

Recomendaciones por consenso para el cuidado de niños con distrofia miotónica tipo I

Índice

Resumen.....	1
Consideraciones para cuidado general	2
Diagnóstico y clasificación	2
Asesoría genética	4
Atención neonatal	6
Manejo y consejería para el cuidado paliativo	8
Cirugía y anestesia	9
Enfoque de manejo basado en sistemas	11
Manejo respiratorio	11
Manejo cardiovascular	13
Debilidad del músculo esquelético, complicaciones ortopédicas y rehabilitación	15
Miotonía del músculo esquelético	17
Manejo ocular y auditivo	18
Manejo gastrointestinal y genitourinario	19
Manejo de neurodesarrollo	20
Manejo psicosocial	22
Somnolencia diurna excesiva	24
Endocrino y metabólico	25
Recomendaciones generales	26
Apéndice 1: Resumen del proyecto y lista de autores	27
Apéndice 2: Listas de lectura	28

Recomendaciones por consenso para el cuidado de niños con distrofia miotónica tipo I

Resumen

Las recomendaciones para la atención médica de niños con distrofia miotónica son cruciales para asegurar que todos los médicos y profesionales que se encuentren con niños y familias afectadas por este complejo trastorno cuenten con un documento de orientación endosado por experimentados profesionales clínicos que abarca vías para la prestación de atención médica. Aunque los estudios y rigurosa evidencia necesaria para conducir la creación de pautas con base en evidencia para el cuidado clínico de niños con distrofia miotónica tipo I (DM1) no se encuentran disponibles para todos los síntomas y sistemas corporales afectados, el presente documento funciona como paso inicial. Las recomendaciones fueron desarrolladas a través de un proceso consensuado con base en la bibliografía y experiencia clínica.

La distrofia miotónica es un trastorno multisistémico y estas pautas de cuidado, por lo tanto, han sido divididas en dos secciones principales: a. consideraciones de atención médica general, y b. un enfoque de atención médica basado en sistemas. Cada sección incluye una breve introducción con los antecedentes de trasfondo que resume la información crítica, seguida por una serie de recomendaciones consensuadas.

La junta de directores de la Academia Americana de Neurología ratificó formalmente el valor de las Recomendaciones por consenso para el cuidado de niños con distrofia miotónica tipo I como una herramienta educativa para neurólogos.

Consideraciones para cuidado general

Diagnóstico y clasificación

Antecedentes

Diagnosticar una distrofia miotónica tipo I (DM1) con comienzos congénitos o durante la niñez puede ser extremadamente difícil a menos que un profesional clínico conozca esta condición. El camino hacia el diagnóstico es a menudo complicado debido al amplio rango de sistemas corporales involucrados, la cantidad de distintos médicos consultados y la amplia variabilidad en la severidad de los signos y síntomas de la enfermedad. Puede llevar años antes que un paciente reciba un diagnóstico correcto de DMC y DM1 con comienzos en la niñez.

El diagnóstico de DM1 congénito y con comienzo en la niñez debería ser sospechado en cualquier menor con historial familiar de DM1 y/o que presenta una o más de las siguientes características:

- Ptosis de párpados
- Debilidad distal, principalmente de los flexores de los dedos de las manos y las muñecas, sin contracturas
- Miotonía o “rigidez” muscular
- Características propias del autismo o dificultades de comunicación social
- Trastorno por déficit de atención, ansiedad y otros problemas conductuales
- Retraso del desarrollo y/o discapacidad intelectual
- Discapacidades del aprendizaje (ej. dislexia, discalculia)
- Somnolencia diurna excesiva
- Problemas gastrointestinales: estreñimiento o diarrea
- Escoliosis
- Arritmia
- Recuperación prolongada o paro respiratorio tras un anestésico
- Características neonatales de hipotonía, debilidad, pie zambo, dificultad respiratoria o problemas de alimentación

Si se sospecha clínicamente de DM1, se puede diagnosticar de manera definitiva a través de una prueba genética. Un historial familiar y un único síntoma o signo consistente con DM1 debería incitar a una prueba genética. En la ausencia de un historial familiar conocido, un historial familiar detallado por parte de los padres a menudo revela un caso subclínico de DM1 en uno de los padres. Si no existe un historial familiar, una constelación de signos o síntomas, en vez de solo uno, debería incitar a la realización de una prueba genética. Es muy importante llegar a un diagnóstico genético definitivo de DM1 en niños y adolescentes para poder manejar el problema suscitado y para asegurar el monitoreo apropiado, además de tomar las medidas precautorias. En particular, debe realizarse un monitoreo cardíaco a través de un ECG para identificar arritmias potencialmente problemáticas.

La prueba genética de DM1 mide el número de repeticiones CTG en la porción no traducida 3' del gen de proteína quinasa de la distrofia miotónica (DMPK) en el cromosoma 19. Los números repetidos de CTG entre 37 y 50 son considerados premutaciones y las expansiones de las repeticiones mayores que 50 están asociadas con la enfermedad (consulte Asesoría genética).

Recomendaciones

- a. Derive a asesoría genética (consulte Asesoría genética) si el paciente o los familiares en riesgo exhiben signos clínicos que indican DM1. Esto les permitirá decidir con conocimiento si someterse a una prueba genética. Dicha prueba debería ser llevada a cabo en un laboratorio certificado con experiencia en diagnósticos de DM1 (consulte myotonic.org). Las personas con repeticiones entre 37 y 49 CTG son consideradas con poca probabilidad de desarrollar síntomas detectables de DM1. No obstante, tales "premutaciones" pueden expandirse y llegar al rango de la enfermedad en generaciones subsecuentes. Por lo tanto, las personas identificadas deberían recibir asesoría genética (consulte Asesoría genética) para discutir su riesgo de transmitir DM1

Una vez que el diagnóstico haya sido confirmado, derive a un equipo experto en distrofia miotónica multidisciplinaria para la coordinación de cuidados, priorice el manejo de síntomas y derive a otros expertos según considere apropiado.

Prestar atención a DMC

- DM1 congénita (DMC) es definida en un niño con una o más de las características a continuación:
 - a. Signos o síntomas físicos atribuibles a DM1 al nacer o durante el primer mes de vida, incluyendo una o más de las siguientes características: insuficiencia respiratoria, problemas de alimentación, debilidad e hipotonía, pie zambo, polihidramnios, y/o movimiento fetal reducido
 - b. Confirmación genética del tamaño expandido de repeticiones CTG
 - c. Necesidad de intervención u hospitalización durante el primer mes de vida debido a problemas médicos específicos a la distrofia miotónica

Es posible que el diagnóstico no se realice durante el periodo neonatal pero podría realizarse más adelante en la vida si los criterios anteriores desde la a. a la c. se encontraban presentes de forma demostrable.

- Todos los otros pacientes con DM1 que se presenta durante el rango de edad pediátrica (que no cumplen con los criterios congénitos) son referidos en el presente documento como pacientes con DM1 de comienzo en la niñez. El diagnóstico de DM1 con comienzo en la niñez puede realizarse a cualquier edad si las características de DM1 se presentaran de manera demostrable durante la niñez pero no fueran diagnosticadas o identificadas médicamente. Existen otros sistemas de clasificación en la literatura que va más allá en la subdivisión de pacientes según edad de comienzos de síntomas, como por ejemplo: congénito leve o severo (0 a 1 año de edad), niñez (1 a 10 años) y juvenil (10 a 18 años). Sin embargo, en este momento no tenemos la evidencia necesaria para pronosticar de manera clara o cambiar el manejo según estos rangos de edad. Mucha de la literatura médica actual sobre DM1 con comienzo en la niñez no define con claridad el sistema de clasificación utilizado

Consideraciones para cuidado general

Asesoría genética

Antecedentes

DM1 es causada por la expansión de una secuencia de repetición CTG inestable en una porción de la región 3' no traducida pero transcrita del gen de proteína quinasa de la distrofia miotónica (DMPK) en el cromosoma 19q13.3. Aunque las pruebas de ADN para detectar DM1, incluyendo pruebas prenatales y pre sintomáticas, se encuentran disponibles, existen muchos posibles escollos al interpretar los resultados para el paciente y su familia, haciendo que la asesoría genética sea un útil aspecto del proceso de diagnóstico.

En muchos casos un niño con DM1 será la primera persona de la familia en ser diagnosticada con DM1, debido a la anticipación genética. Un diagnóstico de DM1 en una persona de la familia tiene repercusiones para los otros miembros de la familia, suscitando preguntas sobre si los familiares que no presentan síntomas deberían ser informados sobre el diagnóstico y, de ser así, si aquellos familiares deberían someterse a pruebas de detección. El diagnóstico de DM1 en una persona presintomática, especialmente si esta persona es un niño, puede conllevar implicaciones significativas de autopercepción, para el monitoreo de la salud y el futuro funcionamiento escolar y laboral. DM es un trastorno multisistémico y muchas de las manifestaciones no son patognomónicas. Los niños especialmente, tienen problemas complejos, como discapacidades del aprendizaje, problemas de condición física, etc. los cuales no son raros en niños sin DM. No obstante, el diagnóstico genético de DM puede resultar en diferencias significativas en cuanto al enfoque terapéutico, por ejemplo muerte súbita potencialmente prevenible. Como resultado, existe un debate importante sobre si realizar o no pruebas de detección en niños asintomáticos. Algunos países han establecido precedentes legales al respecto y, por lo tanto, es aconsejable consultar con un asesor genético.

Recomendaciones

1. Derive a todos los pacientes con distrofia miotónica congénita y de niñez así como a sus padres a asesoría genética (consulte nsgc.org para encontrar derivaciones en Estados Unidos) y para evaluar a los padres de un diagnóstico de DM1
2. Revise el pedigrí anualmente. La asesoría genética debería repetirse cuando nueva información o circunstancias cambian los riesgos para los familiares
3. Asegure que la asesoría genética para las familias afectadas proporcione información sobre:
 - a. El patrón genético de la enfermedad (herencia autosomal dominante)
 - b. La amplia variabilidad en el ámbito y gravedad de los síntomas de DM1, incluso dentro de la misma familia
 - c. La posibilidad de cambios en el ámbito y gravedad de síntomas a lo largo del tiempo
 - d. La alta probabilidad de que la mutación se expanda y la enfermedad se vaya haciendo más severa a medida que pasa de generación en generación (anticipación) y a medida que los pacientes envejecen
 - e. La posibilidad de una madre afectada mínimamente que da a luz a un infante afectado de manera severa - Opciones de planificación familiar

4. Ayude a los portadores de la mutación a informar a sus parientes cercanos sobre la posibilidad de que también puedan haber heredado los riesgos y repercusiones de DM1, aún si ellos o sus descendientes son asintomáticos en la actualidad
5. No utilice los números de repeticiones CTG, si se encuentran disponibles, para consejería o pronóstico genético, ya que deben ser discutidos con un asesor genético
6. Advierta a los padres de un niño con distrofia miotónica que tienen un 50% de riesgo de tener otro niño con DM1, y que la experiencia clínica sugiere que es probable que en futuros nacimientos tengan también comienzos congénitos o en la niñez
7. Sugiera que los padres consideren fertilización in vitro con un diagnóstico preimplantación para prevenir la transmisión de DM1, o que consideren otras alternativas para expandir la familia
8. Si la familia y el médico están considerando realizar una prueba de detección a un niño asintomático, recomiende que todos los individuos se sometan a una sesión de consejería antes de realizar la prueba y al momento de revelar el resultado. La consejería debería incluir al niño, los padres, al médico del niño, un asesor genético y, si es necesario, a un psicólogo. Esto puede ser complicado y disuadir una prueba informal; por lo menos considere esta estrategia para casos críticos

Prestar atención a DMC

- El tamaño de la repetición es a menudo de tamaño considerable (típicamente >1000 repeticiones) pero como se mencionaba anteriormente (en el punto 5), el tamaño de repeticiones completamente aislado no puede ser utilizado para determinar si un niño tendrá DMC o qué tan severos serán sus síntomas
- Una vez que una familia ha tenido un niño con DMC, existe un riesgo incrementado de que el próximo niño también tenga DM1 de forma congénita

Consideraciones para cuidado general

Atención neonatal

Antecedentes

Las mujeres con DM1 pueden sufrir un embarazo, labor y alumbramiento complicado, incluyendo un parto prematuro o labor prolongada que puede tener un impacto en el recién nacido. Además, el bebé puede nacer con comienzos congénitos de DM1, con severas complicaciones neonatales, que incluyen anomalías respiratorias y para tragar (consulte Diagnóstico y clasificación, y Asesoría genética).

El diagnóstico genético prenatal y de preimplantación (PGD, por sus siglas en inglés) puede ser una opción para padres que están tratando de evitar la transmisión de la mutación genética a sus niños. Saber si un pre neonato está en riesgo de DMC permite además que los padres y el equipo obstetra se preparen para el nacimiento del bebé afectado por DM1.

Los infantes con comienzos congénitos de DM1 pueden presentar los siguientes signos prenatales y neonatales de variada gravedad:

- Polihidramnios debido a dificultades para tragar dentro del útero
- Movimiento fetal reducido
- Mala alimentación al nacer, con posible necesidad de alimentación enteral
- Anomalías de los músculos respiratorios, con posible necesidad de ventilación mecánica al nacer
- Bajo tono muscular y carencia de movimiento fetal, que a menudo se denomina como hipotonía o síndrome del infante flácido
- Pie zambo y otros problemas de articulaciones como artrogriposis (contracturas articulares múltiples)
- Acumulación anormal de líquido en el cuerpo
- Ventriculos cerebrales agrandados (ventriculomegalia o incluso hidrocefalia)

Recomendaciones

1. Un obstetra de alto riesgo debería proporcionar atención obstétrica prenatal para las madres de las que se sabe o se sospecha que están embarazadas con un infante con DM1
2. Un especialista pediátrico o neonatal debería estar presente durante el parto si se sabe que la madre tiene DM1, o si se sabe o se sospecha que el infante tiene DM1
3. Se recomienda una consulta de cuidado intensivo neonatal para neonatos de los que se sabe o se sospecha que tienen DM1

Prestar atención a DMC

- Los niños con DMC a menudo necesitan manejo en una UCIN que pueda proporcionar apoyo alimentario y respiratorio, así como una variedad de especialistas y consultores neonatales que puedan manejar problemas genéticos, respiratorios, ortopédicos, gastrointestinales, neuromusculares, neuroquirúrgicos y cardíacos
- El apoyo respiratorio debería ser manejado a través de intubación endotraqueal o suplementada con maniobras no invasivas según lo indique la severidad de la insuficiencia respiratoria. Ya que la función respiratoria de la mayoría de los infantes con DMC mejorará con la edad, debería serles proporcionado un ensayo de ventilación adecuado
- El destete del apoyo ventilatorio puede ser mucho más lento de lo que sería en los casos de otros trastornos como prematuridad y neumonía. El uso de un protocolo de asistencia para el músculo respiratorio con tos asistida de forma manual y mecánica (para revertir la disminución de la saturación de oxihemoglobina asociada con la mucosidad de las vías respiratorias) y ventilación con presión positiva no invasiva si es necesario, con un destete de apoyo gradual, es por lo tanto recomendado por encima de una estrategia de destete convencional
- El apoyo alimentario debería ser manejado a través de un tubo nasogástrico inicialmente, ya que la función alimentaria de muchos niños con DMC mejorará con el tiempo. La colocación de una sonda de gastrostomía para alimentación a largo plazo se justifica para aquellos pacientes que no muestran mejoría dentro de un mes de vida, con corrección si es necesario debido a prematuridad
- Monitoree las contracturas de articulaciones y otras complicaciones ortopédicas y derive a ortopedia y/o fisioterapia
- Prevenga lesiones por presión de piel reposicionando con frecuencia y evitando puntos de presión en cunas o asientos para el vehículo en infantes con movimiento reducido por causa de debilidad severa
- Optimice el desarrollo social y cognitivo utilizando una atención de desarrollo apropiada para la edad y programas de estímulo infantil
- Monitoree la circunferencia de la cabeza para identificar hidrocefalia
- Derive a los pacientes a asesoría genética y servicios de planificación familiar para decisiones sobre futuros y subsecuentes embarazos
- Implemente una planificación integral de alta para asegurar que todos los servicios necesarios (i.e. servicios de desarrollo infantil) y equipo (i.e. asientos infantiles para el vehículo) se encuentren en lugar y las citas de seguimiento sean agendadas
- Derive a una clínica pediátrica neuromuscular multidisciplinaria al dar el alta de la unidad neonatal para el manejo de los múltiples problemas con los que se enfrentarán los niños con DMC

Consideraciones para cuidado general

Manejo y consejería para el cuidado paliativo

Antecedentes

Las personas que cuidan de los neonatos que sufren de DMC pueden enfrentarse a tremendas decisiones sobre atención médica, incluyendo opciones de soporte vital. Los niños con DMC pueden tener una recuperación sorpresivamente fuerte después de un periodo crítico prolongado en la etapa neonatal, y esta información debería ser comunicada a la familia. Es importante ofrecer a las familias orientación anticipada para que revisen la historia natural de DMC, qué opciones y elecciones se encuentran a su disposición para el manejo médico, y así también las complicaciones que se suscitan durante una admisión a la UCIN. Deberían ser discutidas las opciones de mantención nutritiva a través de un tubo alimentario enteral, la asistencia de función respiratoria a través de ventilación asistida y el tratamiento de hidrocefalia progresiva.

Tenga esta conversación lo antes posible para promover el conocimiento de los cuidadores y del equipo médico sobre las opciones disponibles y sus efectos sobre cada persona involucrada. Reconocer la posibilidad de una carga significativa para el cuidador es una discusión abierta que también ayudará a orientar la toma de decisiones.

Recomendaciones

Los médicos y profesionales de salud al cuidado de pacientes con DMC que requieren de importantes terapias para sostener la vida, como ventilación invasiva, deberían dar los siguientes pasos para promover la atención paliativa y fomentar las voluntades anticipadas

1. Recomendar la introducción de atención paliativa al momento del diagnóstico y durante intervalos regulares a continuación. Un equipo pediátrico de atención paliativa debería ser consultado, si se encuentra disponible
2. Reconocer y abordar la carga para el cuidador, tenga o no DM1, ofreciendo cuidado de relevo o medidas equivalentes para mejorar el apoyo familiar. Atender el dolor emocional de los pacientes y sus familias y ofrecer consejería según sea apropiado
3. Establecer un plan de emergencia para atención médica y voluntades anticipadas con la familia

Prestar atención a DMC

- Presente el concepto de la historia natural de DMC como una mejora progresiva de fuerza muscular en la niñez, pero que las complicaciones de DMC pueden ser críticas y conllevar un alto riesgo de mortalidad, particularmente durante el primer año de vida
- Cree un ambiente de toma de decisiones compartida con las familias de modo que desarrollen su propia conciencia sobre el pronóstico y puedan aceptar decisiones difíciles
- Informe a las familias y cuidadores que la ventilación invasiva y no invasiva, además de la nutrición a través de sondas de gastrostomía, son elementos aceptables para el cuidado de pacientes con DMC

Consideraciones para cuidado general

Cirugía y anestesia

Antecedentes

Los pacientes con DM1, incluyendo niños con DM1, tienen muchas más probabilidades que la población general de sufrir reacciones adversas a medicamentos utilizados para anestesia y analgesia. Es posible que los niños se sometan a sedaciones para una gama más amplia de problemas médicos que los adultos, y sedación profunda para procedimientos como exámenes dentales, resonancias magnéticas y otras pruebas de diagnóstico, exámenes oculares, etc. Los pediatras generales deberían por lo tanto, advertir a los pacientes y a sus familias que cualquier sedación debería ser tratada con precaución y que toda persona que administre un anestésico o sedación debe estar al tanto del diagnóstico de DM1, incluyendo subespecialistas como dentistas, radiólogos, etc.

Las interacciones del sistema cardíaco, respiratorio, muscular y nervioso central en pacientes con DM1 puede llevar a una variedad de respuestas inadecuadas antes, durante y posterior a una cirugía. Algunos eventos adversos de gravedad han sido reportados incluso en pacientes que experimentaban síntomas generales leves de DM1. Una guía para el manejo quirúrgico ha sido puesta a disposición de adultos por la Fundación Distrofia Miotónica (MDF). Consulte la guía *Recomendaciones para el Manejo de la Anestesia en los Pacientes con Distrofia Miotónica* en <https://www.myotonic.org/anestesia>

Los riesgos anestésicos de preocupación para niños con DM1 incluyen lo siguiente:

- Defectos de conducción cardíaca y arritmias posiblemente fatales
- Insuficiencia de ventilación y mala protección de las vías respiratorias
- Dismotilidad gastrointestinal que con frecuencia resulta en pseudoobstrucción y puede llevar a aspiración
- Respuestas erráticas a succinilcolina (aunque DM1 no aumenta las reacciones de hipertermia maligna, este medicamento no debería ser usado en pacientes con DM1 debido al riesgo de espasmo masetero e hiperkalemia)
- Sensibilidad prolongada e intensificada a sedativos y analgésicos, resultando en serias complicaciones durante el periodo postanestésico. El riesgo de aspiración y de otras complicaciones postanestésicas se ve aumentado debido a los siguientes efectos inducidos por drogas:
 - a. Reducción en el nivel de consciencia
 - b. Debilidad ventilatoria exagerada
 - c. Disfunción faríngea con una reducción en la protección de las vías respiratorias
 - d. Dismotilidad gastrointestinal y una posible pseudoobstrucción

Recomendaciones

1. Consulte la guía *Recomendaciones para el Manejo de la Anestesia en los Pacientes con Distrofia Miotónica* en <https://www.myotonic.org/anestesia>
2. Informe a todos los cuidadores que cualquier profesional clínico que administre o prescriba un anestésico debe estar al tanto del diagnóstico de DM1 y de los impactos de sedación en pacientes con DM1
3. Cuando sea posible, combine los procedimientos bajo una sola sedación
4. Organice una visita preanestésica para cualquier niño que contemple una sedación profunda durante una prueba de diagnóstico, procedimiento o cirugía. Si es posible, incluya a un neumólogo con experiencia en enfermedades neuromusculares durante la visita
5. Considere derivar a un especialista en vida infantil o programa similar que se especialice en la reducción de ansiedad en niños que se someten a un procedimiento quirúrgico
6. Monitorice durante la anestesia para verificar que no se susciten respuestas e interacciones inadecuadas en el sistema cardíaco, respiratorio, muscular y nervioso central antes, durante o posterior a la cirugía
7. Monitorice por más tiempo de lo típico después de una sedación, incluso en casos leves de DM1, para así detectar cualquier evento adverso de gravedad todavía en el hospital
8. Proporcione brazaletes o tarjetas de billetera a los pacientes con DM1

Prestar atención a DMC

- Los niños con DMC, en comparación con personas con comienzos en la niñez o adultez, se encuentran a un riesgo incrementado de complicaciones por anestesia debido a las implicaciones respiratorias

Manejo respiratorio

Antecedentes

La mayoría de los niños con comienzos de distrofia miotónica en la niñez tienen una función respiratoria normal y pocos problemas respiratorios. No obstante, el espectro de gravedad es amplio, y algunos niños con DM1 pueden tener problemas respiratorios significativos como resultado de debilidad muscular del diafragma, músculos abdominales e intercostales. La debilidad y miotonía de estos músculos puede conducir a una fuerza ventilatoria precaria y resultar en bajo nivel de oxígeno en la sangre y en niveles elevados de dióxido de carbono en la sangre. Los pacientes con DMC son típicamente muy débiles, y la insuficiencia respiratoria en el período neonatal es a menudo una característica presente y una causa significativa de morbilidad. Consulte Atención neonatal referente a problemas de ventilación en un recién nacido.

La debilidad de los músculos inspiratorios y espiratorios y de los músculos faciales a menudo reducen la efectividad de la tos e impide la eliminación de secreciones, llevando a un riesgo aumentado de infecciones pulmonares y de aspiración de material hacia los pulmones. La debilidad de los músculos para tragar puede sumarse al riesgo de aspiración de comida y bebida, saliva, secreciones nasales y fluidos estomacales.

La somnolencia diurna excesiva (SDE) y la insuficiencia respiratoria son comunes en DM1 y ambas reducen significativamente la calidad de vida. Es posible que haya una superposición de causas, pero algunas fuentes creen que SDE en DM1 se debe en su mayoría a la implicación del sistema nervioso central y que la insuficiencia o falla respiratoria es mayormente debido a la debilidad muscular respiratoria. Aún así, el flujo insuficiente de aire durante el sueño puede contribuir al sueño interrumpido y a la fatiga diurna excesiva. El síndrome de las piernas inquietas también es muy común en niños con DM1 y debería ser considerado durante la evaluación.

Recomendaciones

Qué buscar:

- a. Signos de problemas respiratorios en niños con distrofia miotónica, incluyendo tos no productiva, infecciones pulmonares recurrentes, ortopnea, disnea, sueño precario, dolores de cabeza matinales, apnea, fatiga y ronquidos

Qué pruebas realizar:

- a. Capacidad vital forzada (FVC, sigla en inglés) y volumen de espiración en un segundo (FEV1, sigla en inglés) en posición sentada y supina, para un estudio con exactitud si el niño tiene edad suficiente para cooperar (por lo normal alrededor de los 5 años). Considere utilizar una mascarilla si el sello labial no es ideal o si el niño carece de control muscular
- b. Prueba de presión inhalatoria nasal (SNIP, por su sigla en inglés) si un FVC es difícil de obtener
- c. Oximetría nocturna si hay ronquidos, sueño nocturno interrumpido, dolores de cabeza matinales o somnolencia diurna excesiva
- d. Flujo espiratorio máximo durante la tos

- e. Una polisomnografía (estudio del sueño) si se presentan síntomas como ronquidos, sueño nocturno interrumpido, dolores de cabeza matinales o somnolencia diurna excesiva
- f. Capacidad de eliminación y otras evaluaciones respiratorias antes de una cirugía; si es necesario, la adaptación a ventilación nocturna no invasiva o a dispositivos para ayudar a toser también deberían ocurrir previo a una intervención quirúrgica (consulte Cirugía y anestesia)

Cómo tratar:

- a. Vacunas contra la influenza y neumonía streptococcus (pneumococcus). Para los infantes se recomienda además una profilaxis de VRS
- b. Los pacientes que sufren de infecciones respiratorias deberían ser tratados a la brevedad posible utilizando terapias médicas estándares, además de asistencia con tos respiratoria y ventilación mecánica (dentro de lo necesario). Obtenga consultas a través de grupos de medicina para terapia respiratoria y terapia pulmonar
- c. Técnicas de asistencia para la tos (i.e. retener el aliento, compresiones abdominales y dispositivos de asistencia para la tos) para pacientes con DM1 que padecen de tos no productiva y durante infecciones de pecho y periodos perioperatorios
- d. Ventilación con presión positiva no invasiva (NIV, por su sigla en inglés) para insuficiencia respiratoria en pacientes con debilidad muscular respiratoria y trastornos respiratorios relacionados con el sueño. La ventilación con presión positiva no invasiva debería ser administrada de acuerdo con los criterios definidos en el Taller de consenso respiratorio ENMC [European Neuromuscular Centre] (2014-07-21). En este caso, NIV se refiere específicamente a una máquina BiPAP, pero un CPAP es una alternativa adecuada, si fuera necesario
- e. Oxígeno suplementario con precaución y solo junto a la ventilación no invasiva (consulte Cirugía y anestesia)
- f. Dispositivos de alerta para emergencias médicas o tarjetas de billeteras

Prestar atención a DMC

- Los niños con DMC que permanecen en ventilación de traqueostomía a largo plazo a menudo mejoran su fuerza espiratoria con el tiempo y solo luego de una concienzuda consideración con el equipo multidisciplinario, incluyendo neurología, respirología, ENT y la familia se puede considerar decanular una traqueostomía. Debería considerarse el control de las vías respiratorias, la frecuencia de infecciones respiratorias, la capacidad para tolerar una mascarilla facial o nasal para NIV y el cumplimiento y cooperación con la terapia pulmonar de mantenimiento como asistencia para la tos, retención de aliento, etc. Pruebas de hipoventilación durante el sueño deben realizarse previo a la decanulación
- Para niños con DMC que permanecen en ventilación invasiva o no invasiva, es recomendado un manejo continuo llevado a cabo por un neumólogo y otorrinolaringólogo pediátrico

Enfoque de manejo basado en sistemas

Manejo cardiovascular

Antecedentes

Las patologías cardíacas relacionadas con DM1 se manifiestan predominantemente como arritmias debido a las anomalías progresivas en el sistema de conducción del corazón. Algunas presentaciones clínicas pueden incluir: presíncope, síncope, palpitaciones, disnea y, rara vez, dolor de pecho o muerte repentina por paro cardíaco. La muerte cardíaca súbita es una de las causas de muerte más comunes en adultos con DM1. Las bradiarritmias (arritmias que causan una desaceleración del ritmo cardíaco) no están reportadas en la literatura bajo los diez años. En raros casos se han reportado taquiarritmias de gravedad de muerte en pacientes tan jóvenes como de diez años. Aunque los números exactos de muerte cardíaca súbita en niños con DM1 o DMC son desconocidos, se piensa que son muy bajos.

Es de suma importancia evaluar la gravedad de cualquier alteración en el ritmo cardíaco a través de un electrocardiograma de 12 derivaciones (ECG), además de un monitoreo a largo plazo de ECG ambulatorio. Los estudios seriados de ECG son útiles para seguir la progresión de anomalías en el sistema de conducción a lo largo del tiempo, ya que a menudo son asintomáticas. Las recomendaciones del implante de un marcapasos de prevención pueden basarse en cambios seriados. Aunque los niños se encuentran a mínimo riesgo de muerte súbita debido a taquiarritmias, no existe necesariamente una anomalía o bradiarritmia consistente en ECG que haya sido relacionada con eventos cardíacos. Los resultados de ECG, por lo tanto, pueden ser normales precediendo una muerte súbita por taquiarritmia. La muerte súbita en niños ha sido descrita siguiendo procedimientos quirúrgicos y enfermedades graves, y por lo tanto, el monitoreo en el hospital puede ser apropiado en estas situaciones.

Recomendaciones

General:

- a. Inste el uso de dispositivos de alerta para emergencias médicas para identificar un diagnóstico de DM1 y el riesgo de arritmias
- b. Informe a las familias acerca de los riesgos de arritmias y disfunción cardíaca y sobre la importancia de atención médica inmediata si se observan síntomas (i.e. palpitaciones, presíncope, síncope, disnea, dolor de pecho y fatiga sin explicación)

Qué buscar:

- a. Síntomas que representen arritmias. Evalúe con un ECG y función sistólica ventricular en una ecocardiografía si hay síntomas de bradicardia sinusal, bloqueo cardíaco, fibrilación auricular y aleteo o taquicardia ventricular
- b. Cambio de síntomas, imágenes cardíacas anormales, ECG anormal en todos los pacientes con DM1; el examen debería ser llevado a cabo por un cardiólogo o electrofisiólogo con conocimientos sobre manifestaciones cardíacas en DM1
- c. Pacientes con DM que experimenten palpitaciones, mareos, síncope, ritmo no sinusal, intervalo PR >240 ms, duración QRS >120 ms o bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado de modo que puedan ser evaluados por lo menos anualmente y también ser considerados para un estudio de electrofisiología invasiva para un posible implante de marcapasos o ICD

Qué pruebas realizar:

- a. Implicación cardíaca; un electrocardiograma de 12 derivaciones debería ser realizado al momento de diagnosticar DM1. Si el resultado es normal y el paciente permanece asintomático, un ECG debería realizarse de manera anual. Investigue en mayor profundidad si el paciente es asintomático
- b. Arritmia pasajera a través de un monitoreo ambulatorio de Holter-ECG de 24 a 48 horas. Un monitoreo más largo si el ECG de 12 derivaciones es anormal o si el paciente tiene síntomas que sugieren una arritmia
- c. Evaluación cardíaca con examen, ECG, ecocardiografía y monitoreo electrocardiográfico ambulatorio deberían ser realizados al momento de diagnosticar DM, independiente al nivel de síntomas
- d. Para pacientes con DM que presenten una fracción de eyección del ventrículo izquierdo normal y sin evidencia de síntomas como los descritos anteriormente, es razonable reevaluar a través de exámenes, ECG y monitoreo electrocardiográfico ambulatorio anualmente y a través de una ecocardiografía cada 2 a 4 años
- e. Para jóvenes pacientes con DM1 pueden ser consideradas pruebas de estrés con ejercicios seriados y ECG con promediado de señal

Siempre debería ser realizado un ECG antes de comenzar cualquier medicamento que pudiese causar o exacerbar trastornos de conducción cardíaca (i.e. agentes antiarrítmicos o medicamentos para el tratamiento de TDAH). Un electrocardiograma debería ser realizado subsecuentemente cada seis meses después de la iniciación de la terapia. Es posible que el juicio clínico justifique un monitoreo de holter o derivación a cardiología en esta situación.

Cómo tratar:

- a. Una evaluación seriada de cardiología clínica periódicamente; las consultas a especialistas en cardiología son esenciales para pacientes con electrocardiogramas anormales o con síntomas cardíacos

Derive a:

- a. Monitoreo cardíaco en el hospital para detectar arritmias si es admitido por un periodo más largo de lo típico para procedimientos de seguimiento quirúrgico
- b. Monitoreo cardíaco en el hospital si es internado debido a una enfermedad o infección de gravedad
- c. American Heart Association (AHA) *Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases: A Scientific Statement From the American Heart Association 2017* (Manejo de la implicación cardíaca asociada con enfermedades neuromusculares: una declaración científica de la Asociación Americana del Corazón) y las pautas de ACC (American College of Cardiology) AHA (American Heart Association)/ESC (European Society of Cardiology) para *Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death* (Manejo de pacientes con arritmias ventriculares y la prevención de muerte súbita cardíaca) sección sobre problemas pediátricos 13.4.

Enfoque de manejo basado en sistemas

Debilidad del músculo esquelético, complicaciones ortopédicas, y rehabilitación

Antecedentes

La debilidad del músculo esquelético no es usualmente la característica principal de DM1 con comienzo en la niñez pero puede ser limitante a nivel funcional en aquellas personas que padecen de DMC. Los niños con DMC sufren de retraso en la motricidad gruesa, pero la gran mayoría logra una ambulación independiente. Los niños con DMC tienen una mejoría de funciones motrices durante los primeros años de vida, incluso aquellos con hipotonía profunda al nacer. Se benefician del fomento de la función motriz a través de terapia y otras actividades.

La debilidad y atrofia de los músculos mandibulares y faciales tiene el mayor impacto funcional y resulta en un número de manifestaciones:

- Reducción de expresión facial
- Debilidad de los músculos faciales, palatales y de la lengua, que conduce a disartria, disfagia, y rigidez mandibular
- Debilidad de músculos de los párpados, que conduce a párpados caídos (ptosis de párpados)

Complicaciones ortopédicas pueden ocurrir en niños con DMC. La complicación más común es talipes equinovaro, aunque los niños pueden desarrollar contracturas de rodilla o cadera y escoliosis.

Recomendaciones

Qué buscar:

- a. Necesidades tempranas de fisioterapia, terapia ocupacional y del habla y con especial atención a:
 - i. Preocupaciones sobre la alimentación y disfagia
 - ii. Retraso en la motricidad gruesa
 - iii. Debilidad en la motricidad gruesa y fina
 - iv. Disartria y posibles necesidades de comunicación aumentativa y alternativa (CAA)
 - v. Retraso en la adquisición del lenguaje
- b. Escoliosis; si es necesario, considere órtesis o derivación a un cirujano ortopédico
- c. Dientes apiñados que pueden beneficiarse de un tratamiento ortodóncico. El objetivo de este tratamiento es facilitar la higiene oral. Los cuidadores deberían recibir asesoría para mantener la higiene oral proactivamente

Cómo tratar:

- a. Corrección quirúrgica de talipes equinovaro u otras contracturas temprano en la evaluación si estos cambios impiden la alineación bioquímica apropiada para la movilidad, causan dolor o limitan la movilidad funcional
- b. Terapia del habla enfocada en el habla, lenguaje y comunicación desde una edad muy temprana
- c. Terapia de comunicación aumentativa y alternativa (CAA) individualizada para sus capacidades lingüísticas y cognitivas dentro de lo apropiado o necesario

Prestar atención a DMC

- Los recién nacidos con DMC a menudo tienen dificultad para alimentarse y debe considerarse una nutrición alternativa. Después de un año de haber estado trabajando activamente con un terapeuta del habla o terapeuta ocupacional, la mayoría de los niños pueden por lo general comenzar una alimentación PO
- Los niños con DMC experimentan una mejoría progresiva en su fuerza proximal por lo menos hasta la adolescencia, por lo tanto, deberían ser animados a participar en actividades físicas
- Debe observarse una evaluación de artrocinemática articular y amplitud de movimiento para manejar el desarrollo de contractura articular
- La prevención de contracturas articulares es clave en el manejo y debería ser monitoreada de cerca con un inicio temprano de estiramiento. El tratamiento de talipes equinovaro y otras contracturas articulares debería incluir un régimen inicial de estiramiento y órtesis de tobillo adecuado (para el talipes equinovaro). Puede considerarse una escayola en serie

Miotonía del músculo esquelético

Antecedentes

Miotonía, es decir, una contracción muscular sostenida y dificultad para relajar los músculos, es un sello distintivo de DM1 y es un aspecto de la enfermedad que la distingue de otras formas de distrofia muscular. Afecta a muchos pacientes con DM1 presentada en la adultez pero es poco común en pacientes jóvenes con DM1. En algunos pacientes de niñez avanzada o en la adolescencia, la miotonía puede volverse problemática. La miotonía puede contribuir a rigidez muscular, dolor, agarre prolongado de la mano, dificultades para hablar y tragar y problemas gastrointestinales.

La miotonía en DM1 es más prominente en los músculos del antebrazo y los dedos de la mano, donde causa el agarre sostenido ("bloqueo del agarre"). A veces afecta la lengua y los músculos mandibulares, resultando en dificultad para hablar y tragar. La dificultad para tragar puede ser causada por la miotonía del músculo facial, de la lengua, músculo mandibular, del esófago y de la faringe y miotonía de los músculos respiratorios puede conducir a una fuerza respiratoria débil y bajos niveles de oxígeno en la sangre.

La miotonía del agarre puede ser observada pidiendo que el paciente agarre los dedos del médico y que luego relaje la mano después de sostener el agarre; los músculos de la mano típicamente demorarán por lo menos 20 segundos en relajarse por completo. La miotonía de percusión puede ser demostrada a través de una contracción sostenida después de que el músculo del paciente haya sido percutido con un martillo de reflejo. La miotonía eléctrica también puede ser demostrada a través de secreciones espontáneas anormales de la fibra muscular detectadas en un electromiograma con aguja (EMG, por sus siglas en inglés).

La miotonía asociada con DM1 comúnmente empeora en el tiempo frío y se hace más pronunciada después del descanso. Su mejoría a través de la actividad muscular se conoce como fenómenos de "calentamiento".

Los medicamentos que afectan los canales de iones, como la mexiletina (Mexitil), pueden mejorar la miotonía, aunque su potencial de causar arritmias cardíacas debe sopesarse con sus posibles beneficios

Recomendaciones

Qué buscar:

- a. Un relajo demorado después del agarre o percusión y dificultades relacionadas con actividades cotidianas, deficiencia progresiva del habla o síntomas profundos de intestino irritable

Cómo tratar:

- a. Mexiletina (Mexitil) si la miotonía está demostrada y está perturbando al paciente. Ya que la mexiletina es un antiarrítmico, realice un electrocardiograma (ECG) antes de usar, a los tres meses de haber comenzado la terapia y luego en intervalos seriados. Instruya al paciente para que evite dispepsia y "sensaciones de mareo" pasajero asociados con el tratamiento de mexiletina tomándola con alimentos para extender la absorción y reducir el nivel máximo en la sangre

Enfoque de manejo basado en sistemas

Manejo ocular y auditivo

Antecedentes

Las manifestaciones oculares principales y clínicamente relevantes en DM1 congénito y con comienzo en la niñez pueden incluir hipermetropía, ptosis de párpados, cierre incompleto de párpados, estrabismo y otras anomalías en el movimiento del ojo. Las cataratas, aunque son una preocupación común en adultos, casi nunca son vistas en niños.

La ptosis palpebral bilateral es una característica frecuente de DM1. En casos de gravedad, puede obstruir la visión y puede requerir de intervención quirúrgica o no quirúrgica. La debilidad de los músculos de cierre de párpados también es un problema común y puede causar daño en la córnea.

Las infecciones óticas durante la infancia manifestadas como infección del tracto respiratorio superior son frecuentes, y los pacientes requieren generalmente de intervenciones quirúrgicas, como una timpanostomía uni o bilateral.

Como descrito en la literatura, los pacientes adultos pueden tener "presbiacusia precoz"; pérdida auditiva de alta frecuencia y disfunción vestibular como manifestación de disfunción coclear/ vestibular, sin embargo ninguna de estas ha sido demostrada en DM1 con comienzo en la niñez o DMC.

Recomendaciones

Qué buscar:

- a. Audiometría de base LETTERS, especialmente a edad escolar
- b. Señales de infecciones del tracto respiratorio superior, especialmente cuando se manifiesta como una otitis media y proporcionar un tratamiento apropiado según sea necesario. Recomiende a los padres que se mantengan atentos a los síntomas

Qué pruebas realizar:

- a. Señales de estrabismo u otras desalineaciones oculares usando una prueba de tapar y destapar. La mirada desconjugada persistente en la infancia puede provocar ambliopía
- b. Ptosis de párpados; si la ptosis se hace grave e interfiere con la visión, puede justificarse una intervención como "muletas" para párpados que pueden ser insertadas en anteojos. Intente con muletas como remedio para la ptosis antes de considerar cirugía de párpados, debido a los riesgos de la anestesia

Derive a:

- c. Un optometrista para un examen al momento del diagnóstico y a continuación por lo menos una vez al año para identificar hipermetropía, astigmatismo, estrabismo
- d. Un ENT si el paciente presenta infecciones de oídos frecuentes
- e. Un oftalmólogo para seguimientos regulares si hay anomalías en el movimiento del ojo o debilidad de cierre de párpados que pongan la visión en riesgo. Pueden considerarse lubricantes oftálmicos para ojos secos

Enfoque de manejo basado en sistemas

Manejo gastrointestinal y genitourinario

Antecedentes

Ya que tanto los músculos lisos como esqueléticos se encuentran involucrados en DM1, la disfunción en el tracto gastrointestinal (GI) entero es un trastorno común. Los niños con DMC pueden tener una profunda debilidad orofacial que puede impedirles la ingesta oral por lo que se requiere de una sonda de gastrostomía. Esto mejorará con la edad, pero no completamente. Otros síntomas gastrointestinales incluyen aspiración, dolor abdominal e hinchazón. Puede ocurrir estreñimiento y diarrea persistente, así como incontinencia fecal, lo cual puede resultar en impactación fecal y megacolon. Aunque los niños con DM1 con comienzo en la niñez no tienen problemas de alimentación neonatal, pueden experimentar cualquiera de los otros síntomas.

Los niños pueden experimentar incontinencia urinaria y dificultad para aprender a ir al baño. Esto podría resolverse total o parcialmente con la edad.

Recomendaciones

Cómo tratar:

- a. Suplementos de fibra (más de 8 gramos diarios) para niños con estreñimiento o diarrea
- b. Laxantes suaves para el estreñimiento:
 - i. Recomendaciones de terapia de primera línea: polietilenglicol (Miralax), senna (Ex-Lax, Senokot), docusato (Colace) o lactulosa (Cholac)
 - ii. Recomendaciones de terapia de segunda línea: bisacodilo (Dulcolax, Correctol), lubiprostona (Amitiza) o linaclotida (Linzess)
 - iii. Metoclopramida (Reglan) para reducir síntomas de gastroparesia, pseudoobstrucción y reflujo gástrico. No se recomienda el uso de largo plazo, ya que este medicamento puede causar discinesia tardía
 - iv. Antibióticos para reducir la diarrea si se encuentra sobrecrecimiento bacteriano en el examen de aliento
 - v. Debería considerar la derivación a un gastroenterólogo para realizar una manometría si el paciente no responde a las recomendaciones de primera o segunda línea mencionadas
 - vi. Los aceites deben ser evitados
- c. Puede considerarse la mexiletina en caso de diarrea o estreñimiento refractario (consulte Manejo cardiovascular para ver las advertencias sobre la mexiletina)

Prestar atención a DMC

- Como mencionado en Atención neonatal, los niños con DMC pueden requerir de una sonda alimentaria temporal. Si la disfagia persiste, considere nutrición enteral. Derive a terapia del habla. Los niños deberían ser reevaluados periódicamente para ver si la disfagia ha mejorado
- Los niños con DMC se benefician frecuentemente de una terapia para la disfagia. Con una terapia agresiva para la disfagia, los niños con DMC a menudo son capaces de recibir una alimentación PO dentro del primer año de vida

Enfoque de manejo basado en sistemas

Manejo de neurodesarrollo

Antecedentes

La discapacidad cognitiva puede ser un problema mayor en niños y adolescentes con DM1, mientras que los síntomas musculares pueden ser relativamente discretos o ausentes dentro de la forma de comienzo en la niñez. La discapacidad intelectual (DI) severa o moderada, severos problemas con las habilidades de adaptación y una profunda disartria se asocian frecuentemente con DMC. En el fenotipo de comienzo en la niñez, el DI fluctúa desde un CI moderado a subnormal con capacidades de comprensión verbal más altas, pero capacidades organizacionales de percepción reducidas y menor rapidez de procesamiento. También han sido reportados déficits en atención visual, capacidad visual constructiva, así como en memoria funcional, flexibilidad cognitiva y de planificación.

Las principales manifestaciones conductuales encontradas en pacientes con DMC son trastornos del espectro autista (TEA). La mayoría de los pacientes presentan problemas de comunicación. Los pacientes a menudo son descritos como amables, tranquilos, pasivos, de ritmo lento, pero con facilidad para fatigarse y, a veces, con ansiedad social.

Los pacientes con DM1 de comienzo en la niñez son comúnmente descritos como con trastornos por déficit de atención sin hiperactividad, ansiedad y alexitimia. TEA puede estar presente pero con menor implicación que en DMC. Los padres comúnmente describen los síntomas de fatiga y somnolencia diurna excesiva, las cuales pueden ser las causas principales de que la calidad de vida de pacientes con DM1 con comienzo en la niñez sea afectada.

Los familiares y cuidadores de pacientes con DMC y DM1 con comienzo en la niñez, además de los pacientes mismos, deberían ser advertidos de que DM1 también es un “trastorno mental” y que la cognición y conducta a menudo se ven afectadas. Los aspectos cognitivos y de personalidad de DMC y DM1 con comienzo en la niñez se traslapan considerablemente con déficits en el funcionamiento psicosocial (consulte Consideraciones psicosociales).

Es importante evaluar de manera exacta y dar seguimiento a las habilidades cognitivas, emocionales y adaptativas de los niños con DMC y DM1 con comienzo en la niñez, debido al gran impacto que pueden tener estos déficits en la vida diaria de los pacientes y sus familias.

Recomendaciones

Qué pruebas realizar:

- a. La fuerza y debilidad cognitiva en pacientes con DMC y DM1 con comienzo en la niñez a través de pruebas neuropsicológicas:
 - i. Evaluación psicométrica de la capacidad intelectual global y del funcionamiento adaptativo
 - ii. Evaluación de las funciones ejecutivas
 - iii. Evaluación de cognición social
 - iv. Evaluación de la integración visomotora y capacidad visoespacial
 - v. Evaluación de la capacidad de lenguaje receptivo y expresivo

- vi. Evaluación de somnolencia diurna excesiva (SDE)
- vii. Evaluación de discapacidades del aprendizaje (pruebas específicas para discalculia, dislexia y dispraxia)
- viii. Las evaluaciones deberían ser realizadas al momento del diagnóstico, en el preescolar si corresponde, y deberían ser repetidas según el nivel de funcionamiento, de 2 a 3 veces antes de llegar a la edad adulta
- ix. Problemas psiquiátricos o conductuales; derive pacientes a un profesional de atención de salud mental para realizar evaluaciones de trastornos de espectro autista, trastornos por déficit de atención con o sin hiperactividad y otros problemas conductuales

Se debe enfatizar que la comunicación entre el profesional de atención médica y la escuela es crucial para desarrollar estrategias educacionales y programas educacionales individualizados.

Cómo tratar:

- a. Psicoestimulantes si los déficits atencionales están asociados con un nivel de fatiga discapacitante o con somnolencia diurna excesiva (consulte Somnolencia diurna excesiva)
- b. Antidepresivos que potencian la serotonina si hay ansiedad excesiva u otros síntomas psiquiátricos tratables
- c. Programas específicos de remediación cognitiva para potenciar las habilidades sociales (contacto visual, atención conjunta, regulación emocional) o eficacia de las funciones ejecutivas (impulsividad, atención, memoria funcional y flexibilidad mental) utilizando software específico (e.g. Cogmed®)
- d. Remediación de lenguaje y terapia de lectura ante la presencia de déficits cognitivos, incluso en niños con una inteligencia normal. Dichos déficits, incluyendo déficit de atención, fatiga y discapacidad de construcción visoespacial, pueden resultar en dificultades para leer y escribir y en discapacidad matemática

Enfoque de manejo basado en sistemas

Manejo psicosocial

Antecedentes

Los niños diagnosticados con distrofia miotónica tipo I (DM1) pueden presentar una gama de complejas características físicas, cognitivas, conductuales y de personalidad que pueden tener un impacto importante en el estado de desarrollo y calidad de vida de la niñez y durante la transición hacia la edad adulta.

DM1 puede dificultar seriamente las etapas de desarrollo de un niño en el hogar, escuela y ambientes comunitarios. Las relaciones importantes con amigos, familiares y otras personas alrededor del niño pueden estar en riesgo de rupturas significativas. Un niño con DM1 puede irse sintiendo cada vez más estresado, aislado y vulnerable a medida que intenta progresar a través de los primeros años y más allá.

Los niños que viven con DM1 tienen altas probabilidades de ser parte de una familia afectada por el mismo diagnóstico. Es posible que los niños que tienen un padre afectado con DM no reciban orientación y un apoyo emocional o intelectual óptimo y pueden carecer de cuidados rutinarios y atención, todo lo cual puede ser desestabilizante.

Los niños con DM1 pueden tener dificultades para lograr metas de desarrollo físico y psicológico. Escasas habilidades sociales y de comunicación pueden ser causa de preocupación, junto a un nivel educativo inferior a la media. Debido a la debilidad facial, los niños pueden experimentar dificultades de habla fluctuando de leves a profundas y puede que el habla de algunos niños no se entienda en absoluto. Las restricciones de comunicación pueden afectar las relaciones sociales y la educación.

Es probable que las instituciones educativas tengan un conocimiento limitado de la condición y, por lo tanto, carezcan de las capacidades necesarias para lidiar con los asuntos de los pacientes. Los educadores juegan un papel primordial en la vida de un niño, y sin embargo pueden fallarle a un niño con DM1 debido a las distintas carencias de recursos e información, y los niños con DM1 pueden no prosperar en los sistemas educativos.

Los niños con DM1 pueden tener habilidades físicas reducidas incluyendo baja resistencia, bajos niveles de energía y altos niveles de fatiga. Estos síntomas pueden ser interpretados como pereza general o falta de motivación en el desempeño de actividades. Los niños con DM1 pueden demostrar malestar físico a través de conductas inapropiadas, retraimiento social y/o escasas habilidades sociales.

Los niños con DM1 pueden tener problemas con la adquisición de habilidades en un número de actividades del diario vivir, incluyendo manejo de continencia (habilidades higiénicas y para ir al baño), vestirse/desvestirse y otros dominios de importante cuidado personal. Si no son abordados, estos retrasos en las habilidades se pueden exacerbar con los años y conducir a eventos inadecuados con compañeros, familiares y el personal del establecimiento.

Recomendaciones

General:

- a. Los profesionales sanitarios tienen la responsabilidad de coordinar atención especializada y servicios de apoyo para niños con DM1, monitoreando las disfunciones psicológicas y sociales y monitoreando el ambiente educativo y del hogar. La coordinación entre las agencias de servicios sanitarios y sociales es esencial para asegurar un enfoque de cuidado consistente

Derive a:

- a. Terapia del habla y del lenguaje desde una edad temprana para manejar problemas para tragar, déficits en lenguaje expresivo y receptivo y problemas de comunicación
- b. Servicios terapéuticos y psicológicos apropiados a una edad temprana para asegurar que los niños con DM1 alcancen su máximo potencial y aprendan estrategias de afrontamiento para más adelante en su vida. Las estrategias de participación social pueden asistir a niños con DM1 para desarrollar confianza y autoestima
- c. Servicios de cuidado y apoyo familiar a lo largo de la niñez con asistencia de cuidado social cuando sea necesario. Las escuelas deberían recibir información especializada acerca del cuidado y manejo de un niño con DM1. Una consulta con un trabajador social o derivación a un administrador de casos de enfermería también pueden ser de beneficio para los pacientes
- d. Las agencias que proporcionan acceso a beneficios de discapacidad, vivienda adecuada y estrategias y dispositivos de adaptación a medida que la enfermedad progresa
- e. Grupos nacionales y locales de apoyo especial para fomentar la participación social de los niños y sus familias, y para brindar orientación, consejería y participación comunitaria

Enfoque de manejo basado en sistemas

Somnolencia diurna excesiva

Antecedentes

La somnolencia diurna excesiva (SDE) y la fatiga pueden impactar de manera significativa la calidad de vida de los niños con DM1. Estos síntomas por lo general se desarrollan después de los 10 años y empeoran progresivamente con el tiempo. Los niños pueden tener dificultad para prestar atención en la escuela y la necesidad de siestas puede restringir su capacidad participativa en actividades extracurriculares.

Recomendaciones

General:

- a. Eduque a los miembros de la familia y maestros acerca de las señales y los impactos de SDE, incluyendo siestas prolongadas o quedarse dormido en la escuela

Qué pruebas realizar:

- a. Apnea del sueño a través de una oximetría o polisomnografía nocturna

Cómo tratar:

- a. Ventilación con presión positiva si se estima que el sueño del paciente con DM1 está relacionado con una hipoventilación diurna o nocturna o apnea del sueño. Los pacientes deberían ser derivados a un neumólogo con experiencia en enfermedades neuromusculares para que determine la ventilación asistida
- b. Puede ser considerada una terapia estimulante con un psicoestimulante como modafinil (Provigil), metilfenidato u otro similar si se sospecha de hipersomnia central (a menudo dificultad para permanecer despierto en la escuela como indicador). Debe tomarse especial precaución con niños en quienes se han detectado arritmias cardíacas previamente (consulte Manejo cardiovascular re: manejo de estimulantes)
- c. Síndrome de las piernas inquietas, si se presenta, con pramipexol, gabapentina u otro medicamento común, aunque debe evitarse el uso de benzodiazepinas por causa de su efecto sedativo

Enfoque de manejo basado en sistemas

Endocrino y metabólico

Antecedentes

Las manifestaciones endocrinas (insuficiencia de estradiol y resistencia a insulina) de la enfermedad se encuentran bien descritas en adultos con DM1, pero rara vez han sido reportadas en niños.

La criptorquidia presente en la hipotonía neonatal es reportada con frecuencia durante los primeros años de vida de pacientes con DMC de sexo masculino, y puede ser la manifestación prenatal de una testosterona sérica baja.

Existen informes que describen la presencia de disfunción tiroidea en la niñez, pero no como una comorbilidad común en pacientes con DMC o DM1 con comienzo en la niñez. Los pacientes con DMC y con comienzos en la niñez pueden desarrollar resistencia a insulina, hipotiroidismo, hiperparatiroidismo, hipogonadismo hipogonadotrópico y otros síntomas endocrino metabólicos con comienzos en la edad adulta.

Recomendaciones

Qué buscar:

- a. Insuficiencia gonadal y complicaciones del sistema reproductivo a través de un examen físico minucioso
- b. Amenorrea o dismenorrea en pacientes de sexo femenino; y disfunción eréctil en pacientes de sexo masculino

Qué pruebas realizar:

- a. HbA1c y medir la hormona estimulante del tiroides (TSH) y los niveles de T4 libres al inicio y cada tres años. Un monitoreo con mayor frecuencia es necesario si hay sospecha clínica o desarrollo de síntomas
- b. Lípidos en sangre en ayunas, glucosa en plasma, enzimas del hígado, niveles de bilirrubina y Gamma-glutamil transpeptidasa (GGT) al comienzo

Enfoque de manejo basado en sistemas

Recomendaciones generales

Registro de derivaciones de pacientes y enfermedades

Los registros neuromusculares generales y específicos de DM1 sirven múltiples propósitos que pueden ser útiles para los pacientes y para la comunidad entera. Aunque los registros individuales contienen propósitos discretos, lo siguiente puede ser logrado a través de un registro bien implementado:

- Educación y comunicación a lo largo de una comunidad o región
- Diseminación de información acerca de estudios investigativos para los cuales pueden calificar algunos pacientes
- Coordinación de proyectos de investigación y planificación para ensayos clínicos
- Captura de datos clínicamente importantes sobre la historia natural de la enfermedad
- Mejora de la atención clínica

Cuando derive a un registro, tenga lo siguiente en mente::

- Protecciones, mecanismos y políticas de privacidad del paciente
- Propiedad, gobernanza y supervisión del registro
- Objetivos del registro

Para obtener una lista de registros de DM1 consulte MDF (www.myotonic.org) o TREAT-NMD (<http://www.treat-nmd.eu/resources/patient-registries/list>) o al grupo regional de defensa del paciente con DM1.

Tarjetas y brazaletes de alerta para emergencias médicas

Ya que DM1 es multisistémico y conlleva el riesgo de muerte cardíaca súbita, todos los pacientes deberían usar un brazaletes o tarjeta de alerta médica, los cuales se encuentran generalmente disponibles a través de organizaciones locales de defensa de pacientes y en línea.

Apéndice I:

Resumen del proyecto y lista de autores

Las Recomendaciones por consenso para el cuidado de niños con distrofia miotónica tipo I fue creado por un grupo de 11 profesionales clínicos internacionales con conocimiento o experiencia en atención y tratamiento de niños que viven con distrofia miotónica tipo I. Vea a continuación la lista de dichos profesionales. Nota: tanto los nombres de los profesionales como de las instituciones se han dejado intactos y sin traducción. Asimismo, los títulos de materiales y sus fechas de publicación se han mantenido en su idioma original.

Eugenio Zapata Aldana, M.D.
University of Western Ontario

Nathalie Angeard, Ph.D.
Inserm & University of Paris Descartes

Tetsuo Ashizawa, M.D.
Houston Methodist Neurological Institute

Kiera Berggren, MA/CCC-SLP, MS
Virginia Commonwealth University

Craig Campbell, M.D.
University of Western Ontario

Tina Duong, MPT, Ph.D.
Stanford University

Anne-Berit Ekström, M.D., Ph.D.
Queen Silvia Children's Hospital

Nicholas Johnson, M.D., MCSI
Virginia Commonwealth University

Chiara Marini-Bettolo, M.D., Ph.D.
Newcastle University

Valeria Sansone, M.D.
NEMO Clinic

Cuixia Tian, M.D.
Cincinnati Children's Hospital Medical Center

La Fundación Distrofia Miotónica diseñó e inició un proceso por consenso y proporcionó la coordinación del proyecto además de servicios para la preparación de documentos. Los integrantes del equipo de MDF incluían a Paul Formaker, Leah Hellerstein y Molly White.

Apéndice 2:

Listas de lectura

Diagnóstico y clasificación

1. Harper, P.S. Congenital myotonic dystrophy in Britain. I. Clinical Aspects. *Archives of Disease in Childhood*. 1975; 50(7): 505-513.
2. Aicardi, J., Conti, D., Goutières, F. Clinical and genetic aspects of the early form of Steinert's dystrophia myotonica. *J Genet Hum*. 1975; 23 SUPPL: 146-157.
3. Armendariz-Cuevas, Y., Lopez-Pison, J., Calvo-Martin, M.T., Moises, V.R., Pena-Segura, J.L. et al. Myotonic dystrophy. 18 years experience in a neuropaediatric clinic. *Anales de Pediatría*. 2010; 72(2): 133-138.
4. Ashizawa, T. & Sarkar, P.S. Myotonic dystrophy types 1 and 2. *Handbook of Clinical Neurology*. 2011; 101: 193-237.
5. Hageman, A.T., Gabreels, F.J., Liem, K.D., Renkawek, K., Boon, J.M. Congenital myotonic dystrophy: a report on thirteen cases and review of literature. *J Neuro Sci*. 1993; 115(1): 95-101.
6. Bouchard, J.P. Phenotype variability in Steinert's myotonic dystrophy. *Le journal canadien des sciences neurologiques*. 1989; 16(1): 93-98.
7. Brisson, D., Tremblay, M., Prevost, C., Laberge, B., Puymirat, J. et al. Sibship stability of genotype and phenotype in myotonic dystrophy. *Clinical Genetics*. 2002; 62(3): 220-225.
8. Bunday, S. Clinical evidence for heterogeneity in myotonic dystrophy. *J of Med Genet*. 1982; 19(5): 341-348.
9. Campbell, C. Congenital Myotonic Dystrophy. *J Neurol Neurophysiol*. 2012; S7.
10. Campbell, C., Levin, S., Siu, V.M., Venance, S., Jacob, P. Congenital myotonic dystrophy: Canadian population-based surveillance study. *J Pediatr*. 2013; 163(1): 120-125 e1-3.
11. Cunningham, A. & Procopis, P.G. Neonatal myotonic dystrophy. *Australian Paediatric Journal*. 1988; 24 Suppl 1: 74-76.
12. de Leon, M.B. & Cisneros, B. Myotonic dystrophy 1 in the nervous system: from the clinic to molecular mechanisms. *Journal of Neuroscience Research*. 2008; 86 (1): 18-26.
13. DiRocco, M., Gennarelli, M., Veneselli, E., Bado, M. Romanengo, M. et al. Diagnostic problems in congenital myotonic dystrophy. *European Journal of Pediatrics*. 1996; 155(11): 995.
14. Dodge, P.R., Gamstorp, I., Byers, R.K., Russell, P. Myotonic Dystrophy in infancy and childhood. *Pediatrics*. 1965; 35: 3-19.
15. Echenne, B. & Bassex, G. Congenital and infantile myotonic dystrophy. *Handb Clin Neurol*. 2013; 113: 1387-1393
16. Fujii, T., Yorifuji, T., Okuno, T., Toyokuni, S., Okada, S., Mikawa, H. Congenital myotonic dystrophy with progressive edema and hypoproteinemia. *Brain & Development*. 1991; 13(1): 58-60.

17. Hageman, A.T., Gabreels, F.J., Liem, K.D., Renkawek, K., Boon J.M. Congenital myotonic dystrophy: a report on thirteen cases and a review of literature. *Journal of Neurological Sciences*. 1993; 115(1): 95-101.
18. Harper, P.S. Myotonic dystrophy. (2001) 3rd ed. London, UK: WB Saunders.
19. Harper, P.S. Myotonic dystrophy. (1997) In: Rimoin, D.L., Connor, J.M., Pyeritz, R.E. (Eds.), *Emery and Rimoin's Principles and Practice of Medical Genetics*. 3rd ed. (pp. 2425). New York, NY: Churchill Livingstone.
20. Harper, P.S. & Rudel, R. Myotonic Dystrophy. (1994) In: *Myology* Engel and Franzini-Armstrong. 2(43): 1192-1218). New York, NY: McGraw-Hill.
21. Harper, P.S. Congenital myotonic dystrophy in Britain. I. Clinical Aspects. *Archives of Disease in Childhood*. 1975; 50(7): 505-513
22. Hironaka, M., Yamamura, Y., Shinoyama, M., Kito, S. Contributing factors to the development of congenital myotonic dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku- Clinical Neurology*. 1988; 28(3): 272-274.
23. Hojo, K., Yamagata, H., Moji, H., Fujita, T. Miki, T., Fujimura, M., Kidoguchi, K. Congenital myotonic dystrophy: molecular diagnosis and clinical study. *American Journal of Perinatology*. 1995; 12(3): 195-200.
24. Ishigaki, K., Muto, A., Osawa, M. Clinical features and care of patients with congenital and childhood-onset myotonic dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2012; 52(11): 1264-1266.
25. Kojo, T. & Arahata, K. Clinical and molecular genetic analyses of congenital myotonic dystrophy. *Japanese Journal of Clinical Medicine*. 1997; 55(12): 3234-3238.
26. Machuca-Tzili, L., Brook, D., Hilton-Jones, D. Clinical and molecular aspects of the myotonic dystrophies; a review. *Muscle & Nerve*. 2005; 32(1): 1-8.
27. Machniven, J.A., Graham, N.L., Davies, R.R., Wilson B.A. A 5 year follow-up study of an atypical case of myotonic dystrophy. *Brain Inj*. 2005; 20(19): 1213-1221.
28. Marchini, C., Lonigro, R., Verriello, L., Pellizzari, L., Bergonzi, P., Damante, G. Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. *Clinical Genetics*. 2000; 57(1): 74-82.
29. Meola, G. Clinical aspects, molecular pathomechanisms and management of myotonic dystrophies. *Acta Myologica*. 2013; 32(3): 154-165.
30. Meola, G. Clinical and genetic heterogeneity in myotonic dystrophies. *Muscle & Nerve*. 2000; 23(12): 1789-1799.
31. Muntoni, F., Valero de Bernabe, B., Bittner, R., Blake, D., van Bokhoven, H. et al. 114th ENMC International Workshop on Congenital Myotonic Dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2003; 13(7-8): 579-588. Naarden, The Netherlands
32. Olivan Gonzalvo, G., Alonso Gregorio, M., Lopez Moreno, M.J., Dominguez Arranz, M.M., Olivares Lopez, J.L., Perez Gonzalez, J.M. Congenital myotonic dystrophy. *Anales Espanoles de Pediatría*. 1990; 32(5): 460-463.
33. Ortega, M.C., Cayuela, A.D., Macias, V.P., Gonzalez, M.A. Congenital myotonic dystrophy in rural health area. *Atencion Primaria*. 2004; 33(1): 53-54.

34. Passos-Bueno, M.R., Cerqueira, A., Vainzof, M., Marie, S.K., Zatz, M. et al. Myotonic dystrophy: genetic, clinical, and molecular analysis of patients from 41 Brazilian families. *Journal of Medical Genetics*. 1995; 32(1): 14-18
35. Richer, L.P., Shevell, M.I., Miller, S.P. Diagnostic profile of neonatal hypotonia: and 11-year study. *Pediatric Neurology*. 2001; 25(1): 32-37.
36. Roig, M., Balliu, P.R., Navarro, C., Brugera, R., Losada, M. Presentation, clinical course, and outcome of the congenital form of myotonic dystrophy. *Pediatric Neurology*. 1994; 11(3): 208-213.
37. Savić, D., Rakočević-Stojanović, V., Keckarević, D. et al. 250 CTG repeats in DMPK is a threshold for correlation of expansion size and age at onset of juvenile-adult DM1. *Human Mutation*. 2002; 19(2): 131-139.
38. Schara, U. Congenital and childhood-onset myotonic dystrophy: importance of long term data in natural history. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2016; 57(7): 652.
39. Spranger, M., Janssen, B., Rating, D., Spranger, S. Disease picture of myotonic muscular dystrophy in patients with large CTG triplet expansion. *Der Nervenarzt*. 1999; 70(2): 131-135.
40. Steinert, H. Über da klinishe und anatomische bild des muskelschwundes der myotoniker. *Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde*. 1909; 37: 28.
41. Joseph, J.T., Richards, C.S., Anthony, D.C., Upton, M., Perez-Atayde, A.R., Greenstein, P. Congenital myotonic dystrophy pathology and somatic mosaicism. *Neurology*. 1997; 49(5): 1457-1460.
42. The International Myotonic Dystrophy Consortium. New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Neurology*. 2000; 54: 1218-1221.
43. van Englen, B., Eymard, B., Wilcox, D. 123rd ENMC International Workshop: Management and therapy in Myotonic Dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2005; 15: 389-394. Naarden, The Netherlands.
44. Son, S.B., Chun, J.M., Kim, K.A., Ko, S.Y., Lee, Y.K., Shin, S.M. A case report on 30-week premature twin babies with congenital myotonic dystrophy conceived by in vitro fertilization. *J Korean Med Sci*. 2012; 27(10): 1269-1272.
45. Termote, J.U., Beemer, F.A., Wittebol-Post, D., de Vries, L.S. Congenital myotonic dystrophy- the significance of a handshake. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 2006; 150(2): 65-70.
46. Thompson, A., Kaplan, C., Gardner-Medwin, D. Congenital myotonic dystrophy. *Pediatric Neurology*. 1995; 13(1): 85.
47. Wesstrom, G., Bensch, J., Schollin, J. Congenital myotonic dystrophy. Incidence, clinical aspects and early prognosis. *Acta Paediatrica Scandinavica*. 1986; 75(5): 849-854.

Asesoría genética

1. Arsenault, M.E., Prévost, C., Lescault, A., Laberge, C., Puymirat, J., Mathieu, J. Clinical characteristics of myotonic dystrophy type 1 patients with small CTG expansions. *Neurology*. 2006; 66(8): 1248-1250.
2. Ashizawa, T., Anvret, M., Baiget, M. et al. Characteristics of intergenerational contractions of the CTG repeat in myotonic dystrophy. *American Journal of Human Genetics*. 1994; 54(3): 414-423.

3. Ashizawa, T., Dubel, J.R., Harati, Y. Somatic instability of CTG repeat in myotonic dystrophy. *Neurology*. 1993; 43(12): 2674-2678.
4. Ashizawa, T., Dubel, J.R., Duanne, P.W., Duanne, C.J., Fu, Y.H. et al. Anticipation in myotonic dystrophy. II. Complex relationships between clinical findings and structure of the GCT repeat. *Neurology*. 1992; 42(10): 1877-1883.
5. Bachinski, L.L., Czernuszewicz, T., Ramagli, L.S. et al. Premutation allele pool in myotonic dystrophy type 2. *Neurology*. 2009; 72(6): 490-497.
6. Becker, P.E. Heterogeneity of congenital myotonia. *De Nervenarzt*. 1957; 28(10): 455-456.
7. Geifman-Holtzman, O. & Fay, K. Prenatal Diagnosis of Congenital Myotonic Dystrophy and Counseling of the Pregnant Mother; case report and literature review. *Am J Med Genet*. 1998; 78(3): 135-137.
8. Bindl, L., Rummel, W., Walter, S., Haverkamp, F., Kowalewski, S., Lentze, M.J., Koch, M. Direct genotype analysis in congenital myotonic dystrophy with an unusual family anamnesis. *Klinische Padiatrie*. 1993; 205(5): 367-369.
9. Bodensteiner, J.B., Byler, D.L., Jaynes, M.E. The utility of the determination of CTG trinucleotide repeat length in hypotonic infants. *Seminars in Pediatric Neurology*. 1999; 6(3): 243-245.
10. Boucher, C.A., King, S.K., Carey, N. et al. A novel homeodomain-encoding gene is associated with a large CpG island interrupted by the myotonic dystrophy unstable (CTG)_n repeat. *Human Molecular Genetics*. 1995; 4(10): 1919-1925.
11. Brunner, H.G., Jansen, G., Nillesen, W. et al. Brief report: reverse mutation in myotonic dystrophy. *New England Journal of Medicine*. 1993; 328(77): 476-480.
12. Bunday, S. & Carter, C.O. Early recognition of heterozygotes for the gene for dystrophia myotonica. *J Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 1970; 33: 279-293.
13. Carroll, J.M., Quaid, K.A., Stone, K., Jones R., Schubert, F., Griffith, C.B. Two is better than one: a case of homozygous myotonic dystrophy type 1. *Am J Med Genet A*. 2013; 161A(7): 1763-1767
14. Cobo, A.M., Poza, J.J., Martorell, L., Lopez de Munain, A., Emparana, J.I., Baiget, M. Contribution of molecular analyses to the estimation of the risk of congenital myotonic dystrophy. *Journal of Medical Genetics*. 1995; 32(2): 105-108.
15. Cobo, A., Martinez, J.M, Martorell, L., Baiget, M., Johnson, K. Molecular diagnosis of homozygous myotonic dystrophy in two asymptomatic sisters. *Human Molecular Genetics*. 1993; 2(6): 711-715.
16. Cobo, A.M., Martorell, L., Lopez de Munain, A., Basauri, B., Martinez, J.M. et al. Direct genotypic analysis of myotonic dystrophy: detection of an unstable DNA fragment in carriers. *Medicina Clinica*. 1993; 100(10): 361-364.
17. Cobo, A.M., Martinez, J.M., Pradas, J., Baiget, M. Genetic analysis of Spanish families with myotonic dystrophy. *Neurología*. 1990; 5(3): 86-91.
18. de Leon, M.B. & Cisneros, B. Myotonic dystrophy 1 in the nervous system: from the clinic to molecular mechanisms. *Journal of Neuroscience Research*. 2008; 86 (1): 18-26.
19. Erikson, A., Forsberg, H., Drugge, U., Holmgren G. Outcome of pregnancy in women with myotonic dystrophy and analysis of CTG gene expansion. *Acta Paediatrica*. 1995; 84(4): 416- 418.

20. Fu, Y.H., Pizzuti, A., Fenwick, R.G., King, J., Rajnarayan, S. et al. An unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science*. 1992; 255(5049): 1256-1258.
21. Gennarelli, M., Pavoni, M., Amicucci, P., Novelli, G., Dallapiccola, B. A single polymerase chain reaction-based protocol for detecting normal and expanded alleles in myotonic dystrophy. *Diagnostic Molecular Pathology*. 1998; 7(3): 135-137.
22. Gennarelli, M., Novelli, G., Andreasi Bassi, F. et al. Prediction of myotonic dystrophy clinical severity based on the number of intragenic (CTG)_n trinucleotide repeats. *American Journal of Medical Genetics*. 1996; 65(4): 342-347.
23. Glanz, A. & Fraser, F.C. Risk estimates for neonatal myotonic dystrophy. *Journal of Medical Genetics*. 1984; 21(3): 186-188.
24. Hamshere, M.G., Harley, H., Harper, P.S., Brook, J.D., Brookfield, J. Myotonic dystrophy: the correlation of (CTG) repeat length in leucocytes with age at onset is significant only for patients with small expansions. *Journal of Medical Genetics*. 1999; 36(1): 59-61.
25. Hamzi, K., Bellayou, H., Slassi, I., Nadifi, S. A rapid polymerase chain reaction-based test for Steinert's disease (DM1). *Neurol India*. 2010; 58(1): 99-102.
26. Harris, S., Moncrieff, C., Johnson, K. Myotonic dystrophy: will the real gene please step forward! *Human Molecular Genetics*. 1996; 5 Spec No: 1417-1423.
27. Hecht, B.K., Donnelly, A., Gedeon, A.K., Byard, R.W., Haan, E.A., Mulley, J.C. Direct molecular diagnosis of myotonic dystrophy. *Clinical Genetics*. 1993; 43(6): 276-85.
28. Hojo, K., Yamagata, H., Moji, H., Fujita, T., Miki, T., Fujimura, M., Kidoguchi, K. Congenital myotonic dystrophy: molecular diagnosis and clinical study. *American Journal of Perinatology*. 1995; 12(3): 195-200.
29. Jordan Garcia, I., Fernandez Lopez, A., Romera Modamio, G., Rodriguez-Miguel, J.M., Ballesta, F., Aloy, J.F. Steinert's congenital myotonic dystrophy. Genetic aspects. *Anales Espanoles de Pediatria*. 1997; 47(5): 539-542.
30. Joseph, J.T., Richards, C.S., Anthony, D.C., Upton, M., Perez-Atayde, A.R., Greenstein, P. Congenital myotonic dystrophy pathology and somatic mosaicism. *Neurology*. 1997; 49(5): 1457-1460.
31. Kalman, L., Tarleton, J., Hitch, M., Hedge, M., Hjelm, N. et al. Development of genomic DNA reference material panel for myotonic dystrophy type 1 (DM1) genetic testing. *The Journal of Molecular Diagnostics*. 2013; 15(4): 518-525.
32. Kaliman, P. & Llagostera, E. Myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) and its role in the pathogenesis of myotonic dystrophy 1. *Cell signal*. 2008; 20(11): 1935-1941.
33. Kojo, T. & Arahata, K. Clinical and molecular genetic analyses of congenital myotonic dystrophy. *Japanese Journal of Clinical Medicine*. 1997; 55(12): 3234-3238.
34. Lesca, G., Hays, S., Bourgeois, J., Bost, M., Ollagnon-Roman, E., Putet, G. Diagnosis of congenital myotonic dystrophy in a neonate: its familiar consequences. *Archives de Pediatrie*. 2003; 10(5): 466-467.
35. Mahadevan, M.S., Tsilfidis, C., Sabourin, L., Shutler, G., Amemiya, C., Janson, G. et al. Myotonic dystrophy mutation: an unstable triplet repeat in a gene related to myotonic muscular dystrophy. *Science*. 1992. 255(5049): 1253-1255.

36. Marchini, C., Lonigro, R., Verriello, L., Pellizzari, L., Bergonzi, P., Damante, G. Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. *Clinical Genetics*. 2000; 57(1): 74-82.
37. Martin, P., Sierra, J., Losada, A., Rufo, M., Lucas, M. Molecular genetic study in congenital myotonic dystrophy. *Revista de Neurologica*. 1997; 25(142): 833-836.
38. Meola, G. Clinical aspects, molecular pathomechanisms and management of myotonic dystrophies. *Acta Myologica*. 2013; 32(3): 154-165.
39. Monckton, D.G., Wong, L.J.C., Ashizawa, T., Caskey, C.T. Somatic mosaicism, germline expansions, germline reversions and intergenerational reductions in myotonic dystrophy males: small pool PCR analyses. *Human Molecular Genetics*. 1995; 4(1): 1-8.
40. Musova, Z., Mazanec, R., Krepelova, A. et al. Highly unstable sequence interruptions of the CTG repeat in the myotonic dystrophy gene. *Am J Med Genet*. 2009; 149A(7): 1365-1374.
41. Neri, G., Bertini, E., Serra, A., Tedeschi, B., Campana, M. et al. Myotonic dystrophy and chromosome translocation segregating in the same family. *Journal of Neurogenetics*. 1987; 4(1): 47-56.
42. O'Hoy, K.I., Tsilfidis, C., Mahadevan, M.S. et al. Reduction in size of the myotonic dystrophy trinucleotide repeat mutation during transmission. *Science*. 1993; 259(5096): 809-812.
43. Ohya, K., Tachi, N., Sato, T., Kon, S., Kikuchi, K., Chiba, S. Detection of the CTG repeat expansion in congenital myotonic dystrophy. *Japanese Journal of Human Genetics*. 1997; 42(1): 169-180.
44. Passos-Bueno, M.R., Cerqueira, A., Vainzof, M., Marie, S.K., Zatz, M. et al. Myotonic dystrophy: genetic, clinical, and molecular analysis of patients from 41 Brazilian families. *Journal of Medical Genetics*. 1995; 32(1): 14-18 duplicate
45. Polanski, A., Chakraorty, R., Kimmel, M., Deka, R. Dynamic balance of segregation distortion and selection maintains normal allele sizes at the myotonic dystrophy locus. *Mathematical Biosciences*. 1998; 147(1): 93-112.
46. Poulton, J. Congenital myotonic dystrophy and mtDNA. *American Journal of Human Genetics*. 1992; 50(3): 651-652.
47. Pratte, A., Prevost, C., Puymirat, J., Mathieu, J. Anticipation in myotonic dystrophy type 1 parents with small CTG expansions. *American Journal of Medical Genetics*. 2015; 167A(4): 708-714.
48. Spits, C., Seneca, D., Hilven, P., Liebaers, I., Sermon, K. Methylation of the CpG sites in the myotonic dystrophy locus does not correlate with CTG expansion size or with the congenital form of the disease. *J Med Genet*. 2010; 47(10): 700-703.
49. Spranger, M., Janssen, B., Rating, D., Spranger, S. Disease picture of myotonic muscular dystrophy in patients with large CTG triplet expansion. *Der Nervenarzt*. 1999; 70(2): 131-135.
50. Steinbach, P., Glaser, D., Vogel, W., Wolf, M., Schwemmle, S. The DMPK gene of severely affected myotonic dystrophy patients in hypermethylated proximal to the largely expanded CTG repeat. *American Journal of Human Genetics*. 1998; 62(2): 278-285.
51. Tachi, N., Ohya, K., Chiba, S. Expression of the myotonic dystrophy locus-associated homeodomain protein in congenital myotonic dystrophy. *Journal of Child Neurology*. 1999; 14(7): 471-473.

52. Tachi, N., Ohya, K., Chiba, S., Yamagata, H., Miki, T., Kikuchi, K., Chiba, S. Haplotype analysis of congenital myotonic dystrophy patients from asymptomatic DM father. *Pediatric Neurology*. 1997; 16(4): 315-318.
53. Tachi, N., Kozuka, N., Ohya, K., Chiba, S., Kikuchi, K. CTG repeat size and histologic findings of skeletal muscle from patients with congenital myotonic dystrophy. *Journal of Child Neurology*. 1996; 11(6): 430-432.
54. Tachi, N., Ohya, K., Chiba, S., Sato, T., Kikuchi, K. Minimal somatic instability of CTG repeat in congenital myotonic dystrophy. *Pediatric Neurology*. 1995; 12(1): 81-83.
55. Tanka, Y., Suzuki, Y., Shimozawa, N., Nanba, E., Kondo, N. Congenital myotonic dystrophy: report of paternal transmission. *Brain and Development*. 2000; 22: 132-134.
56. The International Myotonic Dystrophy Consortium. New nomenclature and DNA testing guidelines for myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Neurology*. 2000; 54: 1218-1221.
57. Sermon, K., de Vos, A., van de Velde, H. et al Fluorescent PCR and automated fragment analysis for the clinical application of preimplantation genetic diagnosis of myotonic dystrophy. (Steinert's disease). *Molecular Human Reproduction*. 1998; 4(8)
58. Sermon, K., Lissens, W., Joris, H., et al. Clinical application of preimplantation diagnosis for myotonic dystrophy. *Prenatal Diagnosis*. 1997; 17(10): 925-932.
59. Sewry, C.A., Quinlivan, R.C., Squier, W., Morris, G.E., Holt, I. A rapid immunohistochemical test to distinguish congenital myotonic dystrophy from X-linked myotubular myopathy. *Neuromuscul Disord*. 2012; 22(3): 225-230.
60. Zühlke, C., Atici, J., Martorell, L., Gembruch, U., Kohl, M. et al. Rapid detection of expansions by PCR and non-radioactive hybridization: application for prenatal diagnosis of myotonic dystrophy. *Prenatal Diagnosis*. 2000; 20(1): 66-69.

Atención neonatal

1. Argov, Z. & de Visser, M. What we do not know about pregnancy in hereditary neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disorders*. 2009; 19(10): 675-679.
2. Atlas, I. & Smolin, A. Combined maternal and congenital myotonic dystrophy managed by multidisciplinary team. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1999; 87(2): 175-178
3. Geifman-Holtzman, O. & Fay, K. Prenatal Diagnosis of Congenital Myotonic Dystrophy and Counseling of the Pregnant Mother; case report and literature review. *Am J Med Gete*. 1998; 78(3): 135-137.
4. Briard, M.L., Le Merrer, M., Goutieres, F., Aicardi, J., Frezal, J. Pregnancy abnormalities as alerting signs of Steinert's congenital myotonic dystrophy. *J de Genetique Humaine*. 1980; 28(3): 189-194.
5. Chung, H.T., Tam, A.Y., Wong, V., Li, D.F., Ma, J.T. et al. Dystrophia myotonica and pregnancy- an instructive case. *Postgraduate Medical Journal*. 1987; 63(741): 555-557.
6. Dean, N.L., Tan, S.L., Ao, A. Instability in the transmission of the myotonic dystrophy CTG repeat in human oocytes and preimplantation embryos. *Fertility and Sterility*. 2006; 86(1): 98- 105.
7. Dechanet, C., Castelli, C., Reyftmann, L. et al. Myotonic dystrophy type 1 and PGD: ovarian stimulation response and correlation analysis between ovarian reserve and genotype. *Reproductive BioMedicine Online*. 2010; 20(5): 610-618.

8. Delest, A., Elhage, A., Cosson, M., Leclercq, G. et al. Steinert's disease and pregnancy. A case and recent literature. *J de Gynecologie, Ocstetrique et Biologie de la Reproduction*. 1995; 24(2): 177-180.
9. de Rademaeker, M., Verpoest, W., de Rycke, M. et al. Preimplantation genetic diagnosis for myotonic dystrophy type 1: upon request to child. *European Journal of Human Genetics*. 2009; 17(11): 1403-1410.
10. deTemmerman, N., Sermon, K., Seneca, S. et al. Intergenerational instability of the expanded CTG repeat in the DMPK gene: studies in human gametes and preimplantation embryos. *American Journal of Human Genetics*. 2004. 75(2): 325-329.
11. Dufour, P., Berard, J., Vinatier, D., Savary, J.B., Dubreucq, S., Monnier, J.C., Puech, F. Myotonic dystrophy and pregnancy. A report of two cases and a review of literature. *Eur J of Obstet, Gynec Reprod Biol*. 1997; 72(2): 159-164.
12. Erikson, A., Forsberg, H., Drugge, U., Holmgren G. Outcome of pregnancy in women with myotonic dystrophy and analysis of CTG gene expansion. *Acta Paediatrica*. 1995; 84(4): 416- 418.
13. Esplin, M.S., Hallam, S., Farrington, P.F., Nelson, L., Byrne, J. et al. Myotonic dystrophy is a significant cause of idiopathic polyhydramnios. *Am J Obstet & Gynec*. 1998; 179(4): 974-977
14. Fox, G.N. & Gravett, M.G. Neonatal myotonic dystrophy associated with prenatal ventriculomegaly. A case report. *Journal of Reproductive Medicine*. 1986; 31(8): 729-731.
15. Frazer, K.L., Porter, S., Goss, C. The genetics and implications of neuromuscular diseases in pregnancy. *J Perinat Neonat Nurs*. 2013; 27(3): 205-214.
16. Garcia de Andoin, N., Echeverria, J., Cobo, A.M., Rey, A., Paisan, L. et al. A neonatal form of Steinert's myotonic dystrophy in twins after in vitro fertilization. *Fertility and sterility*. 2005; 84(3): 756.
17. Geifman-Holtzman, O. & Fay, K. Prenatal diagnosis of congenital myotonic dystrophy and counseling of the pregnant mother: case report and literature review. *American Journal of Medical Genetics*. 1998; 78(3): 250-253.
18. Güler, B., Sertap, K.H., Kiziltan, M.Y. Variable genetic penetrance of myotonic dystrophy following the diagnosis of idiopathic polyhydramnios. *Int J Gynec Obstet*. 2016; 134(1): 103.
19. Harper, P.S. & Dyken, P.R. Early-onset dystrophia myotonica. Evidence supporting a maternal environment factor. *Lancet*. 1972; 2(7767): 53-55.
20. Hsu, C.D., Feng, T.I., Crawford, T.O, Johnson, T.R. Unusual fetal movement in congenital myotonic dystrophy. *Fetal Diagnosis & Therapy*. 1993; 8(3): 200-202.
21. Ito, T., Tanikawa, M., Miura, H., Teshima, N., Kadowaki, K., Nagata, N., Makio, A., Terakawa, N. The movements of fetuses with congenital myotonic dystrophy in utero. *Journal of Perinatal Medicine*. 1996; 24(3): 277-282.
22. Jaffe, R., Mock, M., Abramowicz, J., Ben-Aderet, N. Myotonic dystrophy and pregnancy: a review. *Obstetrical & Gynecological Survey*. 1986; 41(5): 272-278.
23. Jayawant, S. & Sinha, R. Congenital myotonic dystrophy: a rare cause of polyhydramnios. *Indian Pediatrics*. 2004; 41(7): 746-747.
24. Kahn, J. & Cataltepe, S. A 35-week Neonate with Respiratory Failure, Hypotonia, and Joint Contractures. *Current in Opinion in Pediatrics*. 1996; 8: 583-588.

25. Kakourou, G., Dhanjal, S., Mamas, T. et al. Preimplantation genetic diagnosis for myotonic dystrophy type 1 in the UK. *Neuromuscular Disorders*. 2008; 18(2): 131-136.
26. Levine, A.B., Eddleman, K.A., Chitkara, U., Willner, J.P., Vosatka, R.J., Berkowitz, R.L. Congenital myotonic dystrophy: an often unsuspected cause of severe polyhydramnios. *Prenatal Diagnosis*. 1991; 11(2): 111-115.
27. Martorell, L., Cobo, A.M., Baiget, M., Naudo, M., Poza, J.J., Parra, J. Prenatal diagnosis in myotonic dystrophy type 1. Thirteen years of experience: implications for reproductive counseling in DM1 families. *Prenatal Diagnosis*. 2007; 27: 68-72.
28. Martorell, L., Cobo, A.M., Parra, J., Naudo, M., Baiget, M. Prenatal diagnosis in Myotonic Dystrophy Type I (DM1): The Spanish experience. 5th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting (IDMC-5). Quebec City, Canada. 2005; 5: 26.
29. Mashiach, R., Rimon, E., Achiron, R. Tent-shaped mouth as a presenting symptom of congenital myotonic dystrophy. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology*. 2002; 20(3): 312-313.
30. Myring, J., Meredith, A.L., Harley, H.G., Kohn, G., Norbury, G., Harper, P.S., Shaw, D.T. Specific molecular prenatal diagnosis for the TG mutation in myotonic dystrophy. *Journal of Medical Genetics*. 1992; 29(11): 785-788.
31. Nanba, E., Ito, T., Kadowaki, K., Makio, A., Nakagawa, M., Yamamoto, T., Yuasa, I., Takeshita, K. Prenatal diagnosis of congenital myotonic dystrophy in two Japanese families: direct mutation analysis by a non-radioisotope PCR method and haplotype analysis with flanking DNA markers. *Brain & Development*. 1996; 18(2): 122-126
32. Nurowska, E., Constanti, A., Dworakowska, B., Moul, V., Furling, D. et al. Potassium currents in human myogenic cells from healthy and congenital myotonic dystrophy fetuses. *Cellular & Molecular Biology Letter*. 2009; 14(2): 336-346.
33. Palmerio, G., Rosaschino, P., Castelli, G., Zambetti, E., Bianchi, P., Martinelli, D. A rare cause of polyhydramnios: Steinert's syndrome. A clinical case report. *Minerva Ginecologica*. 1997; 49(1-2): 49-52.
34. Risseuw, J.J., Oudshoorn, J.H., van der Straaten, P.J., Kuypers, J.C. Myotonic dystrophy in pregnancy: a report of two cases within one family. *Ur J of Obstet, Gynec, & Reprod Biol*. 1997; 73(2): 145-148.
35. Rudnik-Schoneborn, S., Nicholson, G.A., Morgan, G., Rohrig, D., Zerres, K. Different Patterns of Obstetric Complications in Myotonic Dystrophy in Relation to the Disease Status of the Fetus. *American Journal of Medical Genetics*. 1998; 80(4): 314-321.
36. Schild, R.L., Plath, H., Hofstaetter, C., Brenner, R., Mann, E. et al. Polyhydramnios: an association with congenital myotonic dystrophy. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*. 1998; 18(5): 484-485.
37. Schwartz, I.L., Dingfelder, J.R., O'Tuama, L., Swift, M. Recessive congenital myotonia and pregnancy. *Int J Gynecol & Obstet*. 1979; 17(2): 194-196.
38. Sermon, K., Lissens, W., Joris, H. et al. Clinical application of preimplantation diagnosis for myotonic dystrophy. *Prenatal Diagnosis*. 1997; 17(10): 925-932.
39. Sholl, J., S., Highey, M.J., Hirschmann, R.A. Myotonic muscular dystrophy associated with ritodrine tocolysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1985; 151(1): 83-86.

40. Son, S.B., Chun, J.M., Kim, K.A., Ko, S.Y., Lee, Y.K., Shin, S.M. A case report on 30-week premature twin babies with congenital myotonic dystrophy conceived by in vitro fertilization. *J Korean Med Sci.* 2012; 27(10): 1269-1272.
41. Stratton, R.F. & Patterson, R.M. DNA confirmation of congenital myotonic dystrophy in non-immune hydrops fetalis. *Prenatal Diagnosis.* 1993; 13(11): 1027-1030.
42. Sun, S.F., Binder, J., Streib, E., Goodlin, R.C. Myotonic dystrophy: obstetric and neonatal complications. *Southern Medical Journal.* 1985; 78(7): 823-826.
43. Redman, J., Fenwick, G., Fu, Y., Pizzuti, A., Caskey, C.T. Relationship Between Parental Trinucleotide GCT Repeat Length and Severity of Myotonic Dystrophy in Offspring. *JAMA.* 1993; 269(15): 1960-1965.

Neonatal/embarazo

1. Afifi, A.M., Bhatia, A.R., Eyal, F. Hydrops fetalis associated with congenital myotonic dystrophy. *Am J Obstet Gynecol.* 1992; 166(3): 929-930.
2. Aicardi, J., Conti, D., Goutières, F. Neonatal forms of Steinert's myotonic dystrophy. *Journal of the Neurological Sciences.* 1974; 22(2): 149-164.
3. Atlas, I. & Smolin, A. Combined maternal and congenital myotonic dystrophy managed by multidisciplinary team. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 1999; 87(2): 175-178
4. Charrow, J. A newborn girl with hypotonia and respiratory failure. *Pediatr Ann.* 2007; 36(12): 777, 781-2.
5. 49. Connolly, M.B., Roland, E.H., Hill, A. Clinical Features for Prediction of Survival in Neonatal Muscles Disease. *Pediatric Neurology.* 1992; 8: 285-288
6. Curry, C.J., Chopra, D., Finer, N.N. Hydrops and pleural effusions in congenital myotonic dystrophy. *Journal of Pediatrics.* 1988; 113(2): 555-557.
7. Domingues, S., Alves Pereira, C., Machado, A., Pereira, S., Machado, L. et al. Congenital myotonic dystrophy in a Neonatal Intensive Care Unit: case series. *Archivos Argentinos de Pediatría.* 2014; 112(1): e18-e22.
8. Echenne, B., Rideau, A., Roubertie, A., Sébire, G., Rivier, F., Lemieux, B. Myotonic dystrophy type I in childhood. Long-term evolution in patients surviving the neonatal period. *European Journal of Paediatric Neurology.* 2008; 12(3): 210-223.
9. Erazo-Torricelli, R. Neonatal hypotonia. *Revista de Neurología.* 2000; 31(3): 252-262.
10. Floriach-Robery, M., Cabello, A., Simon De Las Hera, R., Mateos Beato, F. Neonatal hypotonia of muscular origin: analysis of 50 cases. *Neurología.* 2001; 16(6): 245-253.
11. Fox, G.N. & Gravett, M.G. Neonatal myotonic dystrophy associated with prenatal ventriculomegaly. A case report. *Journal of Reproductive Medicine.* 1986; 31(8): 729-731.
12. Ghizzi, C., Cavalli, C., Benedetti, M., Bolognani, M., Bipan, P. A neonatal case of congenital myotonic dystrophy. *Acta Bio-Medica de l'Ateneo Parmense.* 2000; 71 Suppl 1: 759-763.
13. Gomez Manchon, M., Beceiro Mosquera, J., Olivas Lopez de Soria, C., Ripalda, M.J., Garcia de Frias, E. Congenital myotonic dystrophy and hypoxic-ischemic encephalopathy. *Anales de Pediatría.* 2005; 62(1): 78-79.

14. Horan, M. & Stutchfield, P.R. Severe congenital myotonic dystrophy and severe anaemia of prematurity in an infant of Jehovah's Witness parents. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2001; 43(5): 346-349.
15. Johnston, H.M. The floppy weak infant revisited. *Brain & Development*. 2003; 25(3): 155-158.
16. Kahn, J. & Cataltepe, S. A 35-week Neonate with Respiratory Failure, Hypotonia, and Joint Contractures. *Current in Opinion in Pediatrics*. 1996; 8: 583-588.
17. Kasagi, S., Shiota, M., Ando, M., Takeshita, K. Hyperinsulinism in congenital myotonic dystrophy. *Brain & Development*. 1989; 21(6): 585-587.
18. Kimura, S., Amemiya, F., Fukazawa, H. Cystinuria with congenital myotonic dystrophy. *Pediatric Neurology*. 1987; 3(4): 233-234.
19. Krause, W., Kirchner, M., Schmidt, A., Clausner, B. Congenital myotonic dystrophy. *Zeitschrift fur Geburtshilfe und Perinatologie*. 1984; 188(2): 94-99.
20. Lee, S.Y., Chan, K.Y., Chow, C.B. Survival of a 30-week baby with congenital myotonic dystrophy initially ventilated for 55 days. *Journal of Paediatrics & Child Health*. 1999; 35(3): 313-314.
21. Lesca, G., Hays, S., Bourgeois, J., Bost, M., Ollagnon-Roman, E., Putet, G. Diagnosis of congenital myotonic dystrophy in a neonate: its familia consequences. *Archives de Pediatrie*. 2003; 10(5): 466-467.
22. Lidang, J.M., Rix, M., Schroder, D., Teglbjaerg, P.S., Ebbesen, F. Fetal akinesia-hypokinesia deformation sequence (FADS) in 2 siblings with congenital myotonic dystrophy. *Clinical Neuropathology*. 1995; 14(2): 105-108.
23. Manabe, A., Mori, I., Fujimoto, H., Tsunawaki, A., Kondo, Y. A case of congenital myotonic dystrophy with Hydrops fetalis. *Acta Oecstetrica et Gynaecologica Japonica*. 1992; 44(12): 1587-1590.
24. Miyata, M., Kato, N., Kybota, M., Suzuki, K., Yamazaki, T. Hyperkalemia in a neonate with congenital myotonic dystrophy. *Pediatr Int*. 2009; 51(2): 296-297.
25. Nurowska, E., Constanti, A., Dworakowska, B., Moul, V., Furling, D. et al. Potassium currents in human myogenic cells from healthy and congenital myotonic dystrophy fetuses. *Cellular & Molecular Biology Letter*. 2009; 14(2): 336-346.
26. Osborne, J.P., Murphy, E.G., Hill, A. Thin ribs on chest X-ray: a useful sign in the differential diagnosis of the floppy newborn. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 1983; 25(3): 343-345.
27. Palmerio, G., Rosaschino, P., Castelli, G., Zambetti, E., Bianchi, P., Martinelli, D. A rare cause of polyhydramnios: Steinert's syndrome. A clinical case report. *Minerva Ginecologica*. 1997; 49(1-2): 49-52.
28. Parker, N. Dystrophia Myotonica Presenting as Congenital Facial Diplegia. *The Medical Journal of Australia*. 1963; 7(2): 939-944.
29. Pearse, R.G. & Höweler, C.J. Neonatal form of dystrophia myotonica. Five cases in preterm babies and a review of earlier reports. *Arch Dis Child*. 1979; 54(5): 331-338.
30. Prasad, A.N. & Prasad, C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain & Development*. 2003; 25(7): 457-476.
31. Prendergast, P., Magalhaes, S., Campbell, C. Congenital myotonic dystrophy in a national registry. *Paediatr Child Health*. 2010; 15(8): 514-518.

32. Pruzanski, W. Congenital Malformations in Myotonic Dystrophy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 1965; 41: 34-38.
33. Rodrigues, E., Rodrigues, L., Barbosa, M., Ramos, S., Pontes, M., Coelho, E., Proenca, E. A newborn with hypotonia and abnormal facies. *BMJ*. 2011; 342: d2938.
34. Sahgal, V., Bernes, S., Sahgal, S., Lischwey, C., Subramani, V. Skeletal muscle in preterm infants with congenital myotonic dystrophy. Morphologic and histochemical study. *Journal of the Neurological Sciences*. 1983; 59(1): 47-55.
35. Sahgal, V., Sahgal, S., Bernes, S., Subramani, V. Ultrastructure of muscle spindle in congenital myotonic dystrophy. A study of preterm infant muscle spindles. *Acta Neuropathologica*. 1983; 61(3-4): 207-213.
36. Schild, R.L., Plath H., Hofstaetter, C., Brenner, R., Mann, E. et al. Polyhydramnios: an association with congenital myotonic dystrophy. *Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 1998; 18(5): 484-485.
37. Schwartz, I.L., Dingfelder, J.R., O'Tuama, L., Swift, M. Recessive congenital myotonia and pregnancy. *Int J Gynecol & Obstet*. 1979; 17(2): 194-196.
38. Sholl, J.S., Hughey, M.J., Hirschmann, R.A. Myotonic muscular dystrophy associated with ritodrine tocolysis. *American Journal of Obstetrics & Gynecology*. 1985; 151(1): 83-86.
39. Stratton, R.F. & Patterson, R.M. DNA confirmation of congenital myotonic dystrophy in non-immune hydrops fetalis. *Prenatal Diagnosis*. 1993; 13(11): 1027-1030.
40. Sun, S.F., Binder, J., Streib, E., Goodlin, R.C. Myotonic dystrophy: obstetric and neonatal complications. *Southern Medical Journal*. 1985; 78(7): 823-826.
41. Takano, Y., Okada, K., Murata, K., Mizukami, S., Sato, I. Anesthetic management for cesarean section in patients with maternal myotonic dystrophy. *Japanese Journal of Anesthesiology*. 1994; 43(9):1348-1351.
42. Teeuw, A.H., Barth, P.G., van Sonderen, L., Zondervan, H.A. 3 examples of fetal genetic neuromuscular disorders which lead to hydramnion. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 1993; 137(18): 908-913.
43. Upadhyay, K., Thomson, A., Luckas, M.J. Congenital myotonic dystrophy. *Fetal Diagnosis & Therapy*. 2005; 20(6): 512-514.
44. van de Biezenbos, J.B., Nijhuis, J.G., Brunner, H.G. Dystrophia myotonica and pregnancy. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 1992; 136(50): 2480-2482.
45. Verrijn Stuart, A.A., Huisman, M., van Straaten, H.L., Bakker, J.C., Arabin, B. "Shake hands;" diagnosing a floppy infant- myotonic dystrophy and the congenital subtype: a difficult perinatal diagnosis. *Journal of Perinatal Medicine*. 2000; 28(6): 497-501.
46. Volpe, J.J. & Edward, B. Neuhauser lecture. Current concepts of brain injury in the premature infant. *Am J Roentgerol*. 1989; 153(2): 243-251.
47. Webb, D., Muir, I., Faulkner, J., Johnson, G. Myotonia dystrophica: obstetric complications. *Am J Obstet & Gynecol*. 1978; 132(3): 265-270.
48. Wexler, H.A. & Poole, C.A. Neonatal diaphragmatic dysfunction. *American Journal of Roentgenology*. 1976; 127(4): 617-622.

49. Winblad, S., Lindberg, C., Hansen, S. Cognitive deficits and CTG repeat expansion size in classical myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Behavioural and Brain Functions*. 2006; 2(16).
50. Yong, S.C., Boo, N.Y., Ong, L.C. A case of congenital myotonic dystrophy presented with diaphragmatic paresis during the neonatal period. *Journal of Paediatrics & Child Health*. 2003; 39(7): 567-568.
51. Zaki, M., Boyd, P.A., Impey, L., Roberts, A., Chamberlain, P. Congenital myotonic dystrophy: prenatal ultrasound findings and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 29(3): 284-288.

Consejería y manejo para el final de la vida

1. Charrow, J. A newborn girl with hypotonia and respiratory failure. *Pediatr Ann*. 2007; 36(12): 777, 781-2.
2. Hilbert, J.E., Johnson, N.E., Moxley, R. New insights about the incidence, multisystem manifestations, and care of patients with congenital myotonic dystrophy. *The Journal of Pediatrics*. 2013; 163(1): 12-14
3. Horan, M. & Stutchfield, P.R. Severe congenital myotonic dystrophy and severe anaemia of prematurity in an infant of Jehovah's Witness parents. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2001; 43(5): 346-349.
4. Ilce, Z., Celayir, S., Tekand, G.T.m, Murant, N.S., Erdoan, E., Yeker, D. Tracheostomy in childhood: 20 years experience from a pediatric surgery clinic. *Pediatrics International*. 2002; 44(3): 306-309.
5. Ishigaki, K., Muto, A., Osawa, M. Clinical features and care of patients with congenital and childhood-onset myotonic dystrophy. *Rinsho Shinkeigaku*. 2012; 52(11): 1264-1266.
6. Johnson, N.E., Luebbe, E., Eastwood, E., Chin, N., Moxley, T., Heatwole, C.R. The impact of congenital and childhood myotonic dystrophy on quality of life: a qualitative study of associated symptoms. *Journal of Child Neurology*. 2014; 29(7): 983-986.
7. Keller, C., Reynolds, A., Lee, B., Garcia-Prats, J. Congenital myotonic dystrophy requiring prolonged endotracheal and noninvasive assisted ventilation: not a uniformly fatal condition. *Pediatrics*. 1998; 101: 704-706
8. Lee, S.Y., Chan, K.Y., Chow, C.B. Survival of a 30-week baby with congenital myotonic dystrophy initially ventilated for 55 days. *Journal of Paediatrics & Child Health*. 1999; 35(3): 313-314.
9. Lesca, G., Hays, S., Bourgeois, J., Bost, M., Ollagnon-Roman, E., Putet, G. Diagnosis of congenital myotonic dystrophy in a neonate: its familia consequences. *Archives de Pediatrie*. 2003; 10(5): 466-467.
10. Mathieu, J., Allard, P., Potvin, L., Prévost, C., Begin, P. A 10-year study of mortality in a cohort of patients with myotonic dystrophy. *Neurology*. 1999; 52(8): 1658-1662.
11. Mladenovic, J., Pekmezovic, T., Todorovic, S. et al. Survival and mortality of myotonic dystrophy type 1 (Steinert's disease) in the population of Belgrade. *European Journal of Neurology*. 2006; 13(5): 451-454.
12. Reardon, W., Newcombe, R., Fenton, I., Sibert, J., Harper, P.S. The natural history of congenital myotonic dystrophy: mortality and long term clinical aspects. *Archives of Disease in Childhood*. 1993; 68(2): 177-181.
13. Strehle, E.M. Long-term management of children with neuromuscular disorders. *J Pediatr (Rio J)*. 2009; 85(5): 379-384.

Cirugía y anestesia

1. Anderson, B.J. & Brown, T.C. Anaesthesia for a child with congenital myotonic dystrophy. *Anaesthesia & Intensive Care*. 1989; 17(3): 351-354.
2. Anderson, B.J. & Brown, T.C. Congenital myotonic dystrophy in children- a review of ten years' experience. *Anaesthesia & Intensive Care*. 1989; 17(3): 320-324.
3. Bray, R.J. & Inkster, J.S. Anaesthesia in babies with congenital dystrophia myotonica. *Anaesthesia*. 1984; 39(10): 1007-1011.
4. Colovic, V. & Walker, R.W. Myotonia dystrophica and spinal surgery. *Paediatric Anaesthesia*. 2002; 12(4): 351-355
5. Ilce, Z., Celayir, S., Tekand, G.T.m, Murant, N.S., Erdoan, E., Yeker, D. Tracheostomy in childhood: 20 years experience from a pediatric surgery clinic. *Pediatrics International*. 2002; 44(3): 306-309.
6. Joh, J.H., Kim, J.Y., Baek, S., Song, J., Lee, Y.M., Kim, J.U. Total intravenous anesthesia in a 10-month-old patient with congenital myotonic dystrophy undergoing endoscopic third ventriculostomy: A case report. *Kor J Anesthesiol*. 2012; 63(3): 169-172.
7. Mutchnick, I.S., Thatikunta, M.A., Grump, W.C., Stewart, D.L., Moriary, T.M. et al. Congenital myotonic dystrophy: ventriculomegaly and shunt considerations for the pediatric neurosurgeon. *Child's Nervous System*. 2016; 32(4): 609-616.
8. Joh, J.H., Kim, J.Y., Baek, S., Song, J., Lee, Y.M., Kim, J.U. Total intravenous anesthesia in a 10-month-old patient with congenital myotonic dystrophy undergoing endoscopic third ventriculostomy: A case report. *Kor J Anesthesiol*. 2012; 63(3): 169-172.
9. Sakai, A., Nakagawa, I., Niinai, H., Hamada, H., Kimura, M. Propofol anesthesia for a patient with congenital myotonic dystrophy. *Japanese Journal of Anesthesiology*. 1999; 48(9): 1030-1032.
10. Shiraishi, M., Minami, K., Kaday, T. A safe anesthetic method causing caudal block and ketamine for the child with congenital myotonic dystrophy. *Anesthesia & Analgesia*. 2002; 94(1): 233.
11. Sinclair, J.L. & Reed, P.W. Risk factors for perioperative adverse events in children with myotonic dystrophy. *Paediatr Anaesth*. 2009; 19(8): 740-747.
12. Souayah, N., Tick Chong, P.S., Dreyer, M., Cros, D., Schmahmann, J.D. et al. Myotonic dystrophy type 1 presenting with ventilatory failure. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2007; 9(1): 252-255.
13. Stourac, P., Krikava, I., Seidlova, J., Strazevska, E., Huser, M., et al. Sugammadex in a parturient with myotonic dystrophy. *Br J Anaesth*. 2013; 110(4): 657-658.
14. Takano, Y., Okada, K., Murata, K., Mizukami, S., Sato, I. Anesthetic management for cesarean section in patients with maternal myotonic dystrophy. *Japanese Journal of Anesthesiology*. 1994; 43(9): 1348-1351.
15. Veyckemans, F. & Scholtes, J. Myotonic dystrophies type 1 and 2: anesthetic care. *Paediatric Anaesthesia*. 2013; 23(9): 794-803.
16. Veyckemans, F. Can inhalation agents be used in the presence of a child with myopathy? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2010; 23(3): 348-355.

Manejo respiratorio

1. Annane, D., Orlikowski, D., Chevret, S., Chevrolet, J.C., Raphaël, J.C. Nocturnal mechanical ventilation for hypoventilation in patients with neuromuscular and chest wall disorders. *Cochrane database Syst Rev.* 2007; CD001941.
2. Avanzini, A., Crossignani, R.M., Colombini, A. Sleep apnea and respiratory dysfunction in congenital myotonic dystrophy. *Minerva Pediatrica.* 2001; 53(3): 221-225.
3. Campbell, C., Magalhaes, S., Lyttle, B., Frewen, T., Levin, S. Prolonged Ventilation in Congenital DM. 5th International Myotonic Dystrophy Consortium Meeting. Quebec, Canada. 2005; P12: 101.
4. Campbell, C., Sherlock, R., Jacob, P., Blayney, M. Congenital myotonic dystrophy: assisted ventilation duration and outcome. *Pediatrics.* 2004; 113(4): 811-816
5. Cantagrel, S., Chamboux, C., Toutain, A., Laugier, J. Congenital neonatal myotonic dystrophy with persistent pulmonary hypertension and coma: a difficult diagnosis. *Journal of Perinatal Medicine.* 1999; 27(2): 136-37
6. Charrow, J. A newborn girl with hypotonia and respiratory failure. *Pediatr Ann.* 2007; 36(12): 777, 781-2.
7. Chau, S.K. & Lee, S.L. Successful use of BiPAP in infants with congenital myotonic dystrophy. *Pediatr Int.* 2013; 55(2): 243-245.
8. Dinger, J. & Lorenz, P. Neuromuscular diseases as a cause of neonatal respiratory insufficiency. *Monatsschrift Kinderheilkunde Organ der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde.* 1991; 139(10): 692-694.
9. Keller, C., Reynolds, A., Lee, B., Garcia-Prats, J. Congenital myotonic dystrophy requiring prolonged endotracheal and noninvasive assisted ventilation: not a uniformly fatal condition. *Pediatrics.* 1998; 101: 704-706
10. Kobayashi, Y., Tsutsumi, Y., Sasaki, G., Kamimaki, I. Pneumoperitoneum complicating mechanical ventilation congenital myotonic dystrophy. *Acta Paediatrica Japonica.* 1997; 39(3): 379-381.
11. Lee, S.Y., Chan, K.Y., Chow, C.B. Survival of a 30-week baby with congenital myotonic dystrophy initially ventilated for 55 days. *Journal of Paediatrics & Child Health.* 1999; 35(3): 313-314.
12. Moerman, P., Fryns, J.P., Devliger, H., Van Assche, A., Lauweryns, J. Congenital eventration of the diaphragm: an unusual cause of intractable neonatal respiratory distress with variable etiology. *Am J Med Genet.* 1987; 27(1): 213-218.
13. Nitz, J. & Burke, B. A study of the facilitation of respiration in myotonic dystrophy. *Physiotherapy Research International.* 2002; 7(4): 228-238.
14. Ruscák, J. Myotonic dystrophy and myotonin kinase protein gene mutation. *Bratislavské Lekárske Listy.* 1997; 98(5): 274-277.
15. Souayah, N., Tick Chong, P.S., Dreyer, M., Cros, D., Schmahmann, J.D. et al. Myotonic dystrophy type 1 presenting with ventilatory failure. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease.* 2007; 9(1): 252-255.
16. Vilos, G.A., McLeod, W.J., Carmichael, L., Probert, C., Harding, P.G. Absence or impaired response of fetal breathing to intravenous glucose is associated with pulmonary hypoplasia in congenital myotonic dystrophy. *American Journal of Obstetrics & Gynecology.* 1984; 148(5): 558-562.

17. Wallgren-Pettersson, C., Bushby, K., Mellies, U., Simonds, A. 117th ENMC workshop: ventilatory support in congenital neuromuscular disorders- congenital myopathies, congenital muscular dystrophies, congenital myotonic dystrophy and SMA (II). *Neuromuscular Disorders*. 2004; 14(1): 56-59. Naarden, The Netherlands.
18. Wexler, H.A. & Poole, C.A. Neonatal diaphragmatic dysfunction. *American Journal of Roentgenology*. 1976; 127(4): 617-622.
19. Wong, P., Kirpalani, H., Murphy, G., Becker, L. Duration of ventilation in myotonic dystrophy predicts poor outcome. *Neurology*. 1976; 26: 498A.
20. Yong, S.C., Boo, N.Y., Ong, L.C. A case of congenital myotonic dystrophy presented with diaphragmatic paresis during the neonatal period. *Journal of Paediatrics & Child Health*. 2003; 39(7): 567-568.

Manejo cardiovascular

1. Badano, L., Autore, L., Fragola, P.V., Picelli, A., Antonini, G., Vichi, R. et al. Left ventricular myocardial function in myotonic dystrophy. *Am J Cardio*. 1993; 71(11): 987-991.
2. Bassez, G., Lazarus, A., Desguerre, I., Varin, J. et al. Severe cardiac arrhythmias in young patients with myotonic dystrophy type 1. *Neurology*. 2004; 63(10): 1939-1941
3. Timchenko, L. Reversal of fortune. *Nature Genetics*. 2006; 38(9): 976-977
4. Bu'Lock, F.A., Sood, M., De Giovanni, J.V., Green S.H. Left ventricular diastolic function in congenital myotonic dystrophy. *Archives of Disease in Childhood*. 1999; 80(3): 267-270.
5. Chaudhry, S.P. & Frishman, W.H. Myotonic dystrophies and the heart. *Cardiol Rev*. 2012; 20(1): 1-3.
6. Chebel, S., Ben Hamada, K., Boughammoura, A., Frith Ayed, M., Ben Farhat, M.H. Anomalies cardiaques au cours de la dystrophie myotonique de Steinert. *Reu Neurol*. 2005; 161(10): 929- 939.
7. Di Cori, A., Bongiorno, M.G., Zucchelli, G., Soldati, E., Falorni, M., et al. Early left ventricular structural myocardial alterations and their relationship with functional and electrical properties of the heart in myotonic dystrophy type 1. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009; 22(10): 1173-117
8. English, K.M. & Gibbs, J.L. Cardiac monitoring and treatment for children and adolescents with neuromuscular disorders. *Dev Med Child Neurol*. 2006; 48(5): 231-235.
9. Feingold B, Mahle W, Auerbach S et al Management of Cardiac Involvement Associated With Neuromuscular Diseases A Scientific Statement From the American Heart Association *Circulation*. 2017;136:00–00.
10. Finsterer, J., Stöllberger, C., Wegmann, R., Janssen, L.A. Acquired left ventricular hypertrabeculation/noncompaction in myotonic dystrophy type 1. *Int J Cardiol*. 2009; 137(3): 310-313.
11. Finsterer, J., Gharehbaghi-Schnell, E., Stöllberger, C., Fheodoroff, K., Seiser, A. Relation of cardiac abnormalities and CTG-repeat size in myotonic dystrophy. *Clinical Genetics*. 2001; 59(5): 350-355.
12. Forsberg, H., Olofsson, B.O., Eriksson, A., Andersson, S. Cardiac involvement in congenital myotonic dystrophy. *British Heart Journal*. 1990; 63(2): 119-121.
13. Hawley, R.J., Milner, M.R., Gottdiener, J.S., Cohen, A. Myotonic heart disease: a clinical follow up. *Neurology*. 1991; 41(2, Pt.1): 259-262.

14. Hermans, M.C., Faber, C.G., de Die-Smulders, C.E., Gerrits, M.M., Merkies, I.S. et al. Structural and functional cardiac changes in myotonic dystrophy type 1: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovas Magn Res.* 2010; 14: 48.
15. Igarashi, H. Momoi, M.V., Yamagata, T., Shiraishi, H., Eguchi, I. Hypertrophic cardiomyopathy in congenital myotonic dystrophy. *Pediatric Neurology.* 1998; 18(4): 366-369.
16. Kapoor, V. & Wright, I.M. Congenital myotonic dystrophy with cardiac conduction defect and eventration of the diaphragm. *Pediatr Int.* 2010; 52(1): e6-8.
17. Kim, H.N., Cho, Y.N., Cho, J.H., Yang, E.M., Song, E.S., Choi, Y.Y. Transient complete atrioventricular block in a preterm neonate with congenital myotonic dystrophy. *J Korean Med Sci.* 2014; 29(6): 879-883.
18. Lau, J.K., Sy, R.W., Corbett, A., Kritharides, L. Myotonic dystrophy and the heart: A systematic review of evaluation and management. *Int J Cardio.* 2015; 184: 600-608.
19. Lee, S.Y., Ng, D.K., Kwok, K.L., Cherk, S.W., Ho, C.S., Yuen, K.N. Congenital myotonic dystrophy complicated by ventricular tachycardia- early onset in infancy. *Journal of Paediatrics & Child Health.* 2004; 40(7): 414.
20. Merlevede, K., Vermander, D., Theys, P., Legius, E., Ector, H. Robberecht, W. Cardiac involvement and CTG expansion in myotonic dystrophy. *Journal of Neurology.* 2002; 249(6): 693-698.
21. Pelargonio, G., Dello Russo, A., Sanna, T., De Martino, G., Bellocchi, F. Myotonic dystrophy and the heart. *Heart.* 2002; 88(6): 665-670.
22. Petri, H., Vissing, J., Witting, N., Bundgaard, H., Køber, L. Cardiac manifestations of myotonic dystrophy type 1. *International Journal of Cardiology.* 2012; 160(2): 82-88.
23. Phillips, M.F. & Harper, P.S. Cardiac disease in myotonic dystrophy. *Cardiovas Res.* 1997; 33(1): 13-22.
24. Rais-Bahrami, K., MacDonald, M.G., Eng, G.D., Rosenbaum, K.N. Persistent pulmonary hypertension in newborn infants with congenital myotonic dystrophy. *Journal of Pediatrics.* 1994; 124(4): 634-635.
25. Rakočević-Stojanović, V., Savić, D., Pavlović, S., Lavrić, D., Romac, S., Apostolski, S. Correlation between cardiac involvement and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy type 1. *Acta Myologica.* 2003; 22(1): 26-27.
26. Sabovic, M., Medica, I., Logar, N., Mandic, E., Zidar, J., Peterlin, B. Relation of CTG expansion and clinical variables to electrocardiogram conduction abnormalities and sudden death in patients with myotonic dystrophy. *Neuromusc Dis.* 2003; 13(10): 822-6.
27. Streib, E.W., Meyers, D.G., Sun, S.F. Mitral valve prolapse in myotonic dystrophy. *Muscle Nerve.* 1985; 8(8): 650-653
28. Suda, K., Matsuura, M., Hayashi, Y. Myotonic dystrophy presenting as atrial flutter in childhood. *Cardiol Young.* 2004; 14(1): 88-92.
29. Joseph, J.T., Richards, C.S., Anthony, D.C., Upton, M., Perez-Atayde, A.R., Greenstein, P. Congenital myotonic dystrophy pathology and somatic mosaicism. *Neurology.* 1997; 49(5): 1457-1460.
30. Teber, S., Sezer T., Aypar, E., Kendirli, T., Atalay, S., Deda, G., Congenital myotonic dystrophy associate with Moebius syndrome and double-outlet right ventricle. *Pediatr Int.* 2010; 52(3): 501-502.

Músculo esquelético y ortopedia

1. Joseph, J.T. Congenital myotonic dystrophy pathology and somatic mosaicism.
2. Sahgal, V., Bernes, S., Sahgal, S., Lischwey, C., Subramani, V. Skeletal muscle in preterm infants with congenital myotonic dystrophy. Morphologic and histochemical study. *Journal of the Neurological Sciences*. 1983; 59(1): 47-55.
3. Aldehag, A., Jonsson, H., Lindblad, J., Kotorp, A., Ansved, T., Kiekegaard, M. Effects of handtraining in persons with myotonic dystrophy type 1- A randomized controlled cross-over pilot study. *Disabil Rehabil*. 2013; 35(21): 1798-807.
4. Anegawa, T., Namamura, M., Hara, K., Yamamoto, K. True muscle hypertrophy of the unilateral calf in congenital myotonic dystrophy- a case report. *Rinsho Shinkeigaku- Clinical Neurology*. 1993; 33(10): 1100-1102.
5. Bachman, G., Damian, M.S., Kock, M. Schilling, G., Fach, B., Stöppler, S. The clinical and genetic correlates of MRI findings in myotonic dystrophy. *Neuroradiology*. 1996; 38(7): 629- 635.
6. Tachi, N., Kozuka, N., Ohya, K., Chiba, S., Kikuchi, K. CTG Repeat size and histologic findings of skeletal muscle from patients with congenital myotonic dystrophy. *J Child Neurol*. 1996; 11(6): 430-432.
7. Muller-Felber, W., Schmidt-Achert, M., Pongratz, D.E. Skeletal muscle in children with congenital myotonic dystrophy for the first year of life. *Clinical Neuropathology*. 1993; 12(4): 211-214.
8. Odajima, N., Matsunaga, T., Furukawa, T., Tsukagoshi, H. Distribution of skeletal muscle involvement in myotonic dystrophy- a computed tomographic study,. *Clinical Neurology*. 1990; 30(7): 707-712.
9. Timchenko, L. Reversal of fortune. *Nature Genetics*. 2006; 38(9): 976-977.
10. Zatz, M., Passos-Bueno, M.R., Cerqueira, A., Marie, S.K., Vainzof, M., Pavanello, R. Analysis of the CTG repeat in skeletal muscle of young and adult myotonic dystrophy patients: when does the expansion occur? *Hum Molec Genet*. 1995; 4(3): 401-406.
11. Berard, C., Payan, C., Hodgkinson, I., Fermanian, J. MFM Collaborative Study Group, et al. A motor function measure for neuromuscular diseases. Construction and validation study. *Neuromuscular Disorders*. 2005; 15(7): 463:470.
12. Biricocchi, C., Drake, J., Svien, L. Balance outcomes following a tap dance program for a child with congenital myotonic muscular dystrophy. *Pediatric Physical Therapy*. 2014; 26(3): 360-365.
13. Franc, D.T., Muetzel, R.L., Robinson, P.R., Craig, P., Dalton, J.C. et al. Cerebral and muscle MRI abnormalities in myotonic dystrophies. *Neuromuscular Disorders*. 2012; 22(6): 483-491.
14. Fugier, C., Klein, A.F, Hammer, C., Vassilopoulos, S., Ivarsson, Y. et al. Misregulated alternative splicing of BIN1 is associated with T tubule alterations and muscle weakness in myotonic dystrophy. *Nature Medicine*. 2011; 17(6): 720-725.
15. Furling, D., Lam le, T., Agbulut, O., Butler-Browne, G.S., Morris, G.E. Changes in myotonic dystrophy protein kinase levels and muscle development in congenital myotonic dystrophy. *Am J of Pathol*. 2003; 162(3): 1001-1009.
16. Ho, A. & Campbell, C. Motor outcome measures in congenital and childhood DM1. *Medizinische Genetik*. 2009; 21(3): 443.P4-05.

17. Iannaccone, S.T., Bove, K.E., Volger, C., Azzarelli, B., Muller, J. et al. Muscle maturation delay in infantile myotonic dystrophy. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 1986; 110(5): 405-411.
18. Jacob, P. & Sarnat, H. Influences of the Brain on Normal and Abnormal Muscle Development (A. Hill & J.J. Volpe Eds.). *Fetal Neurology*. 1989. (pp.269-292). New York, NY: Raven Press.
19. Johnson, E.R., Abresch, R.T., Carter, G.T., Kilmer, D.D., Fowler, W.M., Sigford, B.J., Wanlass, R.L. Profiles of Neuromuscular Diseases. *Am J of Phys Med Rehabil*. 1995; 74(5): S104-116.
20. Jung, S.H. & Bang, M.S. Belated diagnosis of congenital myotonic dystrophy in a boy with cerebral palsy. *Am J Phys Med Rehabil*. 2007; 86(2): 161-165.
21. Mathieu, J., Boivin, H., Richards, C.L. Quantitative Motor Assessment in Myotonic Dystrophy. *Can J Neurol*. 2003; 30: 129-136.
22. Marie-Louise Stridh, Anne-Berit Ekström & Anna-Karin Kroksmark (2016): Postural control in the congenital and childhood forms of myotonic dystrophy type 1, *European Journal of Physiotherapy*, DOI: 10.1080/21679169.2016.1229028.
23. Silver, M.M. Vilos, G.A., Silv Turner, K.L. Morphologic and morphometric analyses of muscle in the neonatal myotonic dystrophy syndrome. *Human Pathology*. 1984; 15(12): 1171-1182.
24. Ueda, H., Shimokawa, M., Yamamoto, M., Kameda, N., Mizusawa, H. et al. Decreased expansion of myotonic dystrophy protein kinase and disorganization of sarcoplasmic reticulum in skeletal muscle of myotonic dystrophy. *Journal of the Neurological Sciences*. 1999; 162(1): 38-50.
25. Volpe, J.J. Neuromuscular disorders: muscle involvement and restricted disorders. In: *Neurology of the Newborn*. 4th ed. Philadelphia, PA: WB Saunders Company; 2001; 634-671.
26. Zellweger, H. The floppy infant: a practical approach. *Helvetica Paediatric Acta*. 1983; 38(4): 301-306.
27. Day, J. & Ranum, L. Review RNA pathogenesis of the myotonic dystrophies. *Neuromuscular Disorders*. 15:5-16. *Neurology*. 2005; 15: 5-16.
28. Joseph, J.T., Richards, C.S., Anthony, D.C., Upton, M., Perez-Atayde, A.R., Greenstein, P. Congenital myotonic dystrophy pathology and somatic mosaicism. *Neurology*. 1997; 49(5): 1457-1460.

Ortopedia

1. Canavese, F. & Sussman, M.D. Orthopaedic manifestations of congenital myotonic dystrophy during childhood and adolescence. *Journal of Pediatric Orthopedics*. 2009; 29(2): 208-213.
2. Kruse, B. & Gal, A. Talipes equinovarus as leading symptom of congenital myotonic dystrophy type 2. *Muscle & Nerve*. 2011; 43(5): 768.
3. Schilling, L., Forst, R., Forst, J., Fajak, A. Orthopaedic Disorders in Myotonic Dystrophy Type 1: descriptive clinical study of 21 patients. 2013; 14: 338.
4. Siegel, I.M., Eisenberg, B.R., Glantz, R.H. Contributory etiologic factor for talipes equinovarus in congenital myotonic dystrophy: comparative biopsy study of intrinsic foot musculature and vastus lateralis in two cases. *Journal of Pediatric Orthopedics*. 1984; 4(3): 327-330.
5. Canavese, F. & Sussman, M.D. Orthopaedic manifestations of congenital myotonic dystrophy during childhood and adolescence. *Journal of Pediatric Orthopedics*. 2009; 29(2): 208-213.
6. Woodward, J.B., Heaton, R.K., Simon, D.B., Ringel, S.P. Neuropsychological findings in myotonic dystrophy. *J Clin Neuropsychol*. 1982; 4(4): 335-342.

Miotonía del músculo esquelético

1. Amack, J.D. & Mahadevan, M.S. Myogenic defects in myotonic dystrophy. *Developmental Biology*. 2004; 265(2): 294-301.
2. Argov, Z., Gardner-Medwin, D., Johnson, M.A., Mastaglia, F.L. Congenital myotonic dystrophy: fiber type abnormalities in two cases. *Archives of Neurology*. 1980; 37(11): 693-696.
3. Ashizawa, T., Anvret, M., Baiget, M. et al. Characteristics of intergenerational contractions of the CTG repeat in myotonic dystrophy. *American Journal of Human Genetics*. 1994; 54(3): 414-423.
4. Bachman, G., Damian, M.S., Kock, M. Schilling, G., Fach, B., Stöppler, S. The clinical and genetic correlates of MRI findings in myotonic dystrophy. *Neuroradiology*. 1996; 38(7): 629- 635.
5. Poulton, J. Harley, H.G., Dasmahapatra, J., Brown, G.K., Potter, C.G., Sykes, B. Mitochondrial DNA does not appear to influence the congenital onset type of myotonic dystrophy. *Medical Genetics*. 1995; 32(9): 732-725.
6. Birnberger, K.L, Rüdél, R., Struppler, A. Clinical and electrophysiological observations in patients with myotonic muscle disease and the therapeutic effect of N-propyl-ajmalin. *Journal of Neurology*. 1975; 210(2): 99-110.
7. Ho, A. & Campbell, C. Motor outcome measures in congenital and childhood DM1. *Medizinische Genetik*. 2009; 21(3): 443.P4-05.
8. Koty, P.P, Pegoraro, E., Hobson, G., Marks, H.G., Turel, A. et al. Myotonia and the muscle chloride channel: dominant mutations show variable penetrance and founder effect. *Neurology*. 1996; 47(4): n963-968.
9. Kuhn, E. Myotonia congenital and recessive generalized myotonia. *Der Nervenarzt*. 1993; 64(12): 766-769.
10. van Englen, B., Eymard, B., Wilcox, D. 123rd ENMC International Workshop: Management and therapy in Myotonic Dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2005; 15: 389-394. Naarden, The Netherlands.
11. Sewry, C.A., Quinlivan, R.C., Squier, W., Morris, G.E., Holt, I. A rapid immunohistochemical test to distinguish congenital myotonic dystrophy from X-linked myotubular myopathy. *Neuromuscul Disord*. 2012; 22(3): 225-230.
12. Seznec, H., Agbuwt, O., Sergeant, N., Savouret, C., Ghestem, A., Tabti, N. et al. Mice transgenic for the human myotonic dystrophy region with expanded CTG repeats display muscular and brain abnormalities. *Hum Mol Genet*. 2001; 10(23):2717-2126.
13. Thornton, C.A., Johnson, K., Moxley, R.T. Myotonic dystrophy patients have larger CTG expansions in skeletal muscles than in leukocytes. *Annals of Neurology*. 1994; 35(1):104-107.
14. Timchenko, N.A., Patel, R., Iakova, P., Cai, A.J., Quan, L., Timchenko, L.T. Overexpression of CUG triplet repeat-binding protein, CUGBP1, in mice inhibits myogenesis. *Journal of Biological Chemistry*. 2004; 279(12): 13129-13139.

Manejo ocular y auditivo

Ocular

1. Aring, E., Ekstrom, A.B., Tulinius, M., Sjostrom, A. Ocular motor function in relation to gross motor function in congenital and childhood myotonic dystrophy type 1. *Acta Ophthalmol.* 2012; 90(4): 369-374.
2. Ekstrom, A.B., Tulinius, M., Sjostrom, A., Aring, E. Visual function in congenital and childhood myotonic dystrophy type 1. *Ophthalmology.* 2010; 117(5): 976-82.
3. Fleischer, B. Über myotonische dystrophie mit katarakt. *Albrecht von Graefes Archiv fur Ophthalmologie.* 1918; 96(1-2): 91-113.
4. Saito, Y., Sato, K., Kawai, M. Cataract as an only clinical manifestation of myotonic dystrophy- a new example of somatic instability of CTG repeats expansion in myotonin protein kinase gene. *Clinical Neurology.* 1997; 37(8): 714-716.
5. Segal, B.S. The retinopathy of dystrophia myotonia Steinert. *Metabolic, Pediatric, & Systemic Ophthalmology.* 1986; 9(1): 585-587.

Auditivo

1. Spaans, F., Faber, C.G., Smeets, H.J., Hofman, P.A., Braida, C., Monckton, D.G., de Die-Smulders, C.E. Encephalopathic attacks in a family co-segregating myotonic dystrophy type 1, an intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy and early hearing loss. *J Neurol, Neurosurg, Psychiatry.* 2009; 80(9): 1029-1035.

Manejo gastrointestinal

1. Bodensteiner, J.B., & Grunow, J.E. Gastrophoresis in neonatal myotonic dystrophy. *Muscle & Nerve.* 1984; 7(6): 486-487.
2. Casada, J.M, Isnard, R.M., Ojangurren, I. et al. Intestinal myopathy in Steinert's disease. *Cir Pediatr.* 2003; 16(3): 149-151.
3. Hamel-Roy, J., Devroede, G., Arhan, P., Tetreault, J.P., Lemieux, B., Scott, H. Functional abnormalities of the anal sphincter in patients with myotonic dystrophy. *Gastroenterology.* 1984; 86: 1464-1474.
4. Kaida, K., Kono, S., Komiya, T., Kawai, M. Imaging and pathological studies of the esophageal dysfunction in patients with myotonic dystrophy. *Clinical Neurology.* 1996; 36(2): 300-305.
5. Kerr, T.P., Robb, S.A., Clayden, G.S. Lower gastrointestinal tract disturbance in congenital myotonic dystrophy. *European Journal of Pediatrics.* 2002; 161(8): 468-469.
6. Mabile, J.P., Giroud, M., Athias, P. Esophageal involvement in a case of congenital myotonic dystrophy. *Pediatric Radiology.* 1982; 12(2): 89-91.
7. Mårtensson, Å., Ekström, A. -B., Engvall, M., and Sjögren, L. (2016) Oral hygiene aspects in a study of children and young adults with the congenital and childhood forms of myotonic dystrophy type 1. *Clinical and Experimental Dental Research*, 2: 179–184. doi: 10.1002/cre2.36.
8. Matsui K., Yamashita, S., Shibasaki, J., Watanabe, T. Bethanechol for neonatal transient gastrointestinal dysmotility in two cases of congenital myotonic dystrophy. *No To Hattatsu.* 2007; 39(4): 304-308.
9. Sumi, M., Kusumoto, T., Tagawa, M., Kondoh, T. et al. Two infantile cases of congenital myotonic dystrophy with cholelithiasis/cholestasis. *Pediatrics International.* 2005; 47(5): 586-588.

10. Tanaka, K., Takeshita, K., Takita, M. Abnormalities of bile acids in serum and bile from patients with myotonic muscular dystrophy. *Clinical Science*. 1982; 62(6): 627-642.
11. Suarez, L., Belanger-Quintana, A., Escobar, H., de Blas, G., Benitez, J. et al. Suspected sexual abuse: an unusual presentation of congenital myotonic dystrophy. *European Journal of Pediatrics*. 2000; 159(7): 539-541.

Manejo de neurodesarrollo

1. Azevedo, H.C., Mendonca, L.I., Salum, P.N., Carvalho, M.S., Nagahashi-Marie, S.K. et al. Congenital myotonia. Report of 7 patients. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*. 1996; 54(4): 595-600.
2. Cuthill, J., Gattreau, A., Viguie, F. Myotonic dystrophy of Steinert: are anxiety and depression necessarily concomitants? *Can J Psychiatr*. 1998; 3: 203-206.
3. Ekstrom, A.B., Hakenas-Plate, L., Tulinius, M., Wentz, E. Cognition and adaptive skills in myotonic dystrophy type 1: a study of 55 individuals with congenital and childhood forms. *Developmental Medicine and Child Neurology*. 2009; 51(12): 982-990.
4. Ekstrom, A.B., Hakenas-Plate, L., Samuelsson, L., Tulinius, M., Wentz, E. Autism spectrum conditions in myotonic dystrophy type 1: a study on 57 individuals with congenital and childhood forms. *American Journal of Medical Genetics*. 2008; 147B(6): 918-926.
5. Blondis, T.A., Cook, E., Koza-Taylor, P., Finn, T. Asperger syndrome associated with Steinert's myotonic dystrophy. *Dev Med Child Neurol*. 1996; 38(8): 840-847.
6. Calderon, R. Myotonic dystrophy: a neglected cause of mental retardation. *J Pediatr*. 1966; 68(3): 423-431 D'Angelo, M.G. & Bresolin, N. Cognitive impairment in neuromuscular disorders. *Muscle & Nerve*. 2006; 34(1): 16-33.
7. D'Angelo, M.G. & Bresolin, N. Report of the 95th European Neuromuscular Centre sponsored international workshop cognitive impairment in neuromuscular disorder. *Neuromuscular Disorders*. 2001; 131: 72-79. Naarden, The Netherlands.
8. Delaporte, C. Personality patterns in patients with myotonic dystrophy. *Archives of Neurology*. 1998; 55(5): 635-640.
9. Douniol M, Jacquette A, Cohen D, Bodeau N, Rachidi L, Angeard N, et al. Psychiatric and cognitive phenotype of childhood myotonic dystrophy type 1. *Dev Med Child Neurol* 2012; 54 (10): 905-11.
10. Endo, A., Motonaga, K., Arahata, K., Harada, K., Yamada, T. et al. Developmental expression of myotonic dystrophy protein kinase in brain and its relevance to clinical phenotype. *Acta Neuropathologica*. 2000; 100(5): 513-520.
11. Finsterer, J. & Rudnik-Schoneborn, S., Myotonic dystrophies: clinical presentation, pathogenesis, diagnosis and therapy. *Forsch Neurol Psychiatr*. 2015; 83(1): 9-17.
12. Gagnon, C., Chouinard, M.C., Laberge, L., Veillette, S., Begin, P., Breton, R. et al. Towards an integrative approach to the management of myotonic dystrophy type 1. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007; 78(8): 800-806.
13. Goossens, E., Steyaert, J., De Die-Smulders, C., Willekens, D., Fryns, J.P. Emotional and Behavioural Profile and Child Psychiatric Diagnosis in the Childhood Type of Myotonic Dystrophy. *Genetic Counselling*. 2000; 11(4): 317-327.
14. Huber, S.J., Kissel, J.T., Shuttleworth, E.C., Chakeres, D.W., Clapp, L.E., Brogan, M.A. Magnetic resonance imaging and clinical correlates of intellectual impairment in myotonic dystrophy. *Arch Neurol*. 1989; 46 (5): 536-540.

15. Johnson, N.E., Ekstrom, A., Campbell, C., Hung, M., Adams, H.R. et al. Parent- reported multi-national study of the impact of congenital and childhood onset myotonic dystrophy. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2016; 58(7): 698-705.
16. Le Ber, I., Martinez, M., Campion, D., Laquerriere, A. et al. A non-DM1, non-DM2 multisystem disorder with frontotemporal dementia: phenotype and suggestive mapping of the DM3 locus to chromosome 15q21-24. *Brain*. 2004; 127(9):1979-1992.
17. Modoni, A., Silvestri, G., Pomponi, M.G., Mangiola, F., Tonali, P.A., Marra, C. Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1. 2004; 61(12): 1943-1947.
18. Nicholson, A., Rivlin, E., Sims, D.G., Chiswick, M.L., D'Souza, S.W. Developmental delay in congenital myotonic dystrophy after neonatal intensive care. *Early Human Development*. 1990; 22(2): 99-103.
19. Perini, G.I., Menegazzo, E., Ermani, M., Zara, M., Gemma, A., Ferruzza, E. Gennarelli, M., Angelini, C. Cognitive impairment and (CTG)_n expansion in myotonic dystrophy patients. *Biol Psychiatry*. 1999; 46(3): 425-431.
20. Rubinsztein, J.S., Rubinsztein, D.C., Goodburn, S., Holland, A.J. Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy. *J Neurol, Neurosurg, & Psychiatry*. 1998; 64(4): 510-516.
21. Serra, L., Cerignani, M., Bruschini, M., Cipolotti, L., Mancini, M. et al. I Know that You Know I Know: Neural Substrates Associated with Social Cognition Deficits in DM1 Patients. *Plos ONE*. 2016; 11(6): e0156901.
22. Shevell, M.I., Majnemer, A., Rosenbaum, P., Abrahamowicz, M. Etiologic yield of subspecialists' evolution of young children with global developmental delay. *Journal of Pediatrics*. 2000; 136(5): 593-598.
23. Spranger, M., Spranger, S., Tischendorf, M., Meinck, H., Cremer, M. Myotonic Dystrophy The Role of Large Triplet Repeat Length in the Development of Mental Retardation. *Archives of Neurology*. 1997; 54: 251-254.
24. Steyaert, J., de Die-Smulders, C., Fryns, J.P., Goossens, E., Willekens, D. Behaviour phenotype in childhood type of dystrophia myotonica. *Am J Med Genet*. 2000; 96(6): 888-889
25. Steyaert, J., Umans, S., Willekens, D., Leguis, E., et al. A study of the cognitive and psychological profile in 16 children with congenital of juvenile myotonic dystrophy. *Clinical Genetics*. 1997; 52: 135-141
26. Tanabe, Y., Iai, M., Tamai, K., Fujimoto, N., Sugita, K. Neuroradiological findings in children with congenital myotonic dystrophy. *Acta Paediatrica*. 1992; 81(8): 613-617.
27. Tuikka, R.A., Laaksonen, R.K., Somer, H.V. Cognitive function in myotonic dystrophy: a follow-up study. *European Neurology*. 1993; 33(6): 436-441.
28. Turnpenny, P., Clark, C., Kelly, K. Intelligence quotient profile in myotonic dystrophy, intergenerational deficit, and correlation with CTG amplification. *J Med Genet*. 1994; 31(4): 300-305.
29. Woodward, J.B., Heaton, R.K., Simon, D.B., Ringel, S.P. Neuropsychological findings in myotonic dystrophy. *J Clin Neuropsychol*. 1982; 4(4): 335-342.
30. Wozniak, J.R., Mueller, B.A., Ward, E.E., Lim, K.O., Day, J.. White matter abnormalities and neurocognitive correlates in children and adolescents with myotonic dystrophy type 1: a diffusion tensor imaging study. *Neuromuscular disorders*. 2011; 21(2): 89-96.
31. Yoshimura, I., Sasaki, A., Akimoto, H., Yoshimura, N. A case of congenital myotonic dystrophy with infantile autism. *Brain & Development*. 1989; 21(4): 379-384.

Estructural del SNC

1. Antonini, G., Mainero, C., Romano, A., Guibilei, F., Ceschin, V., Gragnani, F. et al. Cerebral atrophy in myotonic dystrophy: a voxel based morphometric study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004; 75(11): 1611-1613.
2. Ashizawa, T. Myotonic dystrophy as a brain disorder. *Arch Neurol*. 1998; 55: 291-293.
3. Bachman, G., Damian, M.S., Kock, M., Schilling, G., Fach, B., Stöppler, S. The clinical and genetic correlates of MRI findings in myotonic dystrophy. *Neuroradiology*. 1996; 38(7): 629-635.
4. Hageman, A.T., Gabreels, F.J., Liem, K.D., Renkawek, K., Boon, J.M. Congenital myotonic dystrophy: a report on thirteen cases and review of literature. *J Neuro Sci*. 1993; 115(1): 95-101.
5. Bosemani, T., Jasien, J., Johnston, M.V., Huisman, T.A., Poretti, A., Northington F.J. Neonatal neuroimaging findings in congenital myotonic dystrophy. *J Perinatol*. 2014; 34(2): 159-60.
6. Caglar, M.K. & Geven, W.B. Imaging case of the month. Cerebral ventricular dilation and diaphragmatic elevation in congenital myotonic dystrophy. *Am J of Perinat*. 1990; 7(2) 198-199.
7. Corsori, B., Provinciali, L., Danni, M., Chiaramoni, L., Maricotti, M., Foschi, N. et al. Brain involvement in myotonic dystrophy: MRI features and their relationship to clinical and cognitive conditions. *Acta Neurol Scand*. 1994; 90(3): 211-217.
8. Di Costanzo, A., de Cristofaro, M., Di Lorio, G., Daniele, A., Bonavita, S. et al. Paternally inherited case of congenital DM1: brain MRI and review of literature. *Brain & Development*. 2009; 31(1): 79-82.
9. Di Costanzo, A., Di Salle, F., Santoro, L., Bonavita, V., Tedeschi, G. et al. Brain MRI features of congenital- and adult- form myotonic dystrophy type 1: case-control study. *Neuromuscular Disorders*. 2002; 12(5): 476-483.
10. Garcia-Alix, A., Cabanas, F., Morales, C., Pellicer, A., Echevarria, J., Paisan, L., Quero, J. Cerebral abnormalities in congenital myotonic dystrophy. *Pediatric Neurology*. 1991; 7(1): 28-32.
11. Gomez Manchon, M., Beceiro Mosquera, J., Olivas Lopez de Soria, C., Ripalda, M.J., Garcia de Frias, E. Congenital myotonic dystrophy and hypoxic-ischemic encephalopathy. *Anales de Pediatría*. 2005; 62(1): 78-79.
12. Haranaka, M., Endo, A., Kohira, R., Fujita, Y. et al. Brain lesion in congenital myotonic dystrophy. *Brain & Development*. 2000; 32(2): 268-273.
13. Hashimoto, T., Tayama, M., Miyazaki, M., Murakawa, K. et al. Neuroimaging study of myotonic dystrophy. I. Magnetic resonance imaging of the brain. *Brain & Development*. 1995; 17(1): 24-27.
14. Hashimoto, T., Tayama, M., Yoshimoto, T., Miyazaki, M. et al. Proton magnetic resonance spectroscopy of brain in congenital myotonic dystrophy. *Pediatric Neurology*. 1995; 12(4): 335-340.
15. Hashimoto, T., Tayama, M., Yoshimoto, T., Miyazaki, M. et al. Proton MR spectroscopy of the brain in patients with congenital myotonic dystrophy. *Brain & Development*. 1995; 27(3): 177-183.
16. Huber, S.J., Kissel, J.T., Shuttleworth, E.C., Chakeres, D.W., Clapp, L.E., Brogan, M.A. Magnetic resonance imaging and clinical correlates of intellectual impairment in myotonic dystrophy. *Arch Neurol*. 1989; 46 (5): 536-540.
17. Jacob, P. & Sarnat, H. Influences of the Brain on Normal and Abnormal Muscle Development (A. Hill & J.J. Volpe Eds.). *Fetal Neurology*. 1989. (pp.269-292). New York, NY: Raven Press.

18. Klin, B., Efrati, Y., Vinograd, I. Case report: selective occipital lobe hydrocephalus and agenesis of the left lobe of the liver in congenital myotonic dystrophy. *Clinical Radiology*. 1992; 46(4): 284-285.
19. Koob, M.D., Moseley, M.L., Schut, L.J. et al. An untranslated CTG expansion causes a novel form of spinocerebellar ataxia (SCA8). *Nature Genetics*. 1999; 21(4): 379-384.
20. Kornblum, C., Reul, J., Kress, W., Grothe, C., Amanatidis, N., Klockgether, T, Schröder, R. Cranial magnetic resonance imaging in genetically proven myotonic dystrophy type I and II. *J Neurol*. 2004; 251(6): 710-714
21. Kuo, H.C., Hsiao, K.M., Chen, C.J., Hsieh, Y.C., Huang, C.C. Brain magnetic resonance image changes in a family with congenital and classic myotonic dystrophy. *Brain & Development*. 2005; 27(4): 291-296.
22. Martinello, F., Piazza, A., Pastorello, E., Angelini, C., Trevisan, C.P. Clinical and neuroimaging study of the central nervous system in congenital myotonic dystrophy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*. 1999; 246(3): 186-192.
23. Meola, G. & Sansone, V. Cerebral involvements in myotonic dystrophies. *Muscle & Nerve*. 2007; 36(3): 294-306.
24. Minneroo, M., Weber, B., Schoene-Bake, J.C., Roeske, S., Mirbach, S., Anspach, C. et al. The brain in myotonic dystrophy 1 and 2: evidence for a predominant white matter disease. *Brain*. 2011; 134(Pt. 12): 3530-3546.
25. Miyazaki, M. & Hashimoto, T. Deep white matter hyperintensity in occipital lobe on T2 weighted magnetic resonance imaging. *Brain & Development*. 1991; 23(5): 469-474.
26. Mutchnick, I.S., Thatikunta, M.A., Grump, W.C., Stewart, D.L., Moriarty, T.M. et al. Congenital myotonic dystrophy: ventriculomegaly and shunt considerations for the pediatric neurosurgeon. *Child's Nervous System*. 2016; 32(4): 609-616.
27. Fox, G.N. & Gravett, M.G. Neonatal myotonic dystrophy associated with prenatal ventriculomegaly. A case report. *Journal of Reproductive Medicine*. 1986; 31(8): 729-731.
28. Joh, J.H., Kim, J.Y., Baek, S., Song, J., Lee, Y.M., Kim, J.U. Total intravenous anesthesia in a 10-month-old patient with congenital myotonic dystrophy undergoing endoscopic third ventriculostomy: A case report. *Kor J Anesthesiol*. 2012; 63(3): 169-172.
29. Pandya, H., Lakhani, J., Mehta, J., Dodhania, J. Rare case of dystrophia myotonica with mega cisterna magna. *The Australian Medical Journal*. 2012; 5(4): 213-216.
30. Regev, R., de Vires, L.S., Heckmat, J.Z., Dubowitz, V. Central ventricular dilation in congenital myotonic dystrophy. *Journal of Pediatrics*. 1987; 111(3): 372-376.
31. Rettwitz-Volk, W., Wikstroem, M., Flodmark, O. Occlusive hydrocephalus in congenital myotonic dystrophy. *Brain & Development*. 2001; 23(2): 122-124.
32. Shimosawa, N., Inagaki, M., Mito, T., Ando, Y., Takashima, S., Takeshita, K., Becker, L.E. Central nervous system complications of congenital myotonic dystrophy. *Brain & Development*. 1986; 18(4): 280-285.
33. Spaans, F., Faber, C.G., Smeets, H.J., Hofman, P.A., Braida, C., Monckton, D.G., de Die-Smulders, C.E. Encephalopathic attacks in a family co-segregating myotonic dystrophy type 1, an intermediate Charcot-Marie-Tooth neuropathy and early hearing loss. *J Neurol, Neurosurg, Psychiatry*. 2009; 80(9): 1029-1035.

34. Tanabe, Y., Iai, M., Tamai, K., Fujimoto, N., Sugita, K. Neuroradiological findings in children with congenital myotonic dystrophy. *Acta Paediatrica*. 1992; 81(8): 613-617.
35. Seznec, H., Agbuwt, O., Sergeant, N., Savouret, C., Ghestem, A., Tabti, N. et al. Mice transgenic for the human myotonic dystrophy region with expanded CTG repeats display muscular and brain abnormalities. *Hum Mol Genet*. 2001; 10(23):2177-2186.
36. Woodward, J.B., Heaton, R.K., Simon, D.B., Ringel, S.P. Neuropsychological findings in myotonic dystrophy. *J Clin Neuropsychol*. 1982; 4(4): 335-342.
37. Wozniak, J.R., Mueller, B.A., Ward, E.E., Lim, K.O., Day, J.. White matter abnormalities and neurocognitive correlates in children and adolescents with myotonic dystrophy type 1: a diffusion tensor imaging study. *Neuromuscular Disorders*. 2011; 21(2): 89-96.

Somnolencia diurna excesiva

1. van Englen, B., Eymard, B., Wilcox, D. 123rd ENMC International Workshop: Management and therapy in Myotonic Dystrophy. *Neuromuscular Disorders*. 2005; 15: 389-394. Naarden, The Netherlands.

Endocrino y metabólico

1. Annane, D., Fiorelli, M., Mazoyer, B., Pappata, S., Eymard, B., Radvanyi, H. et al. Impaired cerebral glucose metabolism in myotonic dystrophy: a tripled-size dependent phenomenon. *Neuromusc Disord*. 1998; 8(1); 39-45.
2. Duquenne, M., Ortega, F., Guerin, V., Brichet, B., Weryha, G., Kliein, M. et al. Maladie de Steinert et maladies endocriniennes. *Ann Med Int*. 1991; 142: 609-618.
3. Rioperez, E., Botella, J.M., Palacio, A., Abaitua, I., Treba, J.L., Riloy-Campo, J.R. Myotonic dystrophy associated with thyroid disease. *J Neurol Sci*. 1979; 43: 357-366.
4. Zagar, A.H., Bhat, M.H., Ganie, M.A., Laway, B.A., Masoodi, S.R., Salahuddin, M., Kour, S. Polyglandular endocrinopathy in myotonic dystrophy. *Neurol India*. 2002; 50(1): 105-106.



www.myotonic.org/DM1-hijos

La misión de Myotonic Dystrophy Foundation es mejorar la calidad de vida de las personas viviendo con distrofia miotónica y acelerar la investigación centrada en tratamientos y una cura.



663 Thirteenth Street, Suite 100, Oakland, California 94612 U.S.A.
415.800.7777 | info@myotonic.org | www.myotonic.org