: 10.3233/JND-200582
22. Vicart S, Franques J, Bouhour F, Magot A, Péréon Y, Sacconi S, et al. Efficacy and safety of mexiletine in non-dystrophic myotonias: A randomised, double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Neuromuscul Disord*. Noviembre de 2021; 31(11): 1124-35. DOI: 10.1016/j.nmd.2021.06.010
23. De Bellis M, Boccanegra B, Cerchiara AG, Imbrici P, De Luca A. Blockers of Skeletal Muscle Nav1.4 Channels: From Therapy of Myotonic Syndrome to Molecular Determinants of Pharmacological Action and Back. *Int J Mol Sci*. 3 de enero de 2023; 24(1): 857. DOI: 10.3390/ijms24010857
24. Chapman AM, Schurer M, Weijers L, Omar A, Lee H, Weidenfeller AZ, et al. Improving the understanding of how patients with non-dystrophic myotonia are selected for myotonia treatment with mexiletine (NaMuscla): outcomes of treatment impact using a European Delphi panel. *BMC Neurol*. 1 de diciembre de 2021; 21(1): 467. DOI: 10.1186/s12883-

021-02491-3

25. Lyons MJ, Duron R, Molinero I, Sangiuolo F, Holden KR. Novel CLCN1 Mutation in Carbamazepine-Responsive Myotonia Congenita. *Pediatr Neurol*. Mayo de 2010; 42(5): 365-8. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2010.01.014
26. Martos Lirio MF, Calvo Medina R, Ruiz García C, Ramos Fernández JM. Miotonía congénita. Incidencia y presentación de una serie de casos. *Rev Neurol*. 2023; 76(04): 147. DOI: 10.33588/rn.7604.2021357
27. Andersen G, Løkken N, Vissing J. Aerobic training in myotonia congenita: Effect on myotonia and fitness. *Muscle Nerve*. Octubre de 2018; 56(4): 696-9. DOI: 10.1002/mus.25549
28. Alshahrani AAZ, Kayyali H. A 6-Year-Old Saudi Boy with Myotonia Congenita. *Egypt J Hosp Med*. Enero de 2018; 70(9): 1445-7. DOI: 10.12816/0044666
29. Hu C, Shi Y, Zhao L, Zhou S, Li X. Myotonia Congenita: Clinical Characteristic and Mutation Spectrum of CLCN1 in Chinese Patients. *Front Pediatr*. 1 de noviembre de 2021; 9:759505. DOI: 10.3389/fped.2021.759505
30. Chakravarty K, Lal V, Ray S. A novel mutation in the clcn1 gene causing autosomal recessive myotonia congenita in siblings. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021;24(4). DOI: 10.4103/aian.AIAN_970_20
31. Souza LS, Calyjur P, Ribeiro AF, Gurgel-Giannetti J, Pavanello RCM, Zatz M, et al. Association of Three Different Mutations in the CLCN1 Gene Modulating the Phenotype in a Consanguineous Family with Myotonia Congenita. *J Mol Neurosci*. noviembre de 2021; 71(11): 2275-80. DOI: 10.1007/s12031-020-01785-4
32. Vereb N, Montagnese F, Gläser D, Schoser B. Non-dystrophic myotonias: clinical and mutation spectrum of 70 German patients. *J Neurol*. Mayo de 2021; 268(5): 1708-20. DOI: 10.1007/s00415-020-10328-1
33. Sun J, Luo S, Song J, Huang J, Cai S, Zhu W, et al. Electromyographic Features in a Chinese Cohort With Hereditary Skeletal Muscle Channelopathies. *J Clin Neurophysiol*. Mayo de 2020; 37(3): 231-8. DOI: 10.1097/WNP.0000000000000635
34. GnomAd. CLCN1 chloride voltage-gated channel 1 [Internet]. Disponible en: https://gnomad.broadinstitute.org/variant/7-143013488-A-T?dataset=gnomad_r2_1
35. Sahin I, Erdem HB, Tan H, Tatar A. Becker's myotonia: novel mutations and clinical variability in patients born to consanguineous parents. *Acta Neurol Belg*. Diciembre de 2018; 118(4): 567-72. DOI: 10.1007/s13760-018-0893-0
36. Özgün N, Taşlıdere H. Congenital myotonia: a review of twenty cases and a new splice-site mutation in the clcn1 gene. *Turk J Pediatr*. 2020; 62(3): 450. DOI: 10.24953/turkjpmed.2020.03.012

Anexos

Anexo A. Consentimiento informado

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Miotonía congénita de Becker, un reto diagnóstico

Fecha: 18 de Febrero de 2023

Nombre de Los investigadores:
-Camila Alejandra Lamar Cueva
-Mateo Sebastián Rodas Cordero

Información general del proyecto de investigación
El proyecto de investigación a realizarse aborda la patología Miotonía Congénita de Becker, y tiene como objetivo servir como fuente de información para la práctica médica en el diagnóstico de esta enfermedad, para lo cual recaudaremos información directamente del paciente y de sus padres como representantes legales que pueden brindar información útil acerca del caso. Por lo tanto, se espera analizar un caso clínico de manera integral que conste con la información necesaria para ser de ayuda a la práctica médica en nuestro medio.

El proyecto de investigación ha sido seleccionado a razón de la escasez de información sobre Miotonía Congénita de Becker en Ecuador con el objetivo de facilitar futuros diagnósticos y evitar pasar por alto los mismos debido a su baja prevalencia a nivel mundial.

Beneficios: Aportará información útil para la práctica clínica de los médicos en el diagnóstico de Miotonía Congénita de Becker. También podrá ser usada a favor del paciente como evidencia y registro de su enfermedad para futuros análisis y seguimiento, además de encontrar posibles alternativas de tratamiento.

Protocolo de recolección de datos y muestras: La recolección se llevará a cabo de manera directa con el paciente y familiares directos (padre y madre) mediante una adecuada anamnesis, examen físico completo y fotografías del paciente sin mostrar su rostro. También se contará con los estudios diagnósticos existentes disponibles.

El paciente estudiado no recibirá ningún tipo de retribución o remuneración.
No existe ningún costo para el paciente tras la realización del estudio.

El tiempo de duración de la participación del paciente será de aproximadamente 4 meses.

Toda la información usada será estrictamente confidencial evitando dañar la autonomía del paciente y riesgos de carácter físico, psicológico o de cualquier otro tipo.

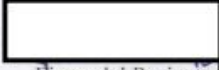
Números telefónicos de los investigadores:
-Camila Alejandra Lamar Cueva 0969786451
-Mateo Sebastián Rodas Cordero 0979023015

Se aclara que en cualquier momento del proceso investigativo el participante puede decidir retirarse sin ningún tipo de consecuencias. Su participación es libre y voluntaria.

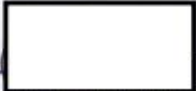
Consentimiento

Yo [REDACTED] he sido solicitado para dar mi consentimiento para que mi hijo [REDACTED] participe en el estudio de investigación titulado "Miotonía congénita de Becker, un reto diagnóstico". El estudio de investigación incluirá: recolección de datos mediante anamnesis, examen físico directo al paciente, fotografías del individuo sin mostrar el rostro, uso de exámenes complementarios preexistentes. Yo he leído la información anterior previamente, de la cual tengo una copia. He tenido la oportunidad de hacer la preguntas sobre la información y cada pregunta que he hecho ha sido respondida para mi satisfacción. He tenido

tiempo suficiente para leer y comprender los riesgos y beneficios de la participación de mi hijo. Yo autorizo voluntariamente que mi hijo participe en esta investigación.

 
Firma del Paciente

18-Febrero-2023
Fecha


Firma del Representante

18-Febrero-2023
Fecha

Nombre del investigador que obtiene el consentimiento: Camila Lamar Cueva


Firma del Investigador

18-Febrero-2023
Fecha

Anexo B. Asentimiento directo

ASENTIMIENTO DIRECTO

Miotonía congénita de Becker, un reto diagnóstico

Fecha: 18 de Febrero de 2023

Se me ha preguntado si deseo o no participar en este estudio de investigación. Conozco que en este estudio se realizarán preguntas, examinación física, fotografías sin mostrar el rostro, información sobre mi familia y uso de exámenes médicos previos.

Se me ha explicado en qué consistirá mi participación de manera verbal y teniendo la oportunidad de hacer preguntas y han aclarado mis dudas. A cada pregunta que yo he formulado me han respondido y he comprendido. He tenido tiempo suficiente para conocer y comprender los riesgos y beneficios de mi participación. Yo consiento participar en esta investigación.

Firma del niño:



Anexo C. Pruebas de laboratorio

Resultados de Laboratorio

EXAMEN	RESULTADO	UNIDAD	VALOR DE REFERENCIA
TP			
Tp	12.7	seg	
Inr	1.16		
Valor de Referencia: Hasta 1.3			
Actividad	99.3	%	
Fecha / 27/03/2018			

QUÍMICA**GLUCOSA AYUNAS Y 2 PP**

Glucosa Basal	93	mg / dl	[60 - 100]
Glucosa 2 H Post Prandial	63	mg / dl	
Creatinina	0.50	mg / dl	[0.30 - 0.70]
CPK	155	U / l	[39 - 308]

Fecha /
27/03/2018
27/03/2018

HORMONAS

FT4	1.19	ng / dl	
VALOR DE REFERENCIA:			
0 - 3 Días	: 0.66 - 2.71		
4 - 30 Días	: 0.83 - 3.09		
1 - 12 Meses	: 0.48 - 2.34		
1 - 18 Años	: 0.85 - 1.75		
ADULTOS	: 0.93 - 1.70		
TSH	2.65	μIU / ml	
VALOR DE REFERENCIA:			
0 - 3 Días	: 5.17 - 14.6		
4 - 30 Días	: 0.43 - 16.1		
1 - 12 Meses	: 0.62 - 8.2		
1 - 18 Años	: 0.55 - 7.1		
ADULTOS	: 0.27 - 4.2		

Anexo D. Electromiografía

INFORME NEUROFISIOLOGICO

NOMBRE:
EDAD: 5 AÑOS 4 MESES
DIAGNOSTICO: SD. EN ESTUDIO
MEDICO:
FECHA: 3 DE SEPTIEMBRE DEL 2018

Se realizó:

ELECTROMIOGRAFIA

MUSCULOS GLUTEO MAYOR, TIBIAL ANTERIOR Y GEMELO INTERNO, BILATERAL: Inserción aumentada acompañada de descargas miotónicas, no fibrilaciones en reposo, durante la activación voluntaria se obtuvieron trazados interferenciales incompletos formados por unidades de características normales con aumento de polifásicas y de baja amplitud, patrón mayormente presente a nivel proximal.

VELOCIDAD DE CONDUCCION MOTORA

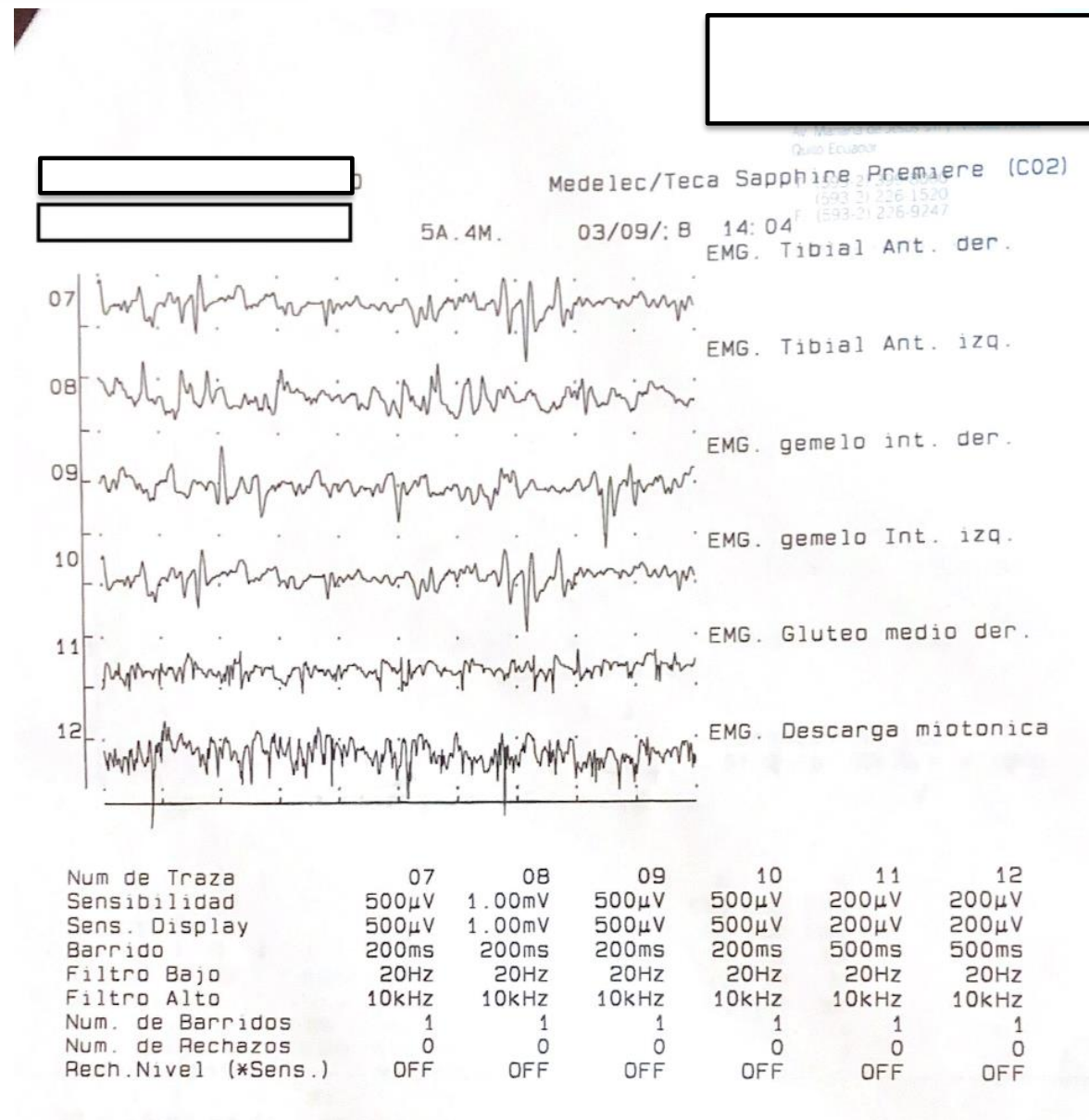
NERVIO PERONEO DERECHO: - Latencia distal: 5.18 ms. - Latencia proximal: 9.10 ms. - Distancia intercat.: 24 cm. - VCM.: 61.2 m/s. - Potencial Motor: 4.09 mV.	NERVIO PERONEO IZQUIERDO: - Latencia distal: 3.94 ms. - Latencia proximal: 8.42 ms. - Distancia intercat.: 23 cm. - VCM.: 51.3 m/s. - Potencial Motor: 4.12 mV.
--	--

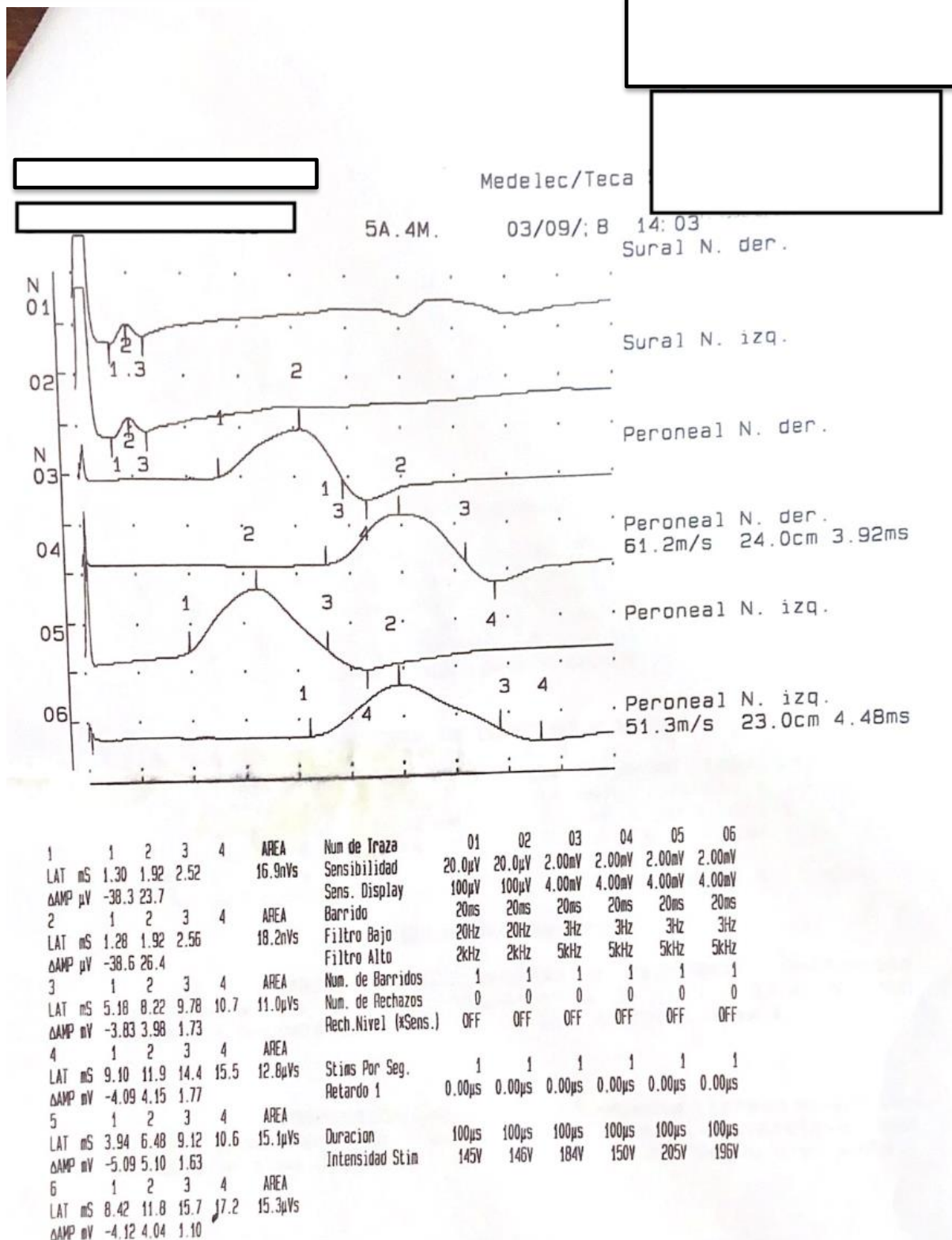
CONDUCCION SENSITIVA

NERVIO SURAL, DERECHO E IZQUIERDO: Conducción antidrómica, se obtuvieron potenciales de 23.7 y 26.4 uV. con latencias normales de 1.92 y 1.92 ms. respectivamente.

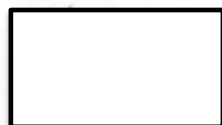
CONCLUSION: Destaca en el estudio trazado miopático difuso acompañado de descargas miotónicas, compatible con Mptonía de tipo Congénita. Se sugiere control según evolución.

Atte





Anexo E. Estudio genético



(Pág. 1/2)

(Versión 2. Emitido en 14-12-2018.) Esta versión actualiza y sustituye la versión anterior.

Nombre:

Fecha de nacimiento:

Tipo de muestra: Sangre Periférica (EDTA)

Género: Masculino



Quito

Información clínica: Disminución de la fuerza y volumen muscular en miembros superiores e inferiores. Hipertrofia de gemelos. EMG: trazado miopático difuso acompañado de descargas miotónicas compatible con miotonía congénita.

WES by CGC Genetics (whole exome sequencing)

Estudio n°: 846758

Fecha de activación: 11-09-2018

Resultado

Se ha detectado la variante probablemente patogénica **c.180+3A>T p.?** en aparente homocigosis en el gen **CLCN1**.

Interpretación

Este resultado suporta una etiología genética para el fenotipo que presenta este paciente.

La variante NM_000083.2(**CLCN1**):c.180+3A>T p.?, detectada en aparente homocigosis en el intrón 1 del gen **CLCN1** (**chr7**), ha sido descrita en varias familias con **miotonía autosómica recesiva**, tanto en homocigosis como en heterocigosis compuesta con variantes patogénicas, siendo considerada una de las variantes más comunes en la población española (PMID: 9040760, 22094069). Dicha variante ha sido reportada en la base de datos gnomAD (0.028%, con 79 individuos heterocigóticos reportados) y en la ClinVar (ID: 289967) como una variante patogénica. Localiza-se en uno nucleótido conservado y el análisis bioinformático no es concluyente cuanto a su efecto en el *splicing*. Por lo tanto, con los datos actualmente disponibles, esta debe ser clasificada como una variante probablemente patogénica. Variantes patogénicas en el gen **CLCN1** causan miotonía congénita, autosómica dominante (MIM 160800) o autosómica recesiva (MIM 255700). La presencia de la variantes en aparente homocigosis y su asociación con la forma recesiva de la enfermedad, podrá indicar una herencia autosómica recesiva en este paciente. Sin embargo, se recomiendan estudios de segregación.

Los valores obtenidos en este análisis fueron los siguientes:

- Profundidad de cobertura media 120X
- Umbral de calidad: cobertura >10X en 96.7% de las regiones-diana.

Ha sido emitida una nueva versión del informe por estar finalizada la secuenciación de Sanger para la variante detectada y para rectificación de la zigotia reportada en el resultado.

Comentario

Este resultado debe ser integrado en el contexto clínico y familiar del paciente. Se recomienda el estudio de los progenitores para confirmar la homocigosis.

Este resultado tiene consecuencias clínicas para este paciente/progenitores y otros familiares en riesgo, por lo que este resultado debe ser transmitido y orientado en contexto de asesoramiento genético.

(Versión 2. Emitido en 14-12-2018.) Esta versión actualiza y sustituye la versión anterior. Estudio n° 846758

Hallazgos secundarios (según recomendaciones del American College of Medical Genetics, ACMG)

No se han identificado variantes que cumplan los criterios propuestos por la ACMG para ser informadas como hallazgos secundarios (PMID: 27854360; 2535696; 23788249). Sin embargo, el exoma clínico es una metodología que no puede garantizar la detección de todas las mutaciones en todos los genes incluidos en la lista de la ACMG, por lo que un resultado negativo no excluye la presencia de mutaciones en este listado de genes, o de variantes no detectables por la técnica de NGS.

Método

Secuenciación de nueva generación (NextSeq, Illumina) de DNA genómico tras captura de regiones diana utilizando sondas de oligonucleótidos (V6, Agilent Technologies). Alineamiento e identificación de las bases a través de Burrows-Wheeler Aligner (BWA) y Genome Analysis Toolkit (GATK), utilizando como genoma de referencia el del Homo sapiens (UCSC hg19). Las variantes son filtradas y posteriormente analizadas bioinformáticamente con el fin de evaluar su patogenicidad y/o potencial para explicar el fenotipo clínico. La clasificación y descripción de las variantes se realizó de acuerdo con las recomendaciones internacionales (PMID: 25741868, 23887774). Se describen las variantes patogénicas, probablemente patogénicas y las variantes de significado clínico desconocido; no se describen las variantes benignas y las probablemente benignas. Las variantes que confirman un diagnóstico o que con gran probabilidad explican el fenotipo, se describen en el "Resultado" y se confirman de manera independiente por secuenciación de Sanger. Otras variantes de potencial interés clínico detectadas en este test, cuyas evidencias reunidas no apoyen de forma concluyente o contribuyan al fenotipo presentado, se describen en la tabla "Variantes potencialmente relevantes" y no se confirman por secuenciación de Sanger (en estos casos, esta confirmación se podrá realizar mediante solicitud específica del médico solicitante). La clasificación de las variantes puede sufrir alteraciones con el tiempo, debido a la aparición de nuevos datos poblacionales, científicos o clínicos. En cualquier momento se puede solicitar la revisión de la clasificación de las variantes de este informe. No se puede excluir que secuencias de pseudogenes y otras secuencias altamente homólogas o repetitivas puedan interferir en la capacidad de la técnica para la identificación de variantes en este estudio. Este análisis no excluye mutaciones fuera de las regiones analizadas o indetectables por el método utilizado (ej. grandes deleciones o duplicaciones, expansión de repeticiones trinucleotídicas, alteraciones epigenéticas así como alteraciones en mosaico de baja expresión). Los resultados obtenidos, así como su interpretación, dependen de que la muestra recibida haya sido correctamente identificada y de la información clínica aportada. NGS_W1