

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS
REPUBLICA DE GUATEMALA, C. A.

DISTROFIA MUSCULAR PROGRESIVA

TESIS

PRESENTADA A LA JUNTA DIRECTIVA DE LA FACULTAD
DE CIENCIAS MEDICAS DE LA UNIVERSIDAD DE SAN
CARLOS DE GUATEMALA, POR

VICTOR M. COMPARINI ANDERSON

EN EL ACTO DE SU INVESTIDURA DE

MEDICO y CIRUJANO

Guatemala, Junio de 1956.

INTRODUCCION. El motivo principal de este trabajo consiste en reunir la serie de avances, que se han hecho en la patología del músculo distrófico, tanto en el aspecto fisiopatológico, como en el anatomopatológico. Me parece oportuno exponer una parte de la miopatología, para que vuelvan hacia ella su atención los médicos generales ya que aparte de los neurólogos, estas enfermedades han estado fuera del campo de todos los especialistas.

Creo muy probable que con el estudio que está recibiendo esta entidad nosológica, muy pronto esta enfermedad se beneficiará con un tratamiento adecuado.

Es muy curioso que a pesar de constituir el músculo el 45% en peso del cuerpo y ser uno de los dos sistemas más diferenciados, no haya recibido un impulso fuerte el estudio de sus enfermedades, sino hasta hace algunos años.

En la última parte resumo los casos de distrofia muscular que pude encontrar en los archivos de la sala de Medicina de Niños del Hospital General, Clínica de Poliomiélitis y Centro de Recuperación de Guatemala.

CLASIFICACION DE LAS ENFERMEDADES DEL MUSCULO ESTRIADO

Basándose en la etiología o, cuando ésta no es conocida, en la anatomía patológica, Adams, Denny-Brown y Pearson, han propuesto la siguiente clasificación de las enfermedades del músculo estriado:

- I—Defectos congénitos.
- II—DISTROFIA MUSCULAR.
- III—Enfermedades inflamatorias del músculo.
- IV—Tumores.
- V—Enfermedades traumáticas y circulatorias del músculo.
- VI—Grupo misceláneo, que incluye:

- a) Enfermedades tóxicas.
- b) Enfermedades metabólicas.
- c) Enfermedades endócrinas.
- b) Enfermedades, por trastornos de la excitabilidad y contractilidad.

DISTROFIA MUSCULAR

DEFINICION: Se considera como una enfermedad primaria y degenerativa, generalmente progresiva, de los músculos esqueléticos, con la característica fundamental de carecer de actividad regeneratriz" y sin alteración neurológica primaria ."

Anatomopatológicamente es una sola entidad y quizá desde el punto de vista etiológico también lo sea. Pero para hacer más fácil su estudio y descripción, tomaré las cuatro formas en que dividen la distrofia muscular Adams y col. , así:

1—**DISTROFIA MUSCULAR GENERALIZADA, SEVERA Y FAMILIAR.** Es un tipo de miopatía generalizada de progreso rápido, con comienzo en la niñez, de tendencia familiar, que afecta predominantemente al sexo masculino y que puede ser acompañada o no de pseudohipertrofia.

2—**DISTROFIA MUSCULAR POCO SEVERA Y RESTRINGIDA.** Con incidencia familiar escasa, de progreso lento, que ataca la musculatura proximal y con remisiones prolongadas, a menudo con detención completa de su evolución.

3—**DISTROFIA OFTALMOPLEJICA PROGRESIVA.** De progreso muy lento, con incidencia familiar en más o menos la mitad de los casos, limitada generalmente al músculo elevador del párpado superior y a los músculos extrínsecos del ojo.

4—**DISTROFIA MIOTONICA.** Miopatía de tipo distal, progresiva, familiar; con catarata, atrofia testicular y presencia o no de miotonía de los músculos enfermos.

HISTORIA

Antes del trabajo de W. Erb en 1891³¹ no se establecía diferencia entre las miopatías primarias y secundarias, aunque los anteriores trabajos de Bell¹³, Partridge⁷⁶, Aran¹⁰ y Little⁶² comentan la enfermedad. Meryon⁶⁵ describió algunos casos en varias familias; el estudio a la autopsia de dos de estos casos mostró la médula espinal y los nervios en estado normal, con degeneración granular de los músculos. Duchenne en 1855²⁷ describió una atrofia muscular progresiva simple de la niñez, considerándola como una forma juvenil de la atrofia medular progresiva; en 1861 describió la "paraplejía hipertrófica de la infancia", distrofia que hoy lleva su nombre, especulando sobre la hipertrofia, aunque considerándola de etiología desconocida.

Cohnheim y Eulenberg en 1866³² reportaron los hallazgos en la autopsia de un paciente con "parálisis hipertrófica", hicieron notar la ausencia de patología en el sistema nervioso central y la presencia de tejido adiposo en los músculos, que consideraban como material degenerado dentro de los tubos de sarcolema; los mismos hallazgos fueron confirmados por biopsia muscular en 1865 por Griesinger⁴⁸, procedimiento criticado en aquella época. En ese mismo año comenzó Duchenne el estudio por biopsia de sus casos y en 1868²⁸ publicó una memoria en donde hacía notar el aumento del tejido conjuntivo y graso en los músculos afectados y la conservación de la estriación muscular, creyendo entonces que la causa era una enfermedad del tejido intersticial del músculo. De nuevo Duchenne en compañía de Charcot en 1872, publicaron estudios post-mortem que comprobaban los estudios in vivo y demostraron la ausencia de patología en el sistema nervioso; además describieron entonces el tipo facio-escapulo-humeral. En 1876 Leyden⁶¹ hizo notar la similitud entre todas las formas de atrofia muscular progresiva familiares y en 1879 Gowers⁴³ llamó la atención sobre la existencia de casos en las mismas familias con atrofia sola o con atrofia e hipertrofia musculares, asociadas en proporciones variables.

Erb en 1882²⁹ estableció la ausencia de reacción de degeneración en los casos de distrofia muscular progresiva. En 1884 Landouzy y Dejerinne⁵⁶ hicieron la necropsia a un caso de distrofia facio-escapulo-humeral. Ulteriormente han habido reportes que en su mayoría tratan sobre la clasificación de los diferentes tipos.

Oftalmoplejía distrófica progresiva. Fué Fuchs en 1890⁴⁰ que por medio de biopsia muscular, clasificó esta enfermedad como una distrofia de los músculos oculares. Anteriormente von Graefe⁴⁶, Gowers⁴⁴ y Moebius⁶⁹ consideraban esta entidad como una afección de los núcleos de los nervios oculares. Hutchinson⁵² describió el cuadro clínico con detalle.

Distrofia miotónica: en 1896 Hoffman⁵⁰ describió esta entidad, haciendo notar la distribución de la atrofia, en la cara, antebrazos y músculos esterno-cleido-mastoideos. Además de lo anterior presentó la atrofia testicular con reducción de la potencia, calvicie y acrocianosis como parte del cuadro sistémico. Curschmann²⁵ estableció la diferencia entre la distrofia miotónica y la miotonía congénita o enfermedad de Thomsen, tanto en el aspecto clínico como en el genético. Greenfield⁴⁷ llamó la atención sobre la asociación frecuente de catarata familiar y distrofia miotónica en los mismos casos. Ulteriormente Adie y Greenfield⁸ dieron una descripción completa de la histopatología muscular.

ETIOLOGIA

HERENCIA. Siguiendo la clasificación en cuatro formas clínicas³, se puede hacer notar alguna variación en clase o frecuencia de la herencia entre los cuatro tipos. Según J. Bell¹⁴ que recopiló 1341 casos de la literatura, hay en su serie un 79% de los casos con influencia genéticas, siendo estas de varios tipos, así: ligada al sexo, recesiva simple o dominante. En el sexo femenino las manifestaciones tienden a ser menos graves y de progreso más lento.

En la forma generalizada, severa y familiar que incluye todos los casos de distrofia pseudohipertrófica, la herencia está usualmente ligada al sexo, teniendo según estudios estadísticos el peor pronóstico, contrario a lo que sucede con las formas heredadas recesiva o predominantemente¹⁴. En esta forma se encuentra una relación de 3 hombres enfermos por cada mujer⁸⁰.

Forma restringida y poco severa; de progreso lento, que incluye principalmente el tipo de Landouzy y Dejerinne. En esta forma se encuentra la influencia de la herencia, en unos casos sin importancia y en otros en forma marcada, tal como la familia de 1269 miembros con 159 enfermos que reportaron Tyler

y Stevens⁸⁵ en los que la enfermedad apareció entre los 7 y 20 años y la mayoría heredándola en forma dominante. El mismo tipo dominante fué encontrado en pacientes que comenzaron a padecer la enfermedad entre los 40 y 60 años, en la serie de 249 casos reportada por Welanders⁸⁸. En esta misma serie la proporción según el sexo fué de 3:2, mayor en el masculino, estando de acuerdo más o menos con la igual incidencia en ambos sexos, como lo estableció Faulkner³⁵.

En la distrofia aftalmopléjica progresiva, hombres y mujeres son afectados igualmente y en forma dominante, según los estudios de dos familias hechos por Bradburne²¹ y Faulkner³⁵. En la familia estudiada por Gates⁴⁷ aparecía la herencia de tipo recesivo. En general aún es incierto el tipo hereditario de esta forma.

La distrofia miotónica tiene un carácter hereditario dominante y según Fleischer³⁸ y Henke y Seeger⁴⁹ con la particularidad de potenciarse y anticiparse, es decir que la enfermedad aparece cada vez más temprano y es cada vez más grave. Thomsen⁸³ entre 874 personas encontró 101 afectadas de distrofia miotónica en forma dominante y con igual distribución en los dos sexos.

ERROR METABOLICO. Se supone, aunque no se ha demostrado, que debido a una falla congénita del metabolismo, algunos músculos no pueden ser mantenidos en perfecto estado, principalmente los que se desarrollan primero en la vida fetal, como los del tronco y los de la parte proximal de las extremidades⁸⁶.

SISTEMA ENDOCRINO. Han sido incriminadas todas las glándulas pero no se han dado pruebas que lo demuestren. En cambio Tyler y Perkoff⁸⁴ en 28 pacientes con distrofia muscular generalizada y 14 con la forma moderada y restringida, después de estudiarlos con una serie de exámenes de laboratorio, no encontraron alteración del metabolismo endócrino.

SISTEMA NERVIOSO AUTONOMO. Kuré y Okinaka⁵⁴ han supuesto que la inervación simpática de los músculos progresivamente se vuelve deficiente ya que con el tratamiento que ellos recomiendan de pilocarpina y adrenalina, se aumenta la fuerza muscular en los músculos distróficos, reemplazando así al sistema defectuoso. Esta proposición aparece reforzada ahora con

la idea de que las fibras nerviosas dan un estímulo para la maduración de las fibras²⁶.

Otros factores que se han propuesto, como las infecciones, deficiencias vitamínicas, consanguinidad, no satisfacen científicamente⁷⁹.

FISIOPATOLOGIA:

Cada una de las dos partes del músculo, su composición y las reacciones durante su contracción, han sido acusadas de ser el asiento del estado patológico.

A continuación describo brevemente la parte del metabolismo normal sobre el que se han encontrado las mayores alteraciones.

En el organismo humano normal, la creatina es fácilmente formada a partir de la glicina, que reaccionando con el grupo amídico de la arginina forma ácido guanido-acético y éste es metilado para formar creatina. El grupo metílico es derivado de la metionina y el proceso se lleva a cabo en el hígado.^{18, 34}

Del 44 al 68% de la creatina muscular está en forma de fosfocreatina⁷⁹.

Previo a que se efectúe la contracción muscular es necesario que se hidrolise la fosfocreatina que sirve como fuente calórica y además cede el fosfato al ácido adenílico³³.

La hidrólisis de la fosfocreatina dá como productos, fosfato inorgánico, creatinina y creatina, siendo la producción de la primera, mayor que la de la segunda¹⁹. La creatina se convierte en creatinina, aunque no se sabe si totalmente, la reacción es irreversible y se lleva a cabo enteramente en el músculo³³. En la rata por lo menos, toda la creatinina deriva de la creatina¹⁷, y es posible que suceda igual en el humano.

La excreción de creatina y creatinina es normalmente muy constante, a pesar de una ingesta variable de creatina.

CANTIDAD NORMAL DE CREATINA

Músculo estriado	375 + 0 — 25 mgs. %
Testículo	190 + 0 — 90 mgs. %
Sustancia gris cerebral	150 + 0 — 30 mgs. %

La disminución de la reserva de glicógeno en el músculo le disminuye a éste, la propiedad de retener creatina ⁸⁴.

Los hallazgos anormales del metabolismo que se han encontrado en la distrofia son resumidos por Schwarz ⁸⁰ así: 1—El coeficiente de la creatinina* está disminuido. 2—La tolerancia a la creatina** está disminuida. 3—Existe creatinuria en todos los enfermos. Este hecho es normal en los niños, pero los que padecen de distrofia muscular eliminan aún mayor cantidad. 4—La administración de glicina aumenta la creatinuria. Estas pruebas son utilizables en la práctica, como se discute en el capítulo del diagnóstico.

Aparentemente no hay alteración en la formación de la creatina pues la creatinuria sigue en cantidad proporcional a la ingesta de nitrógeno y la administración de creatina es seguida de su excreción casi íntegra ⁵⁹. Benedict y col. ⁷⁵ encontraron, usando glicina con N 15, que la creatina urinaria es creatina recién sintetizada, que no ha sido usada por el músculo.

Cuando se dan glicina, arginina y metionina, precursores de la creatina, se aumenta la excreción de glucoammina (o ácido guanido-acético) y creatina ⁷¹, amplificando así la baja tolerancia a la creatina ⁶⁸.

Shank y col. ⁸¹ han encontrado en la orina, disminuida la creatinina y aumentada la creatina. Estos autores consideran la disminución de la creatinina más valiosa para el diagnóstico que la creatinuria, porque ésta está elevada en otras enfermedades: artritis crónica, poliomiелitis, atrofia muscular progresiva, dermatomiositis, parálisis periódica familiar, hipertiroidismo, enfermedad de Addison y eunucoidismo. Conforme disminuye la

* Coeficiente de la Creatinina. Es la cantidad de miligramos de esta sustancia por cada kilogramo de peso, excretada en 24 horas por la orina. Valores normales: Hombre 24 + 0 — 8, Mujer 18 + 0 — 9 y niños 12 + 0 — 4.

** Prueba de tolerancia a la Creatina. Se determina la excreción urinaria de creatina después de la administración de 1 gm. de esta sustancia. (1.32 gms. en la forma de hidrato de creatina). Normalmente retiene el hombre el 80% y la mujer el 70% de esta sustancia.

cantidad de tejido muscular disminuye la excreción de creatinina ⁷¹. Además Shank y col. ⁸¹ no han podido confirmar la tolerancia baja a la administración de creatina.

Según Hilhorat y Wolff ⁶⁸ hay más relación entre el estado clínico y las alteraciones en la orina de las cantidades de creatina y creatinina que con la biopsia muscular.

En el plasma de los pacientes distróficos se ha encontrado un aumento de la cantidad de creatina y una cantidad de creatinina normal ⁸¹.

El estudio del tejido muscular enfermo ha mostrado que la cantidad de fósforo soluble en solución ácida es de 42 mgm. % (normal: 123 mgm. %), y que en forma de fosfocreatina está el 33 % de éste fósforo (normal: 43%). También se ha encontrado baja la cantidad de adenosin-trifosfato. La cantidad de creatina es exactamente la mitad de lo normal. La reducción de estas sustancias es mayor que la disminución del tejido muscular o el aumento del tejido conjuntivo en los músculos distróficos ⁷², ⁷⁸.

La hidrólisis y síntesis de los compuestos de fosfatos en el músculo distrófico es normal en calidad, pero moderadamente bajas en cantidad ⁷².

Algunos reportes no están de acuerdo con los anteriores, así Thomassen ⁸³ en tres pacientes con distrofia miotónica no encontró cambios característicos en la excreción urinaria de creatina, ni de creatinina. También en otros dos pacientes Milhorat y Wolff ⁶⁸ no encontraron más que ligera creatinuria, pero tenían una tolerancia baja a la administración de creatina. En un caso de distrofia muscular pseudohipertrófica se encontró el metabolismo de la creatina normal ⁷⁷.

En los distróficos hay una glucemia baja, con utilización retardada de la glucosa ⁵⁹.

Hottinger ⁵¹ encontró que la administración de 12 a 18 mgm. de alfa tocoferol disminuye la creatinuria de los niños normales y aquella producida por la administración de glicina.

En la distrofia miotónica se ha reportado baja la excreción de los andrógenos en casi el 86% de enfermos y una excreción baja de estrina en casi el 60% de las enfermas mujeres.

Aunque no es una reacción química, sino el resultado de todas ellas, quiero apuntar el resultado del cultivo de fibras musculares distróficas según Gerard ⁴². Las fibras subcultivadas du-

rante dos meses permanecen anormales, por lo menos diferentes de las normales en iguales condiciones y así nunca presentan contracciones, se dividen en forma amitótica y no presentan estriaciones transversales.

En resumen, podemos decir que la estructura del músculo es pobre en fosfocreatina y ATF, aunque su síntesis y su división son normales en calidad, no lo son en cantidad; es por ello que no se puede aprovechar una producción normal de creatina, para integrarla el mecanismo de la contracción muscular. Al no poder usarse la creatina, el producto de su metabolismo, la creatinina, deja de ser excretado. Debe hacerse notar que el músculo estriado, las gonadas y la sustancia gris del cerebro son las partes más afectadas por el proceso distrófico y son también los tejidos más ricos en creatina.

ANATOMOPATOLOGIA:

Ha sido estudiada por algunos autores y como los hallazgos de Adams y col. ⁵ son iguales a los anteriores, resumiré éstos.

Macroscópicamente en la forma de distrofia pseudohipertrófica, los músculos gemelos se ven como un tumor de grasa y los músculos atroficos de esta forma, así como los de las otras formas, varían de color, desde el amarillo hasta el gris con un tinte rosado. Al trasluz tiene el músculo aspecto de "carne de pescado", debido al tejido fibroso y graso que reemplazan al tejido normal.

Microscópicamente, el tamaño de las fibras musculares muy variable y la gran cantidad de tejidos conjuntivo y graso, es lo notorio del músculo distrófico. Diseminadas irregularmente hay fibras agrandadas y muy pequeñas, en todas las etapas de la degeneración distrófica. Se infiere del examen de músculos ligeramente afectados que el cambio inicial en cada fibra es su agrandamiento, algunas llegan a tener hasta 230 micras de diámetro y vistas en corte transversal tienden a ser cilíndricas en lugar de poligonales, como es lo normal. Muchas fibras son más delgadas que lo normal y muy tortuosas. También se encuen-

tran fibras que aunque miden 10 micras de diámetro, el resto de sus caracteres es normal. En muchas de las fibras agrandadas se presenta como alteración primera la homogenización o hialinización de la fibra, con obscurecimiento moderado de la estriación; muchas fibras delgadas también sufren este mismo cambio. En algunas fibras las miofibrillas se separan en varios haces, dejando en medio sarcolema, sin división del endomisio. Los músculos pseudohipertróficos deben su tamaño al aumento de las células adiposas en el endomisio, más que a la hipertrofia de las fibras.

Núcleos: En todos los tipos de distrofia los núcleos del sarcolema en las fibras agrandadas o de tamaño pequeño están aumentados en número, en tamaño y con formas más variadas que los normales. En algunas fibras ocupan la parte central, siendo éste un carácter más frecuente en la distrofia miotónica que en las otras formas, y así en algunas fibras, normales en las demás partes se ven hileras centrales de núcleos. En las fibras completamente degeneradas se ven los núcleos del sarcolema más oscuros de lo normal y formando filas entre el tejido conjuntivo; más tarde desaparecen.

Fibras musculares. Conforme avanza la enfermedad desaparecen más fibras. Se encuentran entre las fibras, células grasas que no derivan de la degeneración de aquellas. Rara vez se observa fagocitosis activa. Cuando las fibras se rompen, continúan durante largo tiempo rodeadas de sarcolema; sin observarse ningún fenómeno de regeneración. ²¹ En estas mismas fibras se encuentra ulteriormente alteraciones degenerativas con pérdida de las miofibrillas.

En la etapa final de todas las distrofias, las pocas fibras existentes están separadas por tejido conjuntivo y células adiposas. No se sabe si el tejido conjuntivo es producto de fibrosis o si solamente resulta de la condensación del endomisio y el perimisio. No se observa actividad fibroblástica en ninguna etapa, ni células inflamatorias, excepto a veces alrededor de algunas vénulas.

Grasa. En todos los músculos afectados hay aumento del tejido graso, el origen del cual no se conoce. El aumento de las células adiposas es mayor que en las atrofas de origen nervio-

so. La cantidad de grasa sólo tiene relación con la duración de la distrofia.

Fibras nerviosas. Al comienzo de la distrofia no hay alteración en las fibras sensitivas, ni en las motoras, pero al avanzar el proceso se produce una atrofia moderada en las placas neuromusculares. La fibra nerviosa antes de entrar en la placa mio-neural, envía filamentos del cilindro-eje dentro del endomisio, como buscando una nueva fibra muscular²⁰. Los husos musculares, las fibras sensitivas y otros órganos terminales persisten a la desaparición de las fibras musculares¹².

Sistema Nervioso Central. Los cuernos anterior y lateral de la médula, los ganglios medulares, los nervios y las fibras intramusculares no se alteran. Aunque el número de células del asta anterior se reduce después que degeneran los músculos. Adams y col.⁶ no han encontrado afectadas las células del asta lateral en los segmentos dorsales, como lo reportaron Kuré y Okinaka⁵⁴.

Aparato Circulatorio. Los cambios que se producen en el corazón no son tan marcados como los que se encuentran en el músculo estriado. Según Zantuchni y col.⁹⁰ en los casos que encontraron en la literatura el corazón pesa desde 140 gms. hasta 600 gms. La grasa epicárdica está aumentada. Frecuentemente se encuentran áreas fibróticas pequeñas en el miocardio. Microscópicamente la alteración principal es la fibrosis, que varía desde una forma difusa hasta la existencia de grandes áreas fibróticas. Las fibras musculares varían de tamaño y en algunas se encuentra degeneración con fragmentación de las mismas; en tales áreas se encuentran también cambios degenerativos en los núcleos. A veces puede ser prominente la existencia de zonas con infiltración celular histiocitaria. El resto del aparato circulatorio no sufre mayores alteraciones.

El músculo liso no es afectado.

CUADRO CLINICO

CARACTERES GENERALES^{41'} ^{48'} ⁵² y ^{80'}. El cuadro clínico principal es similar en todas las formas. El comienzo de la enfermedad es generalmente durante la primera o segunda

infancia, haciéndose menos frecuente después. Los músculos más afectados son los de la parte proximal de las extremidades, aunque conforme progresa la enfermedad todos los músculos son atacados.

Es de la combinación de región, debilidad y tamaño anormal de los músculos que resultan las formas clínicas. El dolor no forma parte de la sintomatología.

La evolución es lenta y progresiva, excepcionalmente ciertas formas pueden estacionarse.

Cuando el principio es precoz se obtiene la historia de que los primeros pasos se dieron hasta los 3 o 4 años. La marcha es dificultosa e irregular, acentuándose al subir o bajar gradas. Tropiezan y caen con facilidad. Se cansan fácilmente. Por debilidad de la cintura pelviana caminan como patos, además tienen una base de sustentación mayor que la normal al caminar. Las piernas aunque son levantadas ligeramente, oscilan pasivamente hacia adelante y bajan el pie, asentando el talón desde más alto que lo normal para evitar las irregularidades del terreno. Compensan así la debilidad de los músculos anteriores de la pierna.

Dependiendo del grado de distrofia, el paso de la posición de decúbito a la erecta se efectúa con mayor o menor dificultad y en los casos moderadamente avanzados, lo hacen en la forma clásica: se inclina el paciente sobre la cara, descansa sobre codos y rodillas, después sobre los pies y manos. Trepa a lo largo de sus piernas hasta quedar apoyando las manos sobre las rodillas. De aquí con un esfuerzo mayor y acentuando la concavidad lumbar queda erecto.

En la posición de pié, presenta el paciente lordosis y prominencia del abdomen, como una embarazada. Al pretender alzarlos por las axilas, los hombros suben, dando la impresión de que el tronco y la cabeza se escurriesen hacia abajo entre los hombros, "como cuerpo de polichinela"; esto es debido a la debilidad de la cintura escapular, que también permite al omóplato una posición alada.

Por la disminución del tamaño de los músculos, la cintura se reduce y es lo que les da un "talle de avispa".

Las manos no sufren mayor alteración.

La debilidad de los músculos peribucales hace los labios prominentes y la risa en sentido transversal. El resto de la cara

tiene una expresión indiferente por disminución de los pliegues frontales y ausencia de los naso-labiales.

Al examen se encuentra también disminución de tamaño y debilidad de los músculos del hombro y cadera, de los segmentos proximales de las extremidades y cara. Conforme progresa la enfermedad se produce parálisis de las regiones afectadas, lo que confina al paciente a la cama. La ausencia de tejido contráctil produce deformidades, como pié equino o equinovarus, etc. y la existencia de sólo tejido fibroso en lo que eran músculos dá origen a pseudocontracturas⁷³.

La alteración del tamaño de los músculos y de la fuerza es generalmente simétrica.

En algunos casos finales de distrofia muscular se han observado alteraciones mentales y la inteligencia está a menudo por debajo de lo normal.

Al examen neurológico no se encuentra alteración de la sensibilidad y la investigación de los reflejos tendinosos muestra que éstos disminuyen de intensidad de acuerdo con la disminución de las fibras musculares funcionantes. Los reflejos cutáneos pueden variar igualmente. Los esfínteres funcionan normalmente.

FORMAS ESPECIALES. Debe notarse que éstas se describen sólo para presentar la variedad en el comienzo y algunos caracteres especiales, pero la distrofia muscular progresiva es una sola entidad nosológica.

A) **FORMA FAMILIAR GENERALIZADA Y SEVERA,** es la más frecuente y su forma más conocida es la **distrofia muscular pseudohipertrófica de Duchenne.** En la mayoría de los casos comienza antes de los 6 años. El agrandamiento de los músculos y la debilidad de las extremidades inferiores, pueden existir varios años antes de reconocer la enfermedad³. Cuando hay pseudohipertrófia, los músculos afectados por este proceso son en orden de frecuencia aproximada: infraespinosos, supraespinosos, deltoides, triceps, gemelos⁷¹, glúteos y cuádriceps. Aún puede haber agrandamiento muscular generalizado al principio, como en uno de los casos de Duchenne²⁷. La consistencia de estos músculos está aumentada. Al lado de los músculos aumentados de tamaño, los hay atróficos, como los pectorales, algunos de las extremidades inferiores y superiores, columna vertebral, pelvis y hombro.

La fuerza muscular está disminuida en todos los músculos afectados sin relación a su tamaño. Debido a la afección tan generalizada es que esta forma encaja mejor en la descripción general.

Los músculos de la mano, cara, maxilar inferior, laringe, faringe y ojos permanecen poco afectados hasta el final; aunque hay reportes de distrofia de los músculos de la cara, esternocleidomastoideos y diafragma⁴⁴ y⁶⁴ y aún de los músculos oculares⁴⁴ en las etapas finales.

Esta forma es más frecuente en hombres que en mujeres en la relación de 6:1 en las series de Gowers⁴⁴. Puede ser transmitida por mujeres no afectadas. Generalmente los pacientes fallecen antes de los 20 años de edad.

Una variedad de esta forma es la **Distrofia Crural Atrófica de Leyden y Moebius**, que difiere de la anterior descripción en la ausencia de hipertrofia y tener un curso más lento y localizarse en la zona proximal de las extremidades inferiores.

B) DISTROFIA MUSCULAR RESTRINGIDA Y POCO SEVERA. Es menos frecuente que la forma anterior, aunque no es rara. Puede comenzar desde los 2 hasta los 60 años de edad, aunque generalmente comienza entre los 6 y los 20 años. El tipo mejor conocido es el **facio-escapulo-humeral de Landouzy Dejerine.** La sintomatología deriva de la debilidad de los músculos del hombro y cara: con dificultad para levantar los brazos, cerrar los ojos y sonreír sin descender las comisuras labiales. La expresión es la llamada "miopática" y los labios protruyen como los del tapir. La debilidad del trapecio y pectorales dan una escápula alada. La atrofia de los músculos del brazo contrasta con el tamaño normal de los del antebrazo.

Posteriormente se atrofian el esternocleidomastoideo, serrato mayor, romboides, espinales, dorsal ancho, deltoides y suprae infraespinosos. Algunas veces se atrofian los músculos de la cintura pelviana, pero generalmente el proceso se detiene en esta etapa.

Aunque la evolución hasta el grado descrito en la parte general es el fin de toda forma clínica de distrofia, buen número de pacientes pueden llevar una vida casi normal, ya que la enfermedad es poco severa y permanece estacionada por largos pe-

riodos de tiempo.

La distrofia muscular juvenil de Erb³⁰ es el tipo en que la distrofia afecta los músculos proximales de los brazos y deja los músculos faciales intactos. Aparece generalmente después de los 20 años de edad, es de evolución lenta, con remisiones largas y poca incidencia familiar. Al final ataca los músculos faciales, identificándose con el tipo de Landouzy y Dejerinne.

Como particularidad de esta forma se cita la ausencia congénita de parte o totalidad de algunos músculos. Puede estar enferma sólo la musculatura facial durante casi toda la vida, siendo hasta el final cuando se extiende a otras regiones. En los casos avanzados pueden afectarse los músculos rectos externos de los ojos⁵⁷. Los músculos glúteos y deltoides pueden hipertrofiarse compensatoriamente a la debilidad de los otros músculos vecinos.

La presencia de fibrosis en los músculos afectados es la causa de contracturas observadas en 3 de los 7 casos de Landouzy y Dejerinne⁵⁸.

En el 7 % de los casos examinados por Zatučni y col.⁹⁰ encontraron extrasístoles auriculares o ventriculares, además alteraciones del voltaje; en 10 de 25 casos estos autores encontraron cardiomegalia.

C) DISTROFIA OFTALMOPLEJICA PROGRESIVA. Puede comenzar desde la infancia hasta los 50 años, pero casi todos los pacientes comienzan antes de los 40 años. La enfermedad evoluciona lentamente y en cualquier etapa puede detenerse. Afecta igualmente a hombres y a mujeres. El primer síntoma es generalmente la ptosis de los párpados superiores, después se desarrolla debilidad en los músculos motores del ojo en forma tan progresiva que pasa inadvertida al principio, llegando a producir una oftalmoplejía total. El ataque de los músculos es bilateral y de igual intensidad en casi todos los casos, pero en los que no es así, aparece diplopía tempranamente. La facies de estos pacientes es parecida a la de la miastenia gravis (Hutchinsoniana) ya que igual que en ésta, existe debilidad en el músculo elevador del párpado superior. Los músculos faciales y los orbiculares de los párpados están afectados en 25 % de los casos.

Los casos de esta forma, aún cuando se puede afectar la cara, se distinguen de los de Landouzy y Dejerinne en que el ata-

que a los músculos oculares precede en muchos años al ataque de los músculos faciales.

D) DISTROFIA MIOTONICA. En esta forma la distrofia muscular es de tipo distal, a lo que se agrega, diferente de las otras formas, miotonía, cataratas, atrofia testicular y alteraciones endócrinas.

Los músculos primero afectados son los de la mano, antebrazo y pretibiales, hecho que se hace evidente alrededor de los 20 a los 30 años. Los músculos maseteros y esternocleidomastoideos están casi siempre atróficos y algunas veces lo está el elevador del párpado superior.

Aunque la miotonía está ausente en algunos enfermos, sus parientes si sufren la enfermedad pueden presentar miotonía

^{36'} ⁶⁰ y ^{83'}
La Distrofia Distal descrita por Gowers⁴⁵ entra en el grupo sin miotonía. La enfermedad bajo esta forma progresa muy lentamente.

Estos pacientes también presentan facies Hutchinsoniana. La debilidad de los músculos de la laringe y faringe se evidencia por alteraciones de la voz y disfagia.

La miotonía característica, se pone en evidencia cuando el paciente ejecuta alguna contracción fuerte o se estimula físicamente el músculo. La relajación está retardada después de una contracción, pero puede hacerse más rápida la relajación después de repetir varias veces el mismo movimiento. La miotonía se presenta casi sólo en los músculos de la mano, cara y lengua y nó en toda la musculatura como en la enfermedad de Thomsen. La atrofia se presenta dos a tres años después en los músculos que han tenido miotonía, sin embargo, la lengua casi nunca se atrofia.

Además de lo anterior, se encuentra en estos pacientes atrofia testicular debida a la desaparición de las células de Leydig y persistencia de sólo unos pocos tubos seminíferos.

Se ha reportado hipotiroidismo en algunos casos.

Hay bradicardia y alargamiento del espacio P-R en el electrocardiograma^{37'} ⁴⁵ y ^{83'}.

La gran frecuencia de catarata en las familias con distrofia miotónica la hizo notar Greenfield⁴⁷, siendo estudiada posteriormente con mayor detalle^{38'} ³⁹ y ^{87'}. Se describe la catarata

como opacidades regulares y pequeñas cerca de las superficies anteriores y posterior del cristalino y con coloración amarilla, azul y azul-verdoso; se encuentra en mayor proporción en los pacientes jóvenes. Después de una evolución lenta se produce una catarata estrellada, cerca de la superficie posterior del cristalino. Los pacientes ancianos presentan una catarata senil corriente.

Los músculos que sólo son miotónicos presentan al microscopio, hipertrofia y largas filas de núcleos colocados centralmente, éstos caracteres son diagnósticos de distrofia miotónica. Debido a la miotonía, es frecuente que las fibras presenten zonas de contracción y segmentación sobre todo en los especímenes tomados por biopsia. Ruptura de las fibras musculares secundaria a la miotonía se ha observado desde las primeras investigaciones

⁶⁴ El frecuente hallazgo en esta enfermedad de un anillo grueso de sarcoplasma alrededor de las miofibrillas en los cortes transversales, es debido a la sección de una zona de contracción ⁷⁹

DIAGNOSTICO.

En los casos avanzados el diagnóstico puede hacerse sólo con ver al paciente. Cuando la distrofia lleva al paciente con el médico en una etapa temprana se encuentra en un buen número de casos, el antecedente de antepasados o parientes colaterales que padecen o padecieron la enfermedad. La existencia de hipertrofia muscular con fuerza disminuida, es un dato muy valioso. La asociación de atrofia, catarata y miotonía es única.

Nunca se presentan contracturas verdaderas ⁷⁸, ni tampoco hay fibrilación muscular. Es notable también la distribución simétrica de la atrofia, sin regionalización de tipo neurológico, el resto del sistema nervioso es normal al examen físico. Las alteraciones que sufren los reflejos tendinosos, está de acuerdo con la cantidad de tejido muscular funcionante y generalmente con el tamaño del músculo. El dolor no forma parte de la sintomatología.

La evolución en general, es lenta con agravación progresiva, sin que se haya reportado exacerbaciones en el curso.

Es de mucha ayuda la investigación de los exámenes siguientes:

En la electromiografía se encuentra al hacer movimientos voluntarios, potenciales en espiga, de frecuencia normal, pero de corta duración y de menor amplitud que los normales ²³. Cuando la debilidad es extrema si disminuye la frecuencia de los potenciales ⁵³.

A la exploración eléctrica de los nervios y músculos se demuestra solamente que el estímulo para producir una contracción, es mayor que lo normal; sin que exista reacción de degeneración.

La distrofia miotónica reacciona como excepción, en forma distinta al resto de las otras formas de distrofia. Así observamos que presenta a la electromiografía potenciales mayores y el estímulo necesario para producir una contracción, es menor que lo normal. Todo esto desaparece cuando deja de haber miotonía.

En los casos que aún pudieran permanecer dudosos, es de gran valor la investigación del coeficiente de la creatinina y la tolerancia a la administración de creatina, en ambos exámenes se encuentran cifras por debajo de lo normal. Recordemos que las cifras normales del primero es de 24 mgm. en el hombre, 18 mgm. en la mujer y 12 mgm. en el niño. En el segundo examen, normalmente después de la administración de 1 gm. de creatina el hombre retiene el 80% y la mujer retiene el 70% de esta sustancia. Aún más, la poca utilización de la creatina puede hacerse más prominente con la administración de glicina (10 a 20 gms. diarios), llegando así a excretarse al día de 300 a 500 miligramos de creatina en la orina (la administración de 40 a 50 gms. de glicina a una persona normal eleva muy poco la excreción urinaria de creatina, que es de 20 gms. en el hombre y 50 mgms. en la mujer ³⁴).

En resumen, creo que los datos para hacer el diagnóstico positivo y aún el diferencial son, una historia sugestiva de la enfermedad, el examen físico con sus signos característicos, examen neurológico normal, la investigación de las reacciones eléctricas y la dosificación de la creatinina eliminada por la orina en 24 horas (coeficiente de creatinina).

Quiero poner en evidencia que la biopsia muscular es un procedimiento diagnóstico valioso. No necesita ningún instrumento especial y se lleva a cabo como la toma de un fragmento de cualquier otro tejido. Como la alteración histológica precede en algún tiempo a las manifestaciones clínicas, el cuadro microscópico ya está algo avanzado cuando el paciente se presenta con el médico.

Al exámen histológico se encuentran las alteraciones anteriormente descritas. Estas son iguales a las que se presentan en la atrofia muscular medular (Enfermedad Oppenheim-Werdnig-Hoffmann) que comienza en una edad muy precoz, pero el cuadro clínico y la evolución hacen el diagnóstico diferencial.

En algunos casos se ha descrito la existencia de hipertrofia y aumento de la fuerza muscular, para después seguir una fase de pseudohipertrofia con debilidad y continuar la evolución ordinaria de las distrofias 11ª y 82ª.

Entre las condiciones con las cuales se ha reportado asociada la distrofia muscular está la distrofia adiposo-genital en 10 casos y uno con amiotonia.

Jordans en 1948 52ª encontró un paciente con distrofia de tipo severo y generalizado, cuyos glóbulos blancos en la sangre periférica mostraban la existencia de vacuolas con grasa, sin que presentara ninguna alteración que lo explicase. En personas normales se presenta esto con las infecciones severas.

Asociado con excreción de doble cantidad de 17-quetosteroides y mioglobinuria se describe un caso con una historia familiar de distrofia de tipo generalizado, pero con una evolución muy lenta de 22 años. La mioglobinuria se presentaba después de intenso ejercicio. a.

La existencia de cianosis que se creyó debida a ventilación defectuosa a nivel de los alveolos y a probables corto-circuitos vasculares en el pulmón se reporta en un caso de distrofia miotónica b; no es raro encontrar pacientes con cianosis en las extremidades distales de los miembros cuando hay atrofia muscular de esas regiones.

Brown a hace referencia a la asociación de distrofia miotónica con parálisis periódica.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Me parece útil citar cinco puntos diferenciales entre las distrofias musculares y las atrofas debidas a enfermedades del sistema nervioso 59, ya que con esta parte de la patologia el problema diagnóstico es mayor.

1—Edad de comienzo: En la distrofia es más temprano, ya que el principio de las atrofas deuteropáticas es en la edad media o después.

2—Región afectada: El tronco y las partes proximales de los miembros son los que se enferman primero en la distrofia, contrario a lo que generalmente sucede con las atrofas deuteropáticas, en que la parte afectada es la distal de las extremidades.

3—Tendencia familiar: En las miodistrófias es prominente. Lo inverso, con algunas excepciones, es la regla en las atrofas nerviosas.

4—Contracciones fibrilares: Nunca se presentan en la distrofia muscular y son frecuentes en las atrofas por lesión de la neurona motriz periférica.

5—Espasticidad: Sólo se encuentra en las miopatías por lesión de la neurona central.

La distrofia muscular progresiva puede ser diferenciada de las siguientes enfermedades, tomando en cuenta las observaciones siguientes.

ATROFIAS MUSCULARES MEDULARES, INFANTILES

Amiotonia Congénita de Oppenheim. La atonia o hipotonía es congénita y generalizada y tiene tendencia a disminuir con la edad o por lo menos a no progresar. La tendencia familiar es muy poco acentuada.

La parálisis de Werdnig-Hoffmann. Aunque en esta enfermedad la incidencia familiar es mayor que en la anterior, también es más evidente la degeneración de las células de las astas anteriores. Hay atonia y la enfermedad aunque principia por las partes proximales presenta precozmente disminución o abolición de los reflejos. No hay defecto en la prueba de la tolerancia a la creatina. A la investigación eléctrica se encuentra reacción de degeneración. Las fibrilaciones musculares no son raras.

ESCLEROSIS LATERAL AMIOTROFICA. Se presenta de los 50 a 70 años, la incidencia familiar es rara. Además de ser evidente la degeneración de las células motoras medulares por fibrilaciones y atrofia de los músculos de las manos y lengua, se

encuentran signos de piramidalismo.

ATROFIA MUSCULAR PERONEAL DE CHARCOT, MARRIE Y TOOTH⁶⁹, tiene caracteres hereditarios intensos y se presenta en la niñez, contrario a la forma de distrofia muscular que describió Gowers, que se presenta después de los 30 años generalmente y con la cual podría surgir duda. Es notable también que la atrofia muscular de estos casos se limite arriba de las rodillas y codos. Existen signos de lesión de los nervios periféricos tales como dolor, parestesias y analgesia en las piernas.

POLIOMELITIS AGUDA. Siempre es precedida la aparición de parálisis por un estado gripal, que a veces pasa inadvertido. La evolución es de curso rápido. En la fase inicial presenta el paciente rigidez de la nuca y tronco, caída en gota de la cabeza al levantarlo de la posición de decúbito dorsal. Existen fasciculaciones y alteración precoz de los reflejos. Además el examen del líquido cefaloraquídeo presenta elevación de las proteínas o las células según la etapa de la evolución.

MIASTENIA GRAVIS. Se presenta alrededor de los 30 años, principalmente en mujeres. La debilidad aparece después de repetir un movimiento varias veces y así la debilidad se presenta al final del día; estando al día siguiente con una fuerza normal o casi normal los músculos que el día anterior eran débiles. El ataque es en los músculos de la cara, faringe, laringe y extremidades proximales de los miembros superiores.

El curso diario de la sintomatología es diferente del de la distrofia muscular. Además la inyección de 1.5 mg. de neostigmina hace desaparecer la debilidad a los 15 ó 30 minutos en la miastenia grave.

SINDROME DEL ESCALENO ANTERIOR⁷⁰. Este síndrome está compuesto de alteraciones motoras, sensitivas y también vasculares. Lo más frecuente es que sea unilateral. En los casos de costilla cervical, la radiografía establece el diagnóstico.

Con la atrofia muscular debida a artritis reumatoidea, degenerativa o infecciosa, no se presenta mayor problema diagnóstico.

El problema surge cuando se trata de diferenciar la distrofia miotónica que aún no tiene atrofia muscular y la **miotonia congénita de Thomsen**; se resuelve recordando que en la primera enfermedad, la miotonia no es generalizada. Los pacientes con miotonia congénita tienen generalmente parientes que han tenido la enfermedad durante largo tiempo y aún no presentan

atrofias musculares, sino al contrario hipertrofias verdaderas. La existencia de atrofia testicular y catarata en los distróficos es de gran valor diagnóstico. A pesar de lo anterior Maas y Patterson⁷¹ creen que la miotona congénita es un aspecto de la distrofia miotónica.

La posición de la **distrofia muscular menopáusica** es aún incierta. El cuadro microscópico de estos casos consiste en degeneración hialina, ruptura y pérdida de la estriación de las fibras musculares⁷², otros casos han sido clasificados como de miositis crónica⁷³. El aspecto clínico muestra debilidad simétrica de la parte proximal de las extremidades, sin mayor atrofia muscular con aparición en la época del climaterio o poco después de la menopausia.

PRONOSTICO

Varía con la forma clínica, las formas oftalmopléjica y facio-escapulo-humeral tiene un pronóstico bastante bueno, pues las remisiones generalmente son largas y la evolución del proceso patológico es lento. La duración de la vida no está afectada en estas formas.

La forma generalizada progresa fatalmente y fallecen de una enfermedad intercurrente, frecuentemente pulmonar.

En la forma localizada y poco severa se han reportado 24 casos de muerte súbita, atribuidas al ataque distrófico del corazón⁹⁰.

TRATAMIENTO

No existe terapéutica específica, ya que la etiología es aún desconocida. Hay sin embargo algunos factores que pueden contribuir a la comodidad del paciente distrófico.

La inactividad parece acelerar el proceso, por ello es conveniente ejercitar los músculos enfermos, sin llegar al cansancio.

Como es lógico, los pacientes obesos al disminuirles el exceso de peso, la fuerza que se puede desarrollar es mayor relativamente, ampliándose así la actividad.

La administración de quinina⁸³ o cortisona⁸² hacen desaparecer mientras se administran, la miotonia, de los pacientes con distrofia miotónica, sin que el componente distrófico sea

alterado.

La fisioterapia debe ser empleada fundamentalmente para prevenir las deformidades, no tiene ningún otro valor en las distrofias.

El alivio de las deformidades por contracturas fibrosas, se obtiene con tenotomias o artrodesis.

Entre las sustancias que han tenido efectos, diferentes según el autor están: la glicina a dosis de 15 a 20 gms. diarios según Milhorat, Technor y Thomas ⁴⁷ produce una mejoría en la fuerza muscular, empeorando al suspender la droga, pero respondiendo a un nivel inferior al administrarla de nuevo. Aunque Lewin ⁵⁹ con el mismo tratamiento no ha obtenido ninguna variación en la fuerza, el proceso distrófico parece ser detenido ya que las biopsias musculares mostraban mejoría química e histológica después del tratamiento; desafortunadamente no menciona los cambios específicos.

Conviene hacer notar el tratamiento propuesto por Kuré y Okinaka ⁵⁴ pues la base para él está en completo acuerdo con el proceso de distrofia propuesto por Adams y col., además no hay dentro de los reportes revisados resultados contrarios a los de estos autores. Según este tratamiento se puede obtener un moderado aumento de la fuerza muscular, se usó así, administración de 0.2 a 0.3 cc. de una solución de adrenalina al 1x1.000. y 0.1 a 0.2 cc. al 1% de pilocarpina en forma parenteral y diariamente. Se ha tomado como límite para observar una mejoría, 15 días, al cabo de los cuales si es negativa se ha pensado que la cantidad de fibras musculares aún afectables por la terapéutica son muy pocas; sin embargo en un paciente hubo respuesta hasta el 120º da.

A los 10 minutos de la inyección aparece taquicardia transitoria.

Cerca de dos a tres horas después de la inyección la fuerza de los músculos distróficos aumenta durante doce horas. Después de algún tiempo la duración del efecto es más prolongado. La administración de las drogas se puede hacer en días alternos.

La existencia de nuevas drogas con una acción farmacológica similar a la pilocarpina, pero de mayor intensidad hace necesario que se ensayen drogas como la neostigmina o el mestinón.

Según la proposición etiológica, con la suspensión de los medicamentos se quita el efecto trófico que reemplaza al sistema

autónomo deficiente.

Entre los agentes terapéuticos administrados sin mayor valor están la vitamina E ⁴ y ⁵⁵, insulina, extracto pancreático y pituitario, estrógenos y progesterona.

REPORTE DE CASOS

CASO Nº 1 (1837-44 M. de N.) Paciente de 7 años, ingresa por debilidad en rodillas y tobillos. Desde los 3 años se le doblan con mucha facilidad rodillas y tobillos. Se cae mucho. La marcha se ha vuelto insegura y eleva mucho los muslos para caminar.

No tiene la familia ningún antecedente patológico. A los cuatro años de edad le hicieron el diagnóstico de meningitis. En tres ocasiones ha tenido neumonía.

Al examen: la facies es indiferente y pálida. Talla 1.09 mts., pesa 36 lbs. En el cuero cabelludo hay lesiones costrosas. Las encías están rojas y sangran ligeramente. Ganglios del cuello: aumentados moderadamente de tamaño, movibles y no dolorosos. Enfermo en decúbito dorsal con los pies en posición varus-equina. Consistencia de los músculos gemelos aumentada. A la investigación neurológica se encuentra disminución de la fuerza muscular del lado derecho e inseguridad al caminar.

Reingresa dos años después, cuando no puede caminar ni estar de pié, pero permanece sentado. Tiene seis meses de no poder asentar bien el pié derecho al pararlo. Existe ligera atrofia de las regiones maseterinas. Hombros atrofiados con disminución de la fuerza muscular. Masas musculares de la región lumbar rígidas con disminución de la movilidad en esta misma región. Curva lumbar exagerada. Pantorrillas redondeadas e hipertróficas. En el examen neurológico se encontró un niño aparentemente sano, cooperador y de mirada viva. Ninguna alteración del tono muscular. Reflejos tendinosos casi ausentes, cutáneos normales. Motilidad pasiva normal, excepto en el miembro inferior derecho en donde está disminuida.

Los exámenes de laboratorio fueron normales, lo mismo que la radiografía de la columna dorso-lumbar.

Estuvo afebril durante los dos meses de estancia en el servicio. No tuvo mejoría con la administración de 150 mg. diarios de vitamina E.

CASO Nº 2 (2199-45 M. de N.) Paciente masculino de 12 años que ha perdido la motilidad activa en las cuatro extremidades. Hace de seis meses a un año que empezó a sentir debilidad en ambas piernas y a caerse frecuentemente durante la marcha. Después ya no pudo caminar y permaneció sólo sentado. Luego la debilidad invadió los miembros superiores hasta no poder ni moverlos. No hay ninguna otra molestia.

Tiene dos hermanos mayores sanos y tuvo tres hermanos que murieron pequeños. No tiene ningún antecedente de importancia.

En el examen se encuentra un niño mal nutrido que permanece acostado. Mantiene la boca abierta y la lengua está aumentada de tamaño. El tiroides tiene aumentados sus lóbulos y existe un nódulo entre ambos lóbulos. No puede pararse y cuando se le pone sentado pierde luego esta posición. En el cuello existe atrofia muscular, pero los movimientos son normales, aunque la flexión se ejecuta con debilidad. Puede mover las manos y los pies. Los antebrazos y las piernas están hipertrofiados y la motilidad de estos segmentos es escasa. Las eminencias de las manos, cintura pelviana, brazos y hombros presentan atrofia, más intensa en las dos últimas regiones y con poca movilidad activa. La motilidad pasiva está exagerada y el tono disminuido. Todos los reflejos tendinosos, menos el aquileo, están ausentes; los reflejos cutáneos y mucosos son normales.

CASO Nº 3 (2238-45 M. de N.) Niño de 9 años que ingresa debido a dificultad para caminar, sentarse y moverse. Hace dos años comenzó con dificultad para la marcha, trastorno que se acentúa cada vez más. Cae con facilidad.

El desarrollo fué normal y no tiene ningún antecedente patológico.

Como datos anormales del examen existe una marcha de pato, con marcada lordosis lumbar, hombros hechados hacia atrás y las escápulas tocándose por sus bordes internos. Los glúteos, muslos y gemelos son prominentes. Miembros superiores adelgazados, excepto las manos. Debilidad e hipotonía en miembros superiores e inferiores. Los movimientos pasivos son extensos en las extremidades inferiores aún cuando las masas musculares son duras. Reflejos tendinosos abolidos; cutáneos y mucosos normales. No hay fibrilaciones musculares ni alteración de la sensibilidad.

Reingresa 18 meses después. Hace tres meses que no puede caminar. Desde su egreso ha empeorado, cada vez se siente más débil.

En el examen se anota que parece bien desarrollado y bien nutrido. En las regiones pectorales que habían sido encontradas atróficas en la estancia anterior; esta vez hay acúmulo de tejido celular. Puede flexionar las extremidades superiores, sin llevarlas a la cabeza. En las piernas existe contractura de los músculos de la región posterior y muy poca fuerza. La motilidad pasiva es extrema. No se vé ninguna atrofia. Los reflejos no han variado.

De nuevo ingresa dos años más tarde con dolor abdominal que aparece por épocas y que se alivia con calor local. Defeca con dificultad cada dos días.

Diferente de los exámenes anteriores se encuentra, que sólo puede hacer movimientos laterales de la cabeza, apoyándola en la cama. Pectorales muy atrofiados. En el abdomen hay dolor a la palpación de la fosa iliaca derecha. La movilidad activa en los miembros superiores se reduce al 15% de lo normal en codos y muñecas; los dedos los puede mover pero sin llegar a oponer el pulgar. Brazo, antebrazo y eminencias de la mano presentan atrofia. Los miembros inferiores están atróficos y el paciente no los puede mover. La motilidad pasiva de todas las articulaciones está aumentada. Los reflejos tendinosos y los abdominales están abolidos. La sensibilidad es normal.

CASO Nº 4 (05179-54 H.G.G.) Paciente de 10 años con impotencia funcional en los cuatro miembros. Hace 5 meses caminaba dando pasos cortos, pues de lo contrario caía y le costaba levantarse. Actualmente tropieza con facilidad, la subida de gradas le es imposible y no puede levantarse solo cuando cae. Progresivamente ha perdido la fuerza en las extremidades superiores, hasta no poder alzar ningún objeto.

En el examen se encuentra que camina con pasos muy cortos, inseguros y con movimientos oscilantes del tronco. Hay debilidad de los músculos del cuello. El pectoral mayor y el dorsal ancho están atróficos. Los músculos rectos del abdomen se sienten resistentes. Hay hipertonia en los músculos deltoides, biceps y triceps y atonía en los músculos del antebrazo; la fuerza esta muy disminuida. En el cuádriceps hay aumento del tono muscu-

lar. Está limitada la flexión de la rodilla. En la región lumbar se encuentran hipertónicos los músculos y lordosis. Nervios craneales y reflejos cutáneos normales. Reflejos tendinosos normales también.

CASO Nº 5. Paciente masculino de 10 años de edad. A los 18 meses de edad padeció de tifoidea, quedó muy débil y tuvo que aprender a caminar de nuevo; aunque esta vez se caía con facilidad. No presenta ningún dolor. La dificultad para caminar ha aumentado lentamente y desde hace 3 meses no puede caminar.

No presenta antecedentes anormales.

Examen físico: Niño gordo, en decúbito dorsal, incapaz de moverse o cambiar de posición. Al sentarlo se sostiene, abriendo las piernas y acentuando la curva dorsal. En los miembros inferiores hay hipertrofia de los músculos de la pierna, más notoria en los gemelos. Pies en posición equina con marcada debilidad de los peroneos. En miembros superiores hay atrofia del deltoides y pectoral. Existe debilidad marcada de la musculatura abdominal y de los extensores de la columna.

CASO Nº 6 (04530-56 H.G.G.) Paciente de 15 años, con debilidad para ponerse de pie o hacer otros esfuerzos similares desde hace casi un año. También ha notado que la marcha le es difícil.

Le apareció hipertrofia de las piernas y atrofia de las extremidades superiores a los 9 años.

Antecedentes familiares. Aunque no se puede precisar, es probable que dos tíos de parte de la madre hayan padecido de distrofia muscular antes de morir. Un hermano (caso Nº 7) sufre de la misma enfermedad. Seis hermanos de parte de la madre son sanos.

En el examen se le encuentra hipertrofia en ambos temporales. Movimientos oculares normales. Existe atrofia de los músculos supraespinosos y aún más marcada en los pectorales; en menor grado están atróficos el biceps, orbicular de los labios y buccinador. Presenta hipertrofia del pronador redondo, gemelos, dorsal ancho y cuádriceps. Del decúbito se levanta "trepan-do" y camina como pato. Los nervios craneales están normales. Los reflejos rotulianos están disminuidos, el aquiliano, tricipital y bicipital ausentes. Reflejos abdominales normales. Fig. 1.

CASO Nº 7 (04633-56 H.G.G.) Paciente de 20 años, hermano con el del caso anterior, no puede caminar desde hace 8 meses. A los 8 años de edad la madre le notó crecimiento de las pantorrillas y adelgazamiento de los miembros superiores. Hace un año, aún podía caminar, pero la marcha progresivamente se le fué dificultando hasta hacerse imposible desde hace 8 meses.

Ha presentado el paciente con alguna frecuencia dolor en el abdomen. La mayor parte de los alimentos le provocan asientos semilíquidos. Se queja de dolor tenue en las rodillas y presenta también dolor en los músculos de la pierna, cintura, dorso y hombro.

Se encuentran disminuidos los movimientos del cuello. Existe hipertrofia en el músculo temporal, masetero, buccinador, esternocleidomastoideo, deltoides, glúteos, cuádriceps y gemelos (Fig. 2). La fuerza muscular está disminuida en todo el cuerpo. Presenta poco vello pubiano. Los reflejos tendinosos están ausentes. No hay signo de Babinsky.

Se le practicó una biopsia de los músculos gemelos.

CASO Nº 8. (05640-56). Niño de 9 años. A los cuatro se le notó dificultad en la marcha y debilidad de la extremidad inferior izquierda.

Tuvo un desarrollo normal. Dos hermanos y dos hermanas del paciente son sanos.

Las masas musculares de las piernas están más desarrolladas de lo normal. En decúbito ambos miembros inferiores permanecen en rotación externa. La fuerza muscular está igualmente disminuida en las dos piernas. La marcha es vacilante. En las extremidades superiores se nota solamente moderada debilidad de los hombros. Los reflejos son todos normales.

CASO Nº 9. (08794-56 H. G. G.) Paciente de 10 años que desde hace 4 comenzó a perder fuerza en las piernas y a caerse al correr. Progresivamente fué perdiendo su aptitud para caminar, hasta que ahora lo tiene que hacer con poca rapidez.

No se pudo obtener ningún antecedente personal ni familiar.

Al examen se encuentra retardo en su desarrollo mental. Aumento del tamaño del bazo. Presenta lordosis, y escoliosis hacia la izquierda. Camina contoneándose y se levanta de la posición de decúbito según la descripción clásica. Los músculos hi-

pertrófiados son, los espinales en la región lumbar, ~~intra~~espinosos, deltoides, glúteos y los de la región posterior del muslo y la pierna. Se presentan atróficos los pectorales, bíceps y tríceps. Todos los movimientos son posibles ejerciendo fuerza, pero sin llegar a lo normal. Los músculos planos del abdomen son un poco débiles.

Se le practicó una biopsia de los músculos gemelos.

COMENTARIO. Todos los casos recibieron el diagnóstico de distrofia muscular progresiva por el o los clínicos que atendieron al enfermo.

Todos los casos son del tipo generalizado y severo.

Sólo encontramos pacientes del sexo masculino.

Excepto en los casos Nos. 6 y 7 no hubo ninguna incidencia familiar.

El ataque simétrico de los músculos fué evidente en todos los casos, menos en el Nº 1, en el cual presentó en el principio, mayor debilidad en el lado derecho.

Aunque puede ser sólo coincidencia, en el caso Nº 7 se encontró poco vello pubiano, que podría tener como causa un defecto endócrino.

Únicamente en el paciente del caso Nº 9 se encontró moderado retardo en el desarrollo mental.

RESUMEN:

- 1—Se presentan reunidos los conocimientos sobre las distrofias musculares.
- 2—Se pone énfasis en la anatomía patológica y fisiopatológica de la enfermedad, incluyendo recientes avances en estos aspectos.
- 3—Se reportan nueve casos típicos de la enfermedad.
- 4—Se sugiere el ensayo del tratamiento de adrenalina y pilocarpina o neostigmina.



Fig. 1, Caso Nº 6. Puede verse la pseudohipertrofia de los músculos de los gemelos y glúteos y la atrofia del hombro y brazo.

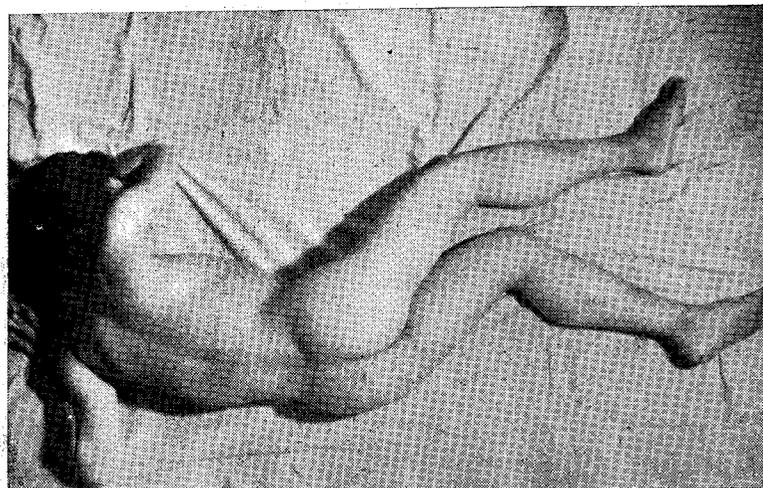


Fig. 2, Caso Nº 7. El paciente no puede caminar. Existe pseudohipertrofia de los deltoides, infraespinosos y gemelos. Nótese lo delgado de la cintura y la atrofia del brazo. Aún puede verse el sitio de la biopsia.

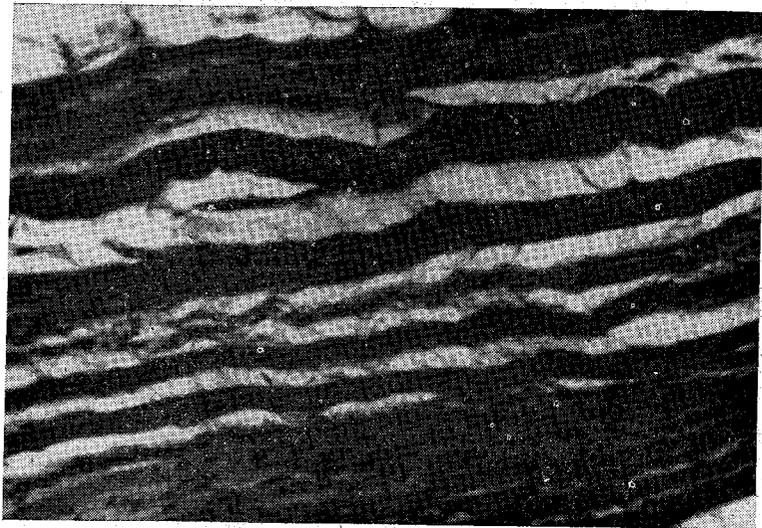


Fig. Nº 3. Biopsia del caso Nº 7. Es evidente el diferente espesor de las fibras y la separación que hay entre ellas. Los núcleos son muy abundantes.

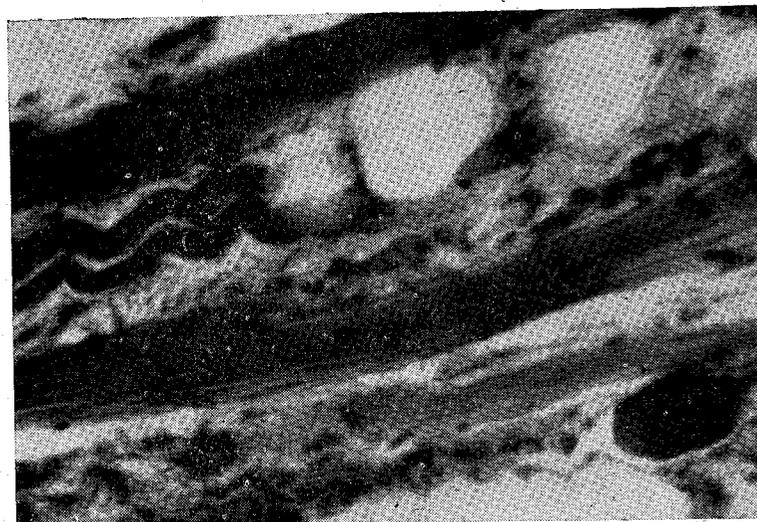


Fig. 4 Del caso Nº 7. Se vé el trayecto sinuoso de dos fibras degeneradas y rotas y tres células adiposas entre dos fibras más gruesas que, aparte de moderada estriación longitudinal y numerosos núcleos, aparecen normales.

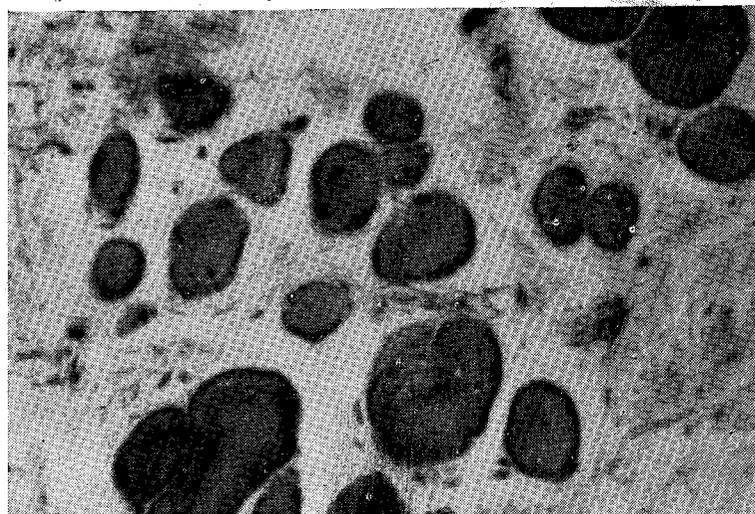


Fig. Nº 5. Del caso Nº 9. Se vé gran cantidad de tejido conjuntivo y graso, la forma redondeada de las fibras, sus diámetros desiguales y algunos núcleos centrales.

CONCLUSIONES

- 1—El diagnóstico de la distrofia muscular puede hacerse por los siguientes datos: carácter familiar, evolución lenta y progresiva, examen físico característico.
- 2—La tolerancia a la creatina y el coeficiente de la creatinina están por debajo de lo normal. El cuadro microscópico es característico.
- 3—La enfermedad es única y evoluciona hasta el ataque generalizado de la musculatura. Se describen varias formas sólo para hacer notar la evolución, muy lenta de algunos casos.
- 4—Hasta la actualidad no existe tratamiento efectivo, sólo medidas paliativas.

Vo. Bo.

Dr. CARLOS M. MONSON M.

Imprimase.

Dr. JOSE FAJARDO.
Decano.

Agradecimientos: Al Dr. A. Berríos por haberme proporcionado el caso Nº 5. Al Dr. I. Cohen A. por la toma de la biopsia del caso Nº 7 y al Br. G. Urrutia en el caso Nº 9. Al laboratorio de Patología de Sanidad Pública por su colaboración técnica.

BIBLIOGRAFIA

1. ADAMS, R. D. DENNY-BROWN, D. y PEARSON, C. M. Diseases of Muscle. A study in pathology. P. 215. New York, Hoeber, 1953.
2. Idem. P. 239.
3. Idem. P. 243.
- 3a. Idem. P. 250.
4. Idem. P. 253.
5. Idem. P. 254.
6. Idem. P. 260.
7. Idem. P. 270.
- 7a. Idem. P. 322.
8. ADIE, W. J. y GREENFIELD, J. G. Dystrophia myotonica (myotonia atrophica). Brain 46: 73-127, 1923.
9. ALPERS, B. J. Cecil & Loeb, Textbook of medicine. P. 1516. Philadelphia, Saunders, 1955.
10. ARAN, F. A. Recherches sur une maladie non encore décrite du système musculaire (atrophie musculaire progressive). Arch. Gén. Méd. 24: 5, 1850.
11. BAKER, A. B. Cecil & Loeb, Textbook of Medicine. P. 1633. Philadelphia, Saunders, 1955.
- 11a. BARNES, S. A myopathic family, with hypertrophic, pseudo-hypertrophic, atrophic and terminal stages. Brain, I: 1, 1932.
- 11b. BASHOUR, F., WINCHELL, P. and REDDINGTON, J. Myotonia atrophica and cyanosis. New England J. Med. 252: 768-770, 1955.
12. BATTEN, F. E. The muscle-spindle under pathological conditions. Brain 20: 138-179, 1897.
13. BELL, C. The Nervous System of the Human Body. London, Longman, 1830.
14. BELL, J. In Fischer: The Treasury of Human Inheritance. London, Cambridge Univ. Press, Vol. 4, pp. 283-342, 1943.
15. BENEDICT, J. D. KALINSKI, H. J., SCARRRONE, L. A. WERTHEIM, A. R. y STETTIN, Dr., Jr. Origin of urinary creatine in progressive muscular dystrophy. J. Clin. Investigation 34: 141-145, 1955.
16. BING, R. Kongenitale, heredofamiliare und neuromuskuläre Erbranbungen. En Bergmann y Stahelin: Handbuch d. inn. Med., Berlin, 1926.
17. BLOCH, K., SCHOENHEIMER, R. y RITTENBERG, D. Rate of formation and disappearance of body creatine in normal animals. J. Biol. Chem. 138: 155, 1941.
18. BODANSKY, M. y BODANSKY, O. Biochemistry of Disease. New York, Mac Millan, P. 829, 1952.
- 18a. BONNIN, M. y ADEY, W. R. Australasian Ann. Med. 3:171-181, 1954.
19. BORSOOK, H. y DUBONOFF, J. W. Hydrolysis of phosphocreatine and origin of urinary creatinine. J. Biol. Chem. 163: 493, 1947.
20. BOWDEN, R. E. M. y GUTMANN, E. Observations in a case of muscular dystrophy, with reference to diagnostic significance. Arch. Neurol. & Psychiat. 56: 1-19, 1946.
21. BRADBURN, A. A. Hereditary ophthalmoplegia in five generations. Trans. Ophthal. Soc. U. K. 32: 142-153, 1912.
22. BRAIN, W. R. Diseases of The Nervous System. London, Oxford. P. 624, 1951.
23. Idem. P. 837.
24. BRAND, E., HARRIS, M., SANDBERG, M. y RINGER, A. L. Studies on the origin of creatine, Am. J. Physiol. 90: 296, 1929.
- 24a. BROWN, M. R. Diseases of muscle. New Eng. J. Med. 254: 321-326, 1956.
25. CURSCHMANN, H. Ueber familiäre atrophische Myotonia. Deutsche Ztschr. Nervenhe. 45: 161-202, 1912.
26. DENNY-BROWN, D. The nature of muscular diseases. Canad. Med. Ass. J. 67: 1-6, 1952.
27. DUCHENNE, G. B. De l'Electrisation Localisée et son Application à la Pathologie et à la Thérapeutique. Paris, Bailliére et Fils, 1855.
28. DUCHENNE, G. B. Recherches sur le paralysie musculaire pseudohypertrophique ou paralysie myosclerosi-

- que. Arch. Gén. Méd. 6 sér., 11: 5, 179, 305, 421 y 552, 1868.
29. ERB, W. H. Handbuch der Electrotherapie, Leipzig. Vogel. P. 389, 1882.
 30. ERB, W. H. Ueber die "juvenile Form" der progressiven Muskelatrophie ihre Beziehungen zur sogenannten Pseudohypertrophie der Muskeln. Deutsch. Arch. klin. Med. 34: 467-519, 1884.
 31. ERB, W. H. Dystrophia muscularis progressiva. Klinische and pathologisch-anatomische Studien. Deutsche Ztschr. Nervenhe. 1: 13-94, 173-261, 1891.
 32. EULENBERG, A. von y COHNHEIM, R. Ergebnisse der anatomischen Untersuchung eines Falles von sogenannter Muskelhypertrophie. Verhandl. Berl. med. Ges. 1: 191-205, 1866.
 33. EVERETT, M. R. Medical Biochemistry. New York. Hoeber. P. 320, 1946.
 34. Idem. Pp. 440-441.
 35. FAULKNER, S. H. Familial ptosis with ophthalmoplegia externa starting in adult life. Brit. Med. J. 2:854, 1939.
 36. FEARNSIDES, E. G. A case of myotonia atrophica with a family history of cataracts, but no history of familial myopathy, and no myotonic manifestations. Rev. Neurol. Psychiat. 13:311-316, 1915.
 37. FISCH, C. The heart in dystrophia myotonica. Amer. Heart J. 41:525-538, 1951.
 38. FLEISCHER, B. Ueber myotonische Dystrophie mit Katarakt: Eine hereditäre familiäre Degeneration. Arch. Ophthal. 96:91-133, 1918.
 39. FLEISCHER, B. Untersuchung von sechs Generationen eines Geschlechtes auf des Vorkommen von myotonischer Dystrophie und anderer degenerativer Merkmale. Arch. Rassen und Gesellsch. Biol. 14:13-39, 1922.
 40. FUCHS, E. Ueber isolieren doppelseitige Ptosis. Arch. Ophthal. 36:234-259, 1890.
 41. GATES, R. R. Human Genetics. New York, MacMillan. Vol. II, pp. 955-1009.
 42. GERARD, R. W. In Proceedings of the Third Medical Conference of Muscular Dystrophy Association of America. Baltimore, Williams & Wilkins, 1955.

43. GOWERS, W. R. Pseudo-Hypertrophic Muscular Paralysis: A clinical Lecture. London, Churchill, 1879.
44. GOWERS, W. R. A Manual of Diseases of the Nervous System. Philadelphia, Blakiston. Vol. I, 1888.
45. GOWERS, W. R. A lecture on myopathy and a distal form. Brit. Med. J. 2:89-92, 1902.
46. von GRAEFE, A. Verhandlungen ärztlicher Gessellschaften. Berl. klin. Wchnschr. 5:125-127, 1868.
47. GREENFIELD, J. G. Notes on a family of "myotonia atrophica" and early cataract, with a report of an additional case of "myotonia atrophica". Rev. Neurol. & Psychiat. 9:169-181, 1911.
48. GRIESINGER, W. Ueber Muskelhypertrophie. Arch. Heilkunde 6:1-13, 1835.
49. HENKE, K. y SEEGER, S. Ueber die Vererbund der myotonischen Dystrophie: Genetischer Beitrag zum Problem der Degeneration. Ztschr. ges. Anat. 13:371-415, 1927.
50. HOFFMANN, J. Ein Fall von Thomsen'scher Krankheit, compliciert durch Neuritis multiplex. Deutsche Ztschr. Nervenhe. 9:272-278, 1896.
51. HOTTINGER, A. Stoffwechseluntersuchungen uher die Wirkungsweise des E-Vitamins beim Kind; etc. Ann. Pædiat. 156:129-173, 174-195, 1941.
52. HUTCHINSON, J. On ophthalmoplegia externa or symmetrical immobility (partial) of the eye, with ptosis. Med.-Chir. Trans. 62:307-329, 1879.
- 52a. JORDANS, G. H. W. Familial voorkomen van vet bevattende vacuolen in de leucocyten van twee broers, lijdend aan dystrophia musculorum progressiva. Nederl. tijdschr. v. geneesk. 96: 2919-2923, 1952.
53. KUGELBERG, E. Electromyograms in muscular disorders. J. Neurol. Neurosurg. & Psychiat. X: 122, 1947.
54. KURE, K. y OKINAKA, S. Behandlug der Dystrophia musculorum progressiva durch kombinierte Injektionen von Adrenalin und Pilocarpine. Klin. Wchschr. 9: 1168-1170, 1930.
55. Lancet, II: 715, 1955.
56. LANDOUZY, L. y DEJERINE, J. De la myopathie atrophique progressive (myopathie héréditaire) débutant, dans l'enfance, par la face, sans altération du système

- nerveux. *Comp. Rend. Acad. de Sci., Paris*, 98:53-55, 1884.
57. LANDOUZY, L. y DEJERINE, J. De la myopathie atrophique progressive; myopathie sans neuropathie, debutant d'ordinaire dans l'enfance, par la face. *Rev. de Méd.* 5:81-117, 253-366, 1885.
 58. LANDOUZY, L. y DEJERINE, J. Nouvelles recherches cliniques et anatomopathologiques sur la myopathie atrophique progressive á propos de six observations nouvelles dont une avec autopsie. *Rev. de Méd.* 6:977-1027, 1886.
 59. LEWIN, P. En *Brennemann's Practice of Pediatrics*. Chap. 37. Prior Co. 1948.
 60. LEY, J. y TITECA, J. Etude physiopathologique de deux cas familiaux de myopathie distale tardive. *J. Belge Neurol. Psychiat.* 33:231-253, 1933.
 61. LEYDEN, E. *Klinik der Ruckenmarks-krankheiten*. Berlin, Hirschwald. Vol. II, 1876.
 62. LITTLE, W. J. *On the Nature and Treatment of the Deformities of the Human Frame*. London, Longman, 1853.
 63. MAAS, O. y PATERSON, A. S. Myotonia congenita, dystrophia myotonica, and paramyotonia: Reaffirmation of their identity. *Brain*. 73:318-336, 1950.
 - 63a. McALPINE, D. y ACHESON, D. Muscular dystrophy associated with paroxymal myoglobinuria and excessive excretion of ketosteroids. *Lancet* 2:372-375, 1953.
 64. MARINESCO, G. *Maladies des muscles*. En Brouardel, Gilbert y Thoinot: *Nouveau Traité de Médecine*. Paris, Ballière, Parte 38, 1910.
 65. MERYON, E. *Practical and Pathological Researches on the Various Forms of Paralysis*. London, Churchill, Pp. 200-215. 1864.
 66. MILHORAT, A. T. En *Cecil & Loeb: Textbook of Medicine*. Philadelphia, Saunders. Pp. 1406-1407, 1955.
 67. MILHORAT, A. T., TECHNOR y THOMAS. Cit. por Lewin en *Brennemann's Practice of Pediatrics*. Chap. 37. Prior Co. 1948.
 68. MILHORAT, A. T. y WOLFF, H. G. Studies in diseases of muscle: I Metabolism of creatine and creatinine in progressive muscular dystrophy. *Arch. Neurol. & Psy-*

- chiat. 38:992-1024, 1937.
69. MOEBIUS, P. J. Periodische Oculomotoriuslahmung. *Deutsche Ztschr. Nervenhe.* 17:294-305, 497-499, 1900.
 70. MORGULIS, S. y YOUNG, A. Metabolism in myotonia atrophica. *Arch. Int. Med.* 48:569, 1951.
 71. NELSON, W. E. En *Mitchell-Nelson Tratado de Pediatría*. Trad. al castellano. Madrid, Salvat. Vol. II, 1951.
 72. NEVIN, S. A study of muscle chemistry in myasthenia gravis, pseudo-hypertrophic muscular dystrophy and myotonia. *Brain* 57:239-254, 1934.
 73. PADILLA T. y COSSIO, P. *Biblioteca de semiología. Sistema Nervioso*. (Dassen, R. Fustinoni, O.). Buenos Aires, Ateneo. 1949. P. 192.
 74. Idem. Pp. 201-205.
 75. Idem. P. 376.
 76. PARTRIDGE. Fatty degeneration of voluntary muscles. *Trans. Path. Soc. Lond.* 1:334, 1846-48.
 77. POLLACK, H. STERN, J. E. y REINER, M. Unusual creatine-creatinine excretion in a case of pseudohypertrophic muscular dystrophy. *J. Mt. Sinai Hosp.* 3:282, 1937.
 78. REINHOLD, J. G. y KINGSLEY, G. R. Chemical composition of voluntary muscle in muscle disease; comparison of **progressive muscular dystrophy with other diseases together with** a estudy of effect of glycine and creatine therapy. *J. Clin. Investigation* 17:377, 1938.
 79. SCHAEFFER, J. *Beitraege zur Histologia und Histogenese der quergestreiften Muskelfasern des Menschen und einiger Wirbelthiere*. Sitzubgg. kaiserl. Akad. Wiss. Wien math. nat. Classe, 102:1-142 (Cap. 3), 1893.
 80. SCHWARZ, G. S. En *The cyclopedia of Medicine, Surgery, Specialties*. Philadelphia, Davis. Vol. 9, 1955.
 81. SHANK, R. E., GILER, H. y HOAGLAND, L. Studies on diseases of muscle. I, Progressive muscular dystrophy; a clinical review of 40 cases. *Arch. Neurol. and Psychiat.* 52:431-442, 1944.
 82. SHY, G. M., BRENDLER, S., RABINOVITCH, R. y Mc EACHERN, D. Effects of cortisone in certain neuromuscular disorders. *J.A.M.A.* 144:1353-1357, 1950.
 82. SPILLER, W. G. The relation of the myopathies. *Brain*, 36: 75, 1914.

83. THOMASEN, E. Myotonia, Thomsen's disease, Paramyotonia and Dystrophia Myotonica. A clinical and hereditobiologic investigation. Denmark, Aarhus, Universitetsforlaget I, Pp. 1-251, 1948.
84. TYLER, F. H. y PERKOFF, G. T. Studies in disorders of muscle: is progressive muscular dystrophy endocrine or metabolic disorder? Arch. Int. Med. 88:175-190, 1951.
85. TYLER, F. H. y STEVENS, F. E. Studies in disorders of muscle: II Clinical manifestations and inheritance of facioscapulohumeral dystrophy in a large family. Ann. Int. Med. 32: 640-660, 1950.
86. TYLER, F. H. y WINTROBE, M. M. Studies in disorders of muscle: I The problem of progressive muscular dystrophy. Ann. Int. Med. 32:72-79, 1950.
87. VOGT, A. Die Katarkt bei myotonischer Dystrophie. Schweiz. med. Wchnschr. 2:669, 1921.
88. WELANDER, L. Myopathia Distalis Tarda Hereditaria. Acta Med. Scand. Suppl. 265, pp. 1-124, 1951.
89. deWIND, L. T. y JONES, R. J. Cardiovascular observations in dystrophia myotonica, J.A.M.A. 144:299-303, 1950.
90. ZATUCHNI, J., AEGERTER, E. E., MOLTHAN, L. y SHUMAN, C. R. The heart in progressive muscular dystrophy. Circulation 3:846-853, 1951.