



ORIGINAL BREVE

Distrofia miotónica. Nuestra experiencia de 18 años en consulta de Neuropediatría

Y. Armendáriz-Cuevas^a, J. López-Pisón^{a,b,*}, M.T. Calvo-Martín^c,
V. Rebage Moisés^{b,d} y J.L. Peña-Segura^{a,b}

^aSección de Neuropediatría, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^bGrupo de Investigación Neurometabólico, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud, Zaragoza, España

^cSección de Genética Médica, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^dSección neonatal, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

Recibido el 4 de agosto de 2009; aceptado el 27 de septiembre de 2009

Disponible en Internet el 10 de diciembre de 2009

PALABRAS CLAVE

Distrofia miotónica;
Distrofia miotónica
congénita;
Enfermedad de
Steinert;
Pediatria

Resumen

Introducción: La distrofia miotónica es una enfermedad multisistémica autosómica dominante de expresividad variable. Se revisa nuestra experiencia de 18 años en pacientes afectados.

Resultados: Se han identificado 11 pacientes confirmados con el estudio genético molecular: 2 fallecieron, 5 siguen en control, a 2 se los sigue en otro centro y 3 abandonaron el control. Tres son familiares entre sí. Iniciaron en el período neonatal 7 niños con hipotonía, 4 de ellos con sufrimiento fetal añadido. Un niño se diagnosticó a los 3 meses por el padre afectado. Una niña consultó a los 10 años por agarrotamientos de las manos desde hacía años, un niño consultó a los 5 años con posturas anómalas de las manos y un niño consultó a los 4 años por retraso psicomotor. Alteraciones asociadas: 7 niños con retraso psicomotor, 2 casos de cataratas, un caso de diabetes de tipo 1, 3 casos de hipercolesterolemia, un sarcoma de pared abdominal, un caso de fractura de fémur y cadera, 2 casos de comunicación interauricular. El diagnóstico se realizó en 5 casos por la clínica o el fenotipo de madre y niño, en 3 casos tras diagnóstico familiar y en los 3 casos no congénitos sintomáticos exclusivamente por la clínica del niño.

Discusión: La distrofia miotónica es poco frecuente en nuestra experiencia; más frecuentes son las formas congénitas, que asocian con frecuencia sufrimiento perinatal. La genética permite identificar o excluir el proceso. Debe realizarse ante recién nacidos hipotónicos de causa no aclarada y plantearse en niños ante alteraciones motrices en los dedos y las manos no fácilmente explicables.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: jlopezpi@salud.aragon.es, yarmenda@hotmail.com (J. López-Pisón).

KEYWORDS

Myotonic dystrophy;
Congenital myotonic
dystrophy;
Steinert's disease;
Paediatrics

Myotonic dystrophy. 18 years experience in a neuropaediatric clinic**Abstract**

Introduction: Myotonic dystrophy is a highly variable autosomic dominant inherited multisystemic disease. We review our 18 years experience with patients suffering from this disease.

Results: Eleven patients were identified following a molecular genetic study: 2 patients died, 5 are still under control, 2 are being controlled in another Centre, and 3 dropped out. Three of them were relatives. Seven newborns started with hypotonic symptoms in the neonatal period, with hypotonic symptoms, of which 4 had foetal suffering. One child was diagnosed at age of 3 due to her father being affected. One girl was seen at age of 10 due to stiffness and tightening of her hands for years. One boy, aged 5, was examined due to abnormal hands posture, and a 4 year old child due to psychomotor delay. Associated disorders: 7 children with psychomotor delay, 2 cases of cataracts, 1 case of diabetes type I, 3 cases of hypercholesterolemia, 1 abdominal sarcoma, 1 case of femur and hip fracture, 2 cases of interatrial communication. The diagnostic was made in 5 cases by a clinic due to mother-son relation phenotype, in 3 cases after the family diagnosis and in another 3 cases non-congenital symptoms exclusively in the child's clinic.

Discussion: In our experience, myotonic dystrophy is uncommon; it is often congenital, and is associated with perinatal suffering. Genetics can identify or exclude the process. This must be done on newborns who are hypotonic for an unknown reason. It should be suspected in a child who presents with motor abnormalities in the fingers and hands.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La distrofia miotónica, o enfermedad de Steinert, es una enfermedad multisistémica de herencia autosómica dominante con penetrancia casi completa y expresividad variable. Se asocia a deterioro del músculo liso, los sistemas nervioso central y endocrino, el ojo, el hueso, la piel, el aparato respiratorio y los sistemas inmunitario y hematopoyético.

Se debe a una amplificación de un triplete CTG en el extremo 3' no transcrito de un gen situado en el cromosoma 19q3, codificante para la proteína DMCK de la familia de las proteincinasas. En los individuos normales, el número de tripletes oscila entre 5 y 37. Las formas tardías parciales, dominadas por los síntomas oftalmológicos, presentan entre 50 y 100 repeticiones. Los afectados de la forma congénita tienen hasta 2.500.

La forma clásica se presenta habitualmente a partir de la adolescencia. Hay una combinación variable, con amplios grados de gravedad, de fenómeno miotónico y debilidad amiotrofiante progresiva, que afecta preferentemente a la musculatura facial. Hay también una gran variabilidad en la presentación de síntomas asociados, que incluyen calvicie, alteraciones de la glucohomeostasis, cataratas, miocardiopatía, atrofia gonadal, afectación de músculo liso, somnolencia y deficiencia mental o demencia.

La distrofia miotónica congénita se transmite casi siempre por vía materna. Se presenta en período neonatal con hipotonía e hipoactividad generalizada, incluida diplegia facial, y alteraciones respiratorias y de succión-deglución. La evolución, si sobreviven a los primeros meses, suele ser de mejoría progresiva, con retraso mental y variable aparición de manifestaciones de la forma clásica. El

fenómeno miotónico puede aparecer en la infancia, pero no antes de los 3 o 4 años. Es posible que la madre no presente manifestaciones, ni siquiera desde el punto de vista electromiográfico, en el momento de tener un hijo afectado.

Se revisa nuestra experiencia en pacientes con distrofia miotónica en la Sección de Neuropediatría durante un período de 18 años.

Pacientes y métodos

Se han revisado los casos de distrofia miotónica de la base de datos de Neuropediatría del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza desde su puesta en funcionamiento en mayo de 1990 a 26 de julio de 2008.

Se revisan, también, los pacientes en los que se realizó estudio genético de distrofia miotónica que excluyó este diagnóstico.

Para el diagnóstico genético se utilizó la técnica de PCR, cebadores específicos y Southern hibridado con la Sonda Sb1.4 (cADN 25) y digestiones con enzimas Eco R1, Bgl 1.

Resultados

En la base de datos de Neuropediatría del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza^{1,2} en el período de estudio de 18 años están incluidos 10.889 niños. Tienen el diagnóstico de distrofia miotónica 13 casos. Se excluyeron 2 pacientes sobre los que no se había realizado un seguimiento; únicamente habían ingresado en nuestro hospital por otros procesos y se los controlaba en otras comunidades. En la revisión se incluyen, por tanto, 11 pacientes, todos con

Tabla 1 Datos perinatales, neurológicos y diagnósticos						
Caso	Polihidramnios	Clínica	Fenotipo	Evolución	Síntomas y signos neurológicos	Diagnóstico
Sexo FN	Apgar Peso al nacer	Neonatal				
Formas neonatales						
1: varón		Hipotonía	Sí	Control	Retraso del lenguaje y psicomotor.	4 años: en Teruel.
No		Anoxia		Teruel	Encefalopatía perinatal	Fenotipo+fenómeno miotónico positivo madre y niño
2/05/94		SFA			Fenómeno miotónico:(-) y 9 meses después: (+)	
2: mujer	2/2 PRN: 2.960 g No	Hipotonía	Sí	Sigue control	Retraso del lenguaje	14 meses:
17/08/97	1/4/7	Anoxia			Torpeza de marcha	fenotipo madre e hijo +Madre: miotonía y EMG compatible
3: mujer	PRN:2.650 g Sí 8/10	SFA Hipotonía	Sí	Control Teruel	Hipotonía Retraso del lenguaje Torpeza de movimientos	5 años: fenotipo madre e hijo +Madre fenómeno miotónico clínico (+)
4: mujer	PRN:3.360 g Sí	Hipotonía	Sí	Fallecimiento con 8 años	Hipotonía Encefalopatía grave	Por antecedentes familiares
3/10/88	3/6	Anoxia			Epilepsia generalizada	Madre afectada
5: mujer	PRN: 2.900 g No	SFA Hipotonía	Sí	Fallecimiento con 21 días	Retraso motor grave Parada cardiorrespiratoria	Por antecedentes familiares
10/12/01	2/4/6 PRN:2.080 g	Anoxia SFA				Madre afectada
6: mujer	No	Leve hipotonía	Sí	Sigue control	Leve retraso motor	2 meses:
4/05/02	7/8				Hipotonía	Madre: fenómeno miotónico clínico y genética
7: varón	PRN:3.530 g No	Hipotonía	Sí	Sigue control	Agarrotamiento de dedos Retraso del lenguaje/ motor.	6 años:
18/12/94	9/10				Diagnosticado de encefalopatía prenatal sin especificar	diagnóstico madre en neurología adultos
	PRN:2.320 g					

Tabla 1 (continuación)

Caso	Polihidramnios	Clínica	Fenotipo	Evolución	Síntomas y signos neurológicos	Diagnóstico
Sexo FN	Apgar Peso al nacer	Neonatal				
Formas infantiles						
8: varón	No	No	No	Sigue control	5 años: posturas episódicas anómalas de brazos. Se planteó trastorno somatomorfo/facticio	7 años: por la clínica
3/02/00	9/10 PRN: 3.200 g					
9: mujer	Desconocidos (adoptada)	Desconocidos	No	No sigue control	10 años: agarrotamiento de manos y en el ENG: espasmo doloroso. Se planteó trastorno somatomorfo/facticio	13 años: diagnóstico genético en otro centro.
14/03/93						
10: varón	No	Taquipnea transitoria	Sí	Sigue control	4 años: retraso motor y lenguaje. Con 7 años: sospecha ALD-X por TAC y RM (fig. 1) pero AGCML normales	14 años: fenómeno miotónico y fenotipo positivos normales
18/08/93	9/10 PRN: 2.500 g					
Sin clínica						
11: varón	No	No	No	No sigue control	Desarrollo normal	3 meses: padre afectado
10/07/96	7/9 PRN: 3.920 g					

AGCML: ácidos grasos de cadena muy larga; ALD-X: adrenoleucodistrofia ligada a X; EMG: electromiograma; FN: fecha de nacimiento; SFA: sufrimiento fetal agudo; RM: resonancia magnética; TAC: tomografía axial computarizada.

estudio genético positivo de distrofia miotónica (tabla 1). Cinco siguen en control, 2 fallecieron (las formas neonatales más graves), 2 se controlan en Teruel y 2 abandonaron el control media de seguimiento en consulta de 4,7 años; rango: 21 días-12 años. Para facilitar la exposición hemos asignado un número a cada paciente.

Los 7 pacientes con forma congénita presentan retraso mental en grado leve-moderado. Los casos 9 y 10 presentan retraso del lenguaje y dificultades de aprendizaje. En los otros 2 casos, la inteligencia es normal y no hay problemas de aprendizaje. Ninguno de los pacientes ha presentado durante el tiempo de seguimiento deterioro muscular ni un fenómeno miotónico significativo con repercusión funcional.

La enfermedad asociada observada se recoge en la tabla 2. La clínica es muy variada.

El estudio genético se realizó a 43 pacientes del total de 10.889 niños de la base de datos y resultó negativo en 32 pacientes. El estudio genético se realizó por encefalopatía de presentación neonatal en 5 pacientes, por hipotonía en 15 pacientes, por fenotipo peculiar en 4 pacientes, por

retraso del lenguaje, por retraso mental o retraso psicomotor en 7 pacientes y en un paciente por posturas anómalas de manos. El diagnóstico diferencial más frecuente resultante fue el síndrome de Prader-Willi en 5 casos de hipotonía neonatal y la encefalopatía de inicio perinatal sin especificar en 10 casos.

De las 11 familias, se obtuvo el diagnóstico genético del paciente y los familiares en todos los niños, excepto en el caso 9, que no se investigó a la familia por tratarse de una niña adoptada procedente de Costa Rica. En todos ellos el antecedente fue la madre con expansión de la mutación, excepto en el paciente número 11, que fue el caso asintomático en el que ocurrió una regresión de la mutación con respecto a la carga genética paterna.

Discusión

La distrofia miotónica es la más frecuente dentro del grupo de distrofias musculares. Se estima una frecuencia de

Tabla 2 Problemas no neurológicos asociados		
Síntomas	N.º de casos	Edad de presentación
<i>Enfermedad gastrointestinal:</i>		
Vómitos/dolor abdominal inespecífico	1	5 años
Intolerancia a la lactosa	1	7 años
<i>Enfermedad traumatológica:</i>		
Fracturas (fémur, cadera)	1	8 años
Escoliosis	2	9, 10 años
<i>Enfermedad endocrina:</i>		
Diabetes	1	2 años
Hipercolesterolemia/ hipertrigliceridemia	3	2, 7, 7 años
Criptorquidia	1	Neonatal
Osteoporosis	1	9 años
<i>Enfermedad oftalmológica:</i>		
Cataratas	2	8, 18 años
Quiste ocular	1	6 años
Astigmatismo	1	9 años
<i>Enfermedad oncológica:</i>		
Sarcoma de pared abdominal	1	Desconocido (adoptada)
<i>Enfermedad nefrourológica:</i>		
Litiasis renal (hipouricemia)	1	6 años
Tubulopatías (síndrome de Fanconi atribuido a quimioterapia, raquitismo hipofosfatémico hipouricémico)	1	10 años
Ectasia piélica	1	Neonatal
Hidrocele y fimosis	1	7 años
Epidedimitis	1	1 año
Vulvovaginitis	1	4 años
<i>Enfermedad cardíaca:</i>		
Comunicación interauricular	2	Neonatal
Ductus	1	Neonatal
Insuficiencia tricuspídea fisiológica	1	7 años
Taquicardia paroxística supraventricular	1	Neonatal

1/20.000 habitantes; por tanto, no puede considerarse una enfermedad rara³. Sin embargo, es poco frecuente en nuestra experiencia.

En edades pediátricas son más frecuentes las formas neonatales; en nuestra experiencia, 7 casos (el 63,6% de los casos).

Las formas neonatales pueden asociar encefalopatía hipoxicoisquémica, que puede enmascarar el diagnóstico⁴; hubo sufrimiento fetal agudo en 4 (el 57% del total de nuestros casos de presentación neonatal). Pertenecen a este grupo los 2 fallecimientos de nuestra serie. Las formas neonatales tienen afectación más grave y precoz en relación con el mayor número de repeticiones y con frecuencia, además, como consecuencia de la encefalopatía hipoxicoisquémica asociada.



Figura 1 RM secuencia FLAIR, corte axial. Hiperintensidad bilateral de sustancia blanca periventricular posterior.

Se plantea el diagnóstico diferencial con otras causas de hipotonía neonatal, como atrofia muscular espinal, distrofias musculares congénitas y otras miopatías congénitas y diversas encefalopatías, incluidas otras alteraciones cromosómicas⁵. En la estrategia diagnóstica del recién nacido hipotónico sin orientación clínica clara (como en la atrofia muscular espinal) o por elevación significativa de las enzimas musculares debe considerarse la realización del estudio genético de distrofia miotónica y de enfermedad de Prader-Willi.

Fuera del período neonatal, la estrategia diagnóstica pasa por un elevado índice de sospecha⁶. Debe plantearse ante retraso psicomotor de causa no aclarada, aunque no existan otros signos, como diplejía facial o el fenómeno miotónico clínico en el paciente (no aparece hasta los 3–4 años) o en su madre. En los 2 pacientes (casos 8 y 9) que iniciaron con posturas anómalas de manos se planteó la posibilidad de un cuadro somatomorfo o facticio. El caso 10 presentaba retraso psicomotor y la exploración por neuroimagen, TC y RM (fig. 1), realizadas a los 8 años, mostraba afectación de sustancia blanca periventricular posterior, que había planteado las posibilidades de leucomalacia periventricular y de adrenoleucodistrofia ligada a X. A los 14 años, en un control en consulta, llamó la atención el fenotipo facial y se comprobó la existencia de fenómeno miotónico clínico positivo. Se han descrito las alteraciones de la RM cerebral en la distrofia miotónica tipo 1. En la forma congénita es característica la dilatación ventricular y moderada o grave afectación de la sustancia blanca posterosuperior a los trígonos, alteraciones no correlacionadas con la edad y, por tanto, debidas fundamentalmente a defecto del desarrollo. En las formas del adulto las alteraciones están relacionadas con la duración de la enfermedad y varían de normalidad a ventriculomegalia y alteraciones de sustancia blanca debidas a degeneración⁷.

Es importante, con vistas al seguimiento, señalar la gran variedad de enfermedad asociada que se refleja en la tabla 2. Destacan los problemas del lenguaje, los problemas cardíacos⁸, los problemas endocrinos^{9,10} como la diabetes y la hipercolesterolemia, y las cataratas, que se presentaron en 2 de nuestros pacientes. Es frecuente, también, la enfermedad gastrointestinal, sobre todo, problemas de deglución y de disfagia^{11,12}, pero también problemas

de motilidad intestinal^{13,14} colelitiasis¹⁵ y problemas malabsortivos^{16,17} a una corta edad.

Para identificar precozmente alteraciones asociadas es aconsejable establecer unos controles periódicos¹⁸ con:

- Examen clínico con evaluación neurológica anual
- Control cardiológico anual
- Examen periódico oftalmológico con fondo de ojo y lámpara de hendidura
- Control de rehabilitación/ortopedia
- Control endocrino periódico: evaluación de función tiroidea, función suprarrenal, pubertad tardía, alopecia, atrofia testicular y diabetes.
- Analítica básica con IgG y niveles de colesterol

Existe cierta asociación genotipo/fenotipo, pero resulta arriesgado establecer correlación entre la expansión detectada en el estudio genético y la precocidad en la aparición de síntomas y la gravedad en la evolución del niño. Es reconocido para esta enfermedad el curioso fenómeno de la anticipación, es decir, el aumento de tripletes en generaciones sucesivas de la familia. En la población normal existe estabilidad en el número de repeticiones transmitidas a la descendencia. Por encima de 37 repeticiones se convierte en inestable, y, además, hay diferencias según sea el origen parental. Además, en las transmisiones maternas existe una tendencia a aumentar la expansión del número de tripletes CTG que puede dar lugar a la forma congénita, letal en el 16% de los casos, o a morbimortalidad en la edad adulta temprana¹⁹.

Cuando la transmisión es paterna, aunque se observa el fenómeno de anticipación, en la mayoría de las ocasiones se transmite, por causas desconocidas, el mismo número de tripletes a la descendencia, pero, en algunos casos, se observa una regresión, o contracción del ADN a partir de un cierto umbral de expansión, posiblemente por un efecto barrera en la línea germinal de individuos masculinos afectados que impide la amplificación de la expansión en los gametos a partir de un cierto grado de expansión parental¹⁹. Nuestro caso 11, transmitido por el padre, mostró una regresión de la mutación.

Por último, hay que tener en cuenta la inestabilidad somática, es decir, que el tamaño de la expansión no es la misma en todos los tejidos del individuo.

Es importante el diagnóstico precoz de la distrofia miotónica para evitar incertidumbres y estudios innecesarios, establecer el adecuado seguimiento y, como en toda enfermedad autosómica dominante, establecer el adecuado asesoramiento genético. Para esto es útil establecer estrategias de identificación. No siempre se demuestra el fenómeno miotónico clínico o neurofisiológico en los niños o en sus madres afectadas. Dada la disponibilidad actual del estudio genético, que establece o excluye el diagnóstico, éste se debe realizar ante un recién nacido hipotónico sin diagnóstico establecido y debe plantearse ante retraso psicomotor de causa no aclarada y niños con agarrotamientos o posturas anómalas de manos.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. López-Pisón J, Rebage V, Arana T, Baldellou A, Arcauz P, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un Hospital de referencia regional. II. Motivos de consulta. *Rev Neurol.* 1997;125:1685-8.
2. López-Pisón J, Arana T, Baldellou A, Rebage V, García-Jiménez MC, Peña-Segura JL. Estudio de la demanda asistencial de Neuropediatría en un Hospital de referencia regional. III. Diagnósticos. *Rev Neurol.* 1997;25:1896-905.
3. Diseases of the nervous system in childhood. *Myotonic Dystrophy* 1998; p. 761-62.
4. Gómez Manchón M, Beceiro Mosquera C, Olivas López de Soria MJ, Ripalda, García de Frias E. Distrofia miotónica congénita y encefalopatía hipóxico-isquémica. *Anales de Pediatría.* 2005;62:76-84.
5. Laugel V, Cossesé M, Matis J, De Saint-Martin A, Echaniz-Laguna A, Mandel JL, et al. Diagnostic approach to neonatal hypotonia: Retrospective study on 144 neonates. *Eur J Pediatr.* 2008;167:517-23.
6. Arsenault ME, Prévost C, Lescault A, Laberge C, Puymirat J, Mathieu J. Clinical characteristics of myotonic dystrophy type 1 patients with small CTG expansions. *Neurology.* 2006;66:1248-50.
7. Di Costanzo A, Di Salle F, Santoro L, Bonavita V, Tedeschi G. Brain MRI features of congenital- and adult-form myotonic dystrophy type 1: Case-control study. *Neuromuscul Disord.* 2002;12:476-83.
8. Suda K, Matsumara M, Hayashi Y. Myotonic dystrophy presentin as atrial flutter in chilhood. *Cardiol Young.* 2004;14: 89-92.
9. Forga L, Anda E, Basterra FJ, Goni MJ, Pineda FJ. Hipofunción glucocorticoide en la distrofia miotónica. *An Sist Sanit Navar.* 2007;30:199-205.
10. Persghin G, Caumo A, Arcelloni C, Benedini S, Lanzi R, Pagliato E, et al. Contribution of abnormal secretion and insulina resistance to the patogeneis of type 2 diabetes in myotonic dystrophy. *Diabetes Care.* 2003;26:2112-8.
11. Heuschkel RB, Fletcher K, Hill A, Buonomo C, Bousvaros A, Nurko S. Isolated neonatal swallowing dysfunction: A case series and review of the literature. *Dig Dis Sci.* 2003;48:30-5.
12. Sjögren L, Engvall M, Ekström AB, Lohmander A, Kiliaridis S, Tulinius M. Orofacial dysfunction in children and adolescents with myotonic dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 2007;49: 18-22.
13. Sjaastad O. Intestinal absorption in myotonic dystrophy. *Acta Neurol Scand.* 1975;51:59-73.
14. Casasa JM, Isnard RM, Ojanguren I, Castellví A, Blanco JA, López P. Miopatía intestinal en la enfermedad de Steinert. *Cir Pediatr.* 2003;16:149-51.
15. Sumi M, Kusumoto T, Tagawa M, Kondoh T, Ohno Y, Masuzaki H, et al. Two infantile cases of congenital myotonic dystrophy with cholelithiasis/cholestasis. *Pediatr Int.* 2005;47:586-8.
16. Oshima H, Kinoshita M, Yoshida H, Saito E. Abnormal calcium metabolism in myotonic dystrophy: Increased level of serum 1,25(OH) 2D concentration and aumented intestinal calcium absorption. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi.* 1986;62:1203-11.
17. Griggs RC, Moxley 3rd RT, Forbes GB. 3-methylhistidine excretion in myotonic dystrophy. *Neurology.* 1980;30:1262-7.
18. 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. *Eur j Paediatr Neurol.* 2008;12:210-23.
19. López de Munain A, Cobo A, Martí Massó JF, Baiget M. Enfermedades neurológicas por inestabilidad del ADN: un nuevo modelo de enfermedad genética. *Neurología.* 1994;8: 342-51.