

Compromiso del sistema nervioso central en la distrofia miotónica tipo 1: reporte de tres casos

CNS symptoms in myotonic dystrophy type 1 (DM1): report of three cases

Celia Jara-Velásquez^{1, a} , Kattia Alfaro-Vásquez^{1, a} ,
Gabriela Espinoza-Morón^{2, b} , Richard S. Rodríguez^{1, c} ,
Andrea Rivera-Valdivia^{1, 2, a} , Milagros Galecio-Castillo^{2, a} ,
Denisse Chacon-Zuñiga^{3, a} , Elison Sarapura-Castro^{1, 2, a} ,
Mario Cornejo-Olivas^{1, 2, a, d} 

RESUMEN

La distrofia miotónica tipo 1 (DM1) es una enfermedad neuromuscular hereditaria autosómica dominante de carácter sistémico, caracterizada por debilidad muscular progresiva, miotonía y cataratas. Además, puede comprometer los sistemas cardiovascular, endocrino y nervioso central. En este reporte presentamos tres casos de DM1 con afectación significativa del sistema nervioso central, evidenciada por alteraciones estructurales en imágenes de resonancia magnética cerebral, deterioro cognitivo, epilepsia y cambios conductuales. Se destaca la importancia de una evaluación multidisciplinaria que integre valoraciones neuropsiquiátricas y estudios de neuroimagen como parte esencial del manejo integral de esta afección.

Palabras clave: distrofia miotónica tipo 1; deficiencias cognitivas; enfermedad de Steinert; epilepsia; imagen de resonancia magnética.

ABSTRACT

Myotonic dystrophy type 1 is an autosomal dominant hereditary neuromuscular disorder with systemic manifestations. It is characterized by progressive muscle weakness, myotonia, and cataracts, alongside variable involvement of the

Citar como:

Jara-Velásquez C, Alfaro-Vásquez K, Espinoza-Morón G, Rodríguez RS, Rivera-Valdivia A, Galecio-Castillo M, Chacon-Zuñiga D, Sarapura-Castro E, Cornejo-Olivas M. Compromiso del sistema nervioso central en la distrofia miotónica tipo 1: reporte de tres casos. *Rev Neuropsiquiatr.* 2025; 88(4): 420-429. DOI: 10.20453/rnp.v88i4.6256

Recibido: 17-01-2025

Aceptado: 20-11-2025

En línea: 18-12-2025

Correspondencia:

Andrea Rivera-Valdivia
✉ andrea.rivera.v@incngen.org.pe



Artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional.

© Los autores

© *Revista de Neuro-Psiquiatría*

¹ Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Centro de Investigación Básica en Neurogenética. Lima, Perú.

² Universidad Científica del Sur, Neurogenetics Working Group. Lima, Perú.

³ Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas, Departamento de Epilepsia. Lima, Perú.

^a Médico neurólogo.

^b Estudiante de Medicina.

^c Médico genetista.

^d Docente investigador.

cardiovascular, endocrine, and central nervous systems. This report highlights three cases of myotonic dystrophy type 1 with significant central nervous system involvement, presenting with structural changes in brain MRI, cognitive decline, epilepsy, and behavioral changes. These cases underscore the importance of a multidisciplinary evaluation, including neuropsychiatric assessments and neuroimaging studies, as an integral part of the comprehensive management of these patients.

Keywords: myotonic dystrophy type 1; cognitive dysfunction; Steinert disease; epilepsy; magnetic resonance imaging.

INTRODUCCIÓN

La distrofia miotónica tipo 1 (DM1), o enfermedad de Steinert, es una enfermedad neuromuscular hereditaria de afectación sistémica, causada por una expansión inestable del microsátélite CTG en la región 3' UTR del gen de la proteína quinasa de la distrofia miotónica (*DMPK*). Esta alteración produce ARN tóxico que secuestra proteínas reguladoras y altera procesos celulares esenciales (1). Presenta penetrancia completa en individuos con más de 50 repeticiones del triplete CTG; sin embargo, su expresión clínica es altamente heterogénea, abarcando desde formas oligosintomáticas hasta fenotipos con manifestaciones severas y discapacitantes, cuya gravedad se relaciona inversamente con el tamaño de las repeticiones (2). Casi el 100 % de los individuos mayores de 50 años que la padecen presentan síntomas, incluso en formas sutiles (3).

El diagnóstico habitual de DM1 se realiza con técnicas moleculares semicuantitativas de PCR y TP-PCR, considerándose positivos los casos con más de 50 repeticiones. La cuantificación exacta del número de repeticiones requiere métodos moleculares complementarios que, por lo general, no se emplean con fines diagnósticos clínicos (2, 3).

Además de las alteraciones, el sistema nervioso central (SNC) también puede verse afectado, aunque este compromiso es aún poco conocido. El compromiso cerebral en DM1 incluye deterioro cognitivo y

alteraciones conductuales; se ha documentado déficits en atención, memoria, funciones ejecutivas y percepción visoespacial, lo que sugiere un proceso de neurodegeneración lenta (4). Los hallazgos de resonancia magnética (RM) cerebral de pacientes mayoritariamente caucásicos muestran cambios estructurales en la sustancia gris y blanca, atrofia cerebral, dilatación de los espacios de Virchow-Robin y, en algunos casos, hiperostosis de la calota craneal (5-7).

En el presente reporte, se describen tres casos con diagnóstico genético confirmado de DM1 que presentaron síntomas cognitivo-conductuales y epilepsia. En todos ellos, la RM reveló alteraciones estructurales que contribuyen a delimitar el espectro clínico y radiológico del compromiso cerebral en DM1 de la población peruana. Todos los pacientes otorgaron su consentimiento informado para el uso de sus datos clínicos desidentificados para este estudio.

PRESENTACIÓN DE LOS CASOS CLÍNICOS

Se presentan tres casos no consanguíneos con diagnóstico de DM1, confirmados mediante estudio genético con técnicas de PCR y TP-PCR. La historia familiar registrada de cada paciente, documentada mediante heredogramas, se muestra en la figura 1. Las principales características clínicas de los tres casos se resumen en la tabla 1, mientras que los hallazgos obtenidos por imágenes de RM cerebral se describen en la figura 2.

Tabla 1. Características clínicas y neurofisiológicas de los casos DM1.

Características		DM1_PE_001.01* (figura 1A, III-4)	DM1_PE_002.01* (figura 1B, III-2)	DM1_PE_003.01* (figura 1C, II-1)
Sexo	Femenino		Masculino	Femenino
Edad de inicio de debilidad muscular	37		19	10
Edad de evaluación neurológica	61		21	37
Fenotipo	Adulto		Juvenil	Infantil
Antecedentes familiares	Sí		No	No
Antecedentes perinatales	Cesárea por placenta previa		Cesárea debido a parto pretérmino por placenta previa	No
Otros antecedentes	No		Traumatismo encefalocraneano moderado a los 8 años. Encopresis desde los 8 a los 15 años. Olvidos leves e hipersomnias desde los 16 años.	No
Debilidad muscular	Sí, proximal y distal		Sí, distal mayor en manos	Sí, distal en manos y pies
Miotonía	Sí		Sí	Sí
Catarata	Bilaterales		No	No
Alteraciones craneofaciales	Ptosis palpebral bilateral, facie alargada, paladar excavado, hipotrofia en mejillas, voz nasal		Ptosis palpebral bilateral, facie alargada	Facie alargada, paladar excavado
Alteraciones cardiovasculares	Bloqueo AV de primer grado, bradicardia, hipertensión arterial		Bloqueo AV de primer grado	Taquicardia sinusal, extrasístole ventricular
Alteraciones endocrinas	Hipercolesterolemia		Ninguna	Hipercolesterolemia

*Denominación de Enfermedad_país_ID familia.ID individuo.

Bloqueo AV: bloqueo auriculoventricular; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; TPNE: trastorno paroxístico no epiléptico; SNC: sistema nervioso central; EEG/VEEG: electroencefalograma/videoelectroencefalograma.

Tabla 1. (Continuación).

Características	DM1_PE_001.01* (figura 1A, III-4)	DM1_PE_002.01* (figura 1B, III-2)	DM1_PE_003.01* (figura 1C, II-1)
Alteraciones del SNC			
Cognición	MoCA 26/30 realizado a los 53 años (pierde puntos en cálculo 1/3, lenguaje 1/2, recuerdo diferido 4/5).	MoCA 21/30 realizado a los 19 años: la evaluación neuropsicológica (WAIS-IV) indicó compromiso de memoria episódica verbal.	Evaluación neuropsicológica realizada a los 31 años (WAIS-IV): ligera disminución en memoria de trabajo y funciones ejecutivas.
Crisis epilépticas	No	Desde los 18 años, con episodios paroxísticos de movimientos en extremidades, supravversión ocular y pérdida de conciencia, seguidos de cefalea frontal intensa y confusión.	Desde los 34 años, episodios paroxísticos con desconexión y <i>déjà vu</i> frecuentes, seguidos por arresto del habla, crisis paroxísticas nocturnas con quejido, cianosis perioral y sialorrea.
Somnolencia diurna	Sí	No	No
EEG/VEEG	No	Enlentecimiento generalizado de la actividad de fondo, por actividad theta, acentuado en regiones posteriores. No presenta actividad epileptiforme interictal. Dos eventos relacionados a TPNE psicógeno.	Actividad focal de tipo puntas en zona temporal izquierda.
Síntomas psiquiátricos	No	Irritabilidad, ansiedad, abulia	Síntomas depresivos y disforia
Seguimiento	Dos años. Debilidad muscular progresiva con caídas recurrentes, hipertransaminasemia e hígado graso. Recibe tratamiento regular con estatinas y antihipertensivos, así como terapia física y controles anuales por endocrinología y cardiología. Cognición conservada.	Cinco años. Síntomas psiquiátricos persistentes. La frecuencia de crisis paroxísticas y cefaleas disminuyó. Debilidad muscular distal y caída de cabello. Recibe tratamiento con antidepresivos, terapia psicológica y seguimiento multidisciplinario. Compromiso cognitivo de evolución estacionaria.	Siete años. Debilidad muscular estable y buen control de crisis epilépticas. Recibe manejo multidisciplinario con antidepresivos, antipsicóticos y medicamentos antiepilépticos, con controles regulares. Aqueja más olvidos.

*Denominación de Enfermedad_país_ID familia.ID individuo.

Bloqueo AV: bloqueo auriculoventricular; MoCA: Montreal Cognitive Assessment; TPNE: trastorno paroxístico no epiléptico; SNC: sistema nervioso central; EEG/VEEG: electroencefalograma/videoelectroencefalograma.

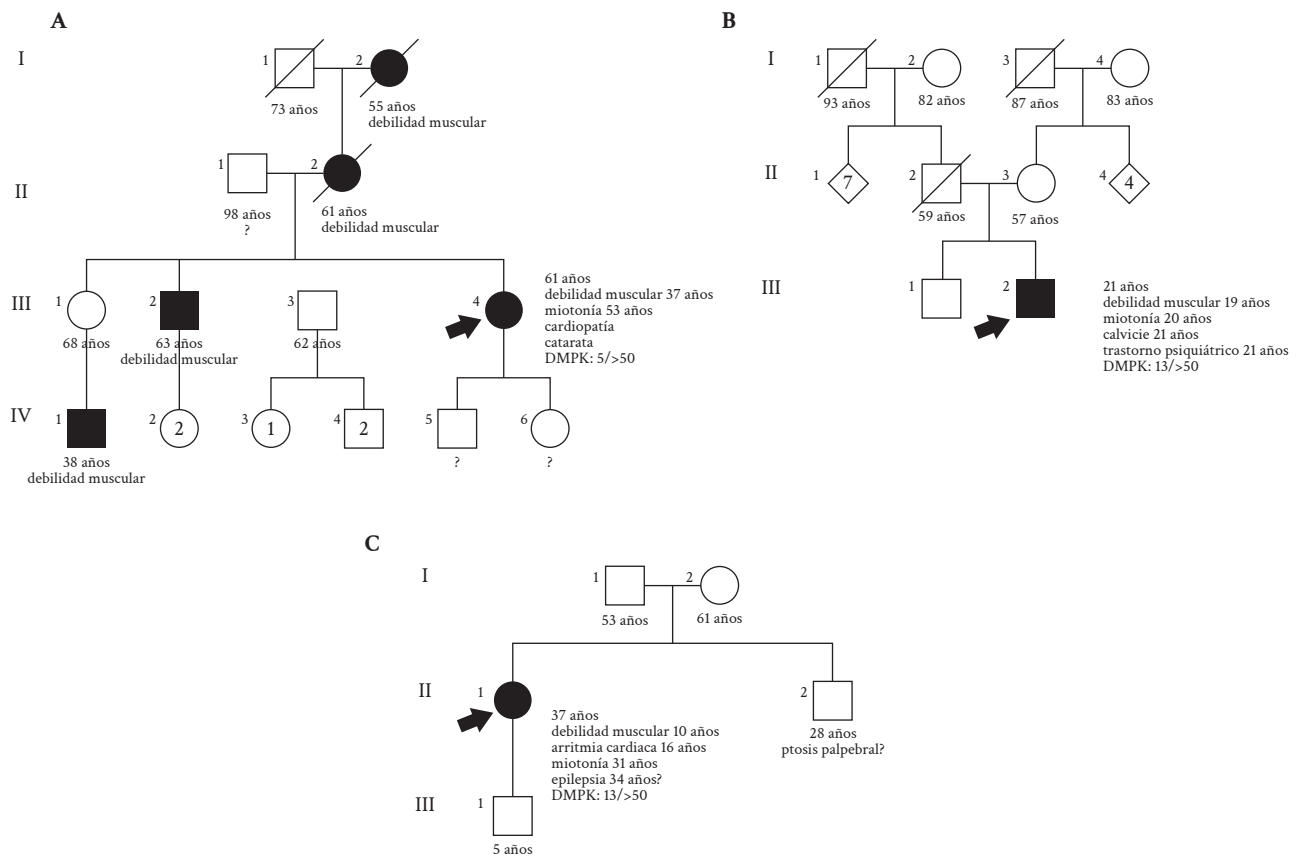


Figura 1. Heredogramas de los casos presentados según nomenclatura de heredograma estándar (8). La flecha indica el probando en cada familia. Símbolos sombreados indican individuo con síntomas compatibles con DM1.

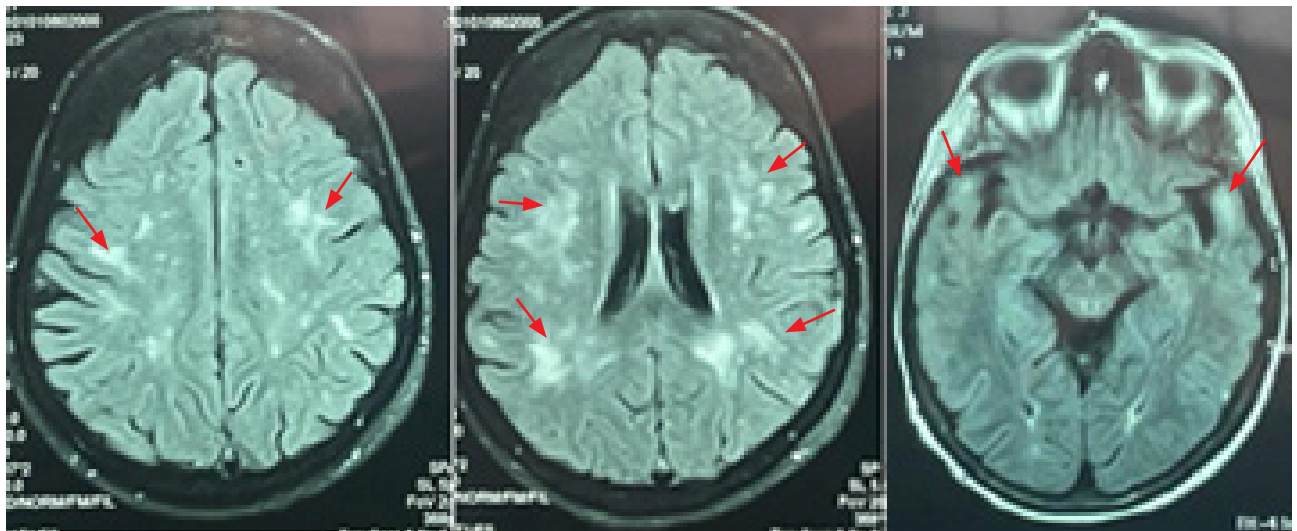


Figura 2A. Imagen por resonancia magnética cerebral (PE 001.01) que muestra múltiples focos irregulares a nivel de la sustancia blanca superficial y profunda de ambos hemisferios cerebrales, con tendencia a la confluencia. Se observan lesiones de mayor volumen a nivel subcortical en los lóbulos frontales, parietales y en ambos polos temporales. Además, se aprecia un discreto incremento de la amplitud de los surcos corticales frontales y parietales bilaterales, hallazgo que sugiere cambios tróficos a nivel supratentorial.

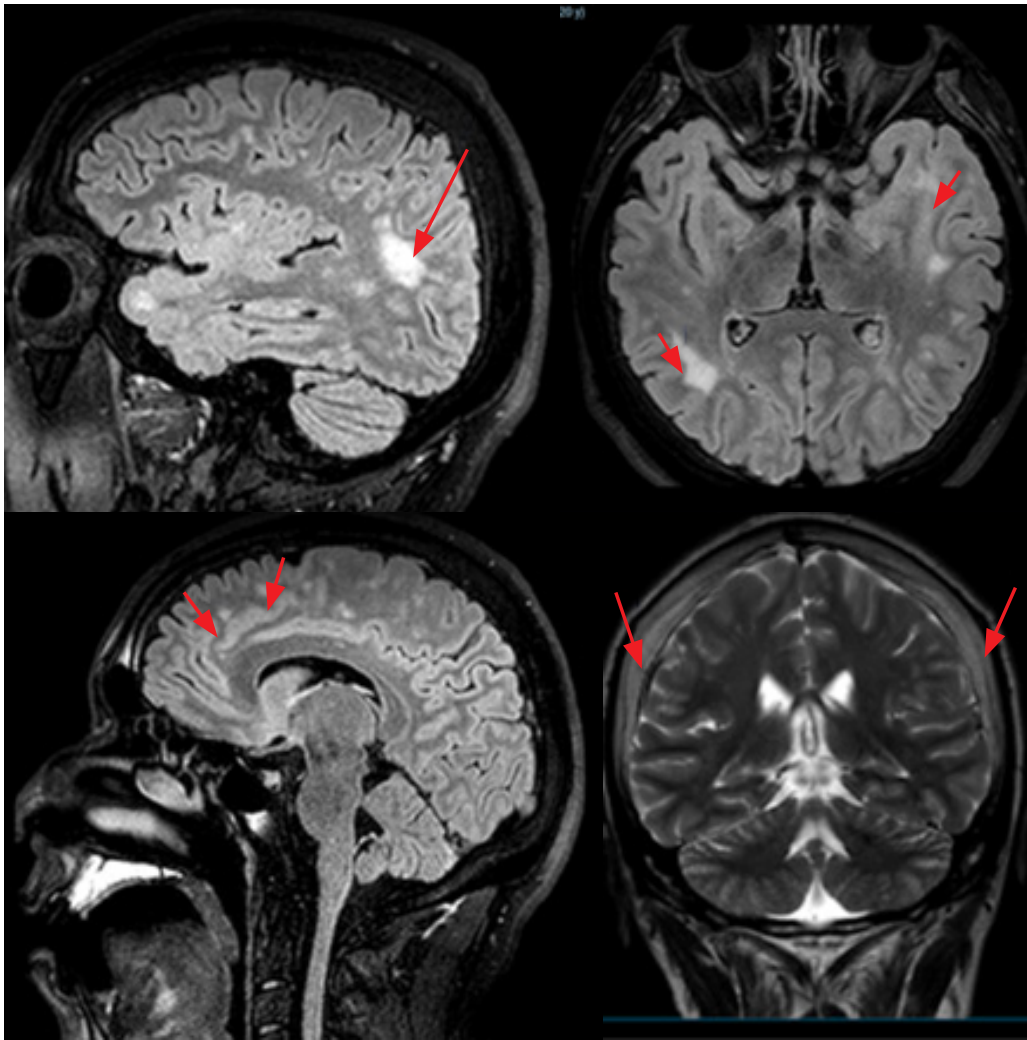


Figura 2B. Imagen por resonancia magnética cerebral (PE 002.01) que evidencia múltiples imágenes puntiformes irregulares de alta señal en secuencia T2-FLAIR, localizadas en la sustancia blanca superficial y profunda de ambos hemisferios cerebrales, con tendencia a la confluencia. Las lesiones son de mayor volumen en regiones parieto-occipitales bilaterales, en la superficie inferior y temporopolar izquierdo a nivel subcortical, así como en la porción superior de ambos lóbulos frontales, correspondientes a la región subcortical de los giros frontales superiores. Se observa también engrosamiento simétrico de la tabla ósea interna de ambos huesos parietales.

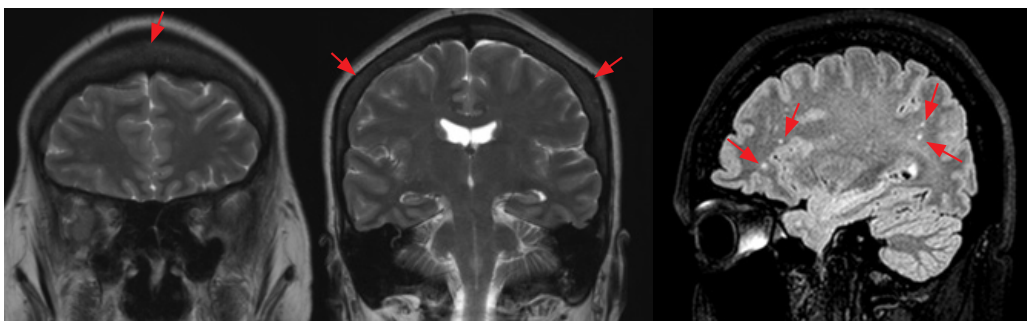


Figura 2C.1. Imagen por resonancia magnética cerebral (PE 003.01) que muestra engrosamiento leve e irregular de la tabla ósea interna del hueso frontal y de ambos parietales. Se observan múltiples imágenes puntiformes de alta señal en secuencia T2-FLAIR, localizadas en la sustancia blanca de los lóbulos frontales y parietales bilaterales, así como en el lóbulo temporal izquierdo.

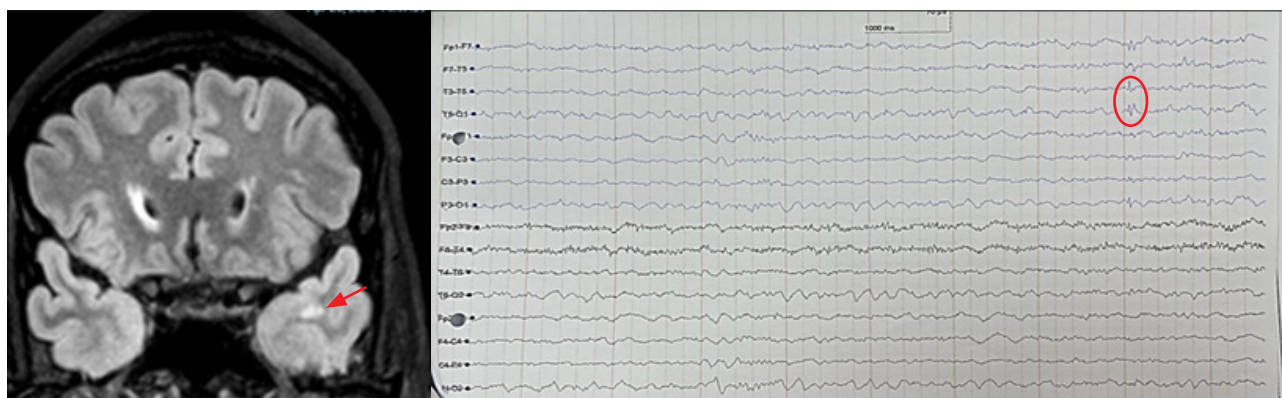


Figura 2C.2. En el encefalograma se evidencia actividad focal de tipo puntas en la región temporal izquierda.

DISCUSIÓN

Los tres casos de DM1 presentados muestran afectación variable del SNC, incluyendo alteraciones en el rendimiento cognitivo, hiperintensidades bilaterales en la sustancia blanca y, en al menos uno de ellos, crisis epilépticas recurrentes bajo tratamiento anticonvulsivante.

Las manifestaciones clínicas típicas de DM1 se encuentran presentes en los casos descritos. Cada paciente presentó como mínimo dos de los síntomas cardinales de la enfermedad, entre ellos miotonía y debilidad muscular craneofacial, proximal y distal (2). La debilidad muscular es consecuencia de un mecanismo de ARN tóxico asociado al gen *DMPK*, el cual cumple un papel fundamental en la diferenciación y supervivencia de los miocitos, regulando la integridad de la envoltura nuclear y la expresión de genes musculares específicos.

Por su parte, la miotonía está relacionada con un empalme aberrante del preARNm de la proteína CIC-1, un canal de cloro predominante en el músculo esquelético adulto, así como con la disfunción de ciertos canales de sodio, lo que genera hiperexcitabilidad de la membrana de las fibras musculares (9-11). Uno de los casos presentó cataratas subcapsulares posteriores, consecuencia de la degradación proteica del cristalino asociada al incremento de los niveles intracelulares de calcio (12).

Un rasgo característico de la DM1 es su compromiso multisistémico, que afecta principalmente los sistemas cardiovascular y endocrino (13, 14). Dos de los casos mostraron bloqueos auriculoventriculares de primer grado, que requieren seguimiento anual mediante monitoreo Holter, dada la posibilidad de arritmias ventriculares y riesgo de muerte súbita.

El compromiso muscular sistémico se explica por la expresión del ARNm de *DMPK* que se observa tanto en

el músculo esquelético como en los músculos estriados y lisos de diversos órganos, lo que origina síntomas gastrointestinales, tales como retraso del vaciamiento gástrico, disfagia, estreñimiento, diarrea y litiasis vesicular (15). El músculo cardíaco y su sistema de conducción también se ven afectados debido a la alteración en la modulación de la contractilidad y la conducción cardíaca, posiblemente asociada a la disregulación de la homeostasis del calcio. En estos casos, se han descrito fibrosis difusa del miocardio ventricular, así como fibrosis e infiltración grasa del sistema de conducción cardíaca (9, 13).

En cuanto al sistema endocrino, la afectación puede involucrar distintos ejes hormonales. Diferentes estudios han observado, por ejemplo, la resistencia a la insulina e hiperinsulinemia, vinculadas a alteraciones en la señalización y el tráfico intercelular, asociadas a una sobreexpresión del receptor de insulina fetal tipo A. Asimismo, pueden observarse disfunciones tiroideas, como hipo o hipertiroidismo, incremento de niveles de TSH, presencia de anticuerpos antiperoxidasa tiroidea y nódulos tiroideos. De la misma manera, el hipogonadismo, debido a la insuficiencia testicular u ovárica, constituye otra manifestación endocrina frecuente (14).

Los estudios de RM cerebral han evidenciado una notoria disminución del volumen encefálico, como la observada en el caso 1. Este hallazgo se encuentra respaldado por estudios histopatológicos que documentan pérdida neuronal, reducción en la formación de espinas dendríticas y disminución de las conexiones sinápticas (7).

En los tres casos se observaron múltiples hiperintensidades en la secuencia T2-FLAIR, localizadas en la sustancia blanca de ambos hemisferios cerebrales. En los casos 1 y 3, estas lesiones predominan en las regiones frontal y parietal, mientras que en

el caso 2 se concentran en la región temporal. Esto es consistente con estudios previos que describen hiperintensidades en las áreas frontal y temporal como las más comúnmente afectadas, destacando la zona temporopolar como la más característica de la DM1 (4, 16).

En el primer caso se identificaron factores de riesgo cardiovascular, por lo que las hiperintensidades frontales en la imagen por RM cerebral podrían también estar asociadas a un componente de enfermedad vascular. Al respecto, diversos estudios neuropatológicos han demostrado la presencia de ovillos neurofibrilares y niveles alterados de isoformas de tau en varias regiones cerebrales de pacientes con DM1, lo que sugiere que las anomalías de la sustancia blanca podrían reflejar un proceso de desmielinización progresiva y lenta (5). Además, se identificó hiperostosis parietales y frontales en el segundo y tercer caso, lo que coincide con lo reportado en la literatura (16). En ninguno de los pacientes se observaron espacios de Virchow-Robin en la convexidad, a pesar de que este signo ha sido descrito en otras investigaciones como hallazgo en la RM intracraneal. Debe considerarse también que la dilatación de los espacios perivasculares podría estar relacionada con la pérdida de mielina perivascular, una condición documentada en este tipo de pacientes (7, 17).

En la DM1 se ha descrito deterioro cognitivo, problemas de aprendizaje y alteraciones conductuales de severidad variable (18). Al menos dos casos (el segundo y el tercero) evidenciaron algún grado de compromiso cognitivo, con evaluaciones neuropsicológicas que estimaron coeficientes intelectuales en el rango medio-bajo, resultado consistente con la afectación cognitiva descrita en la DM1, asociada a hipotrofia cortical global que compromete la atención, la memoria, las funciones ejecutivas y la percepción visoespacial (18). En la misma línea, es pertinente señalar que se han propuesto baterías de cribado cognitivo que incluyen pruebas de inteligencia, memoria y funciones ejecutivas (19); sin embargo, deben tomar en cuenta distintos factores de confusión que pueden influir en el desempeño cognitivo, tales como la miotonía, la debilidad muscular, la fatiga, la somnolencia diurna y los síntomas afectivos (20).

Se ha documentado una mayor prevalencia de trastornos del estado de ánimo, comportamiento y rasgos de personalidad en pacientes con DM1, probablemente vinculados a la afectación de las vías entre los lóbulos prefrontales, el sistema límbico y el tálamo (21, 22). No se descarta que el trastorno de

personalidad tipo límite identificado en el caso 3 esté relacionado con la DM1.

La coexistencia de crisis epilépticas en la DM1 ha sido raramente descrita. El caso 3 presenta crisis epilépticas motoras complejas, con registro de electroencefalograma (EEG) de ondas agudas en el lóbulo temporal, hallazgo compatible con epilepsia del lóbulo temporal. Aunque no es posible establecer con certeza la etiología de la epilepsia en este paciente, algunos estudios de neuroimagen estructural han sugerido compromiso de la corteza cerebral en regiones occipital, parietal y temporal en individuos con DM1 (23).

Se han documentado mínimamente dos casos de coexistencia de epilepsia y DM1: uno corresponde a una mujer con DM1 y epilepsia mioclónica progresiva tipo Unverricht-Lundborg, y otro a un varón joven etíope con DM1, epilepsia generalizada idiopática y deterioro cognitivo (23, 24). Investigaciones en otras entidades que asocian epilepsia y miotonía —como distrofia miotónica tipo 2 y miotonía congénita— sugieren que las alteraciones en los canales de cloro dependiente podrían modificar la excitabilidad neuronal (25-27).

CONCLUSIONES

La DM1 puede asociarse no solo con manifestaciones musculares y sistémicas, sino también con cambios estructurales detectables en RM cerebral, alteraciones cognitivas y psiquiátricas, e incluso con crisis epilépticas. Estos hallazgos destacan la importancia de una evaluación multidisciplinaria en los pacientes con DM1, que incluya el perfil cognitivo, estudios neuropsicológicos y neuroimagen, a fin de optimizar el diagnóstico y el abordaje integral de la enfermedad.

Conflicto de intereses: Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Financiamiento: Autofinanciado con apoyo logístico del Instituto Nacional de Ciencias Neurológicas y soporte académico de la Universidad Científica del Sur.

Contribución de autoría:

CJV, KAV, GEM, MGC, DCZ: investigación, redacción del manuscrito original, revisión crítica y edición del manuscrito.

RSR: conceptualización, supervisión, redacción del manuscrito original, revisión crítica y edición.

ARV, MCO: conceptualización, investigación, supervisión, redacción del manuscrito original, revisión crítica y edición.

ESC: conceptualización, investigación, supervisión, redacción del manuscrito original.

Agradecimientos: Los autores agradecemos a los pacientes y sus familias por el apoyo brindado para realizar esta investigación.

REFERENCIAS

1. Izzo M, Battistini J, Provenzano C, Martelli F, Cardinali B, Falcone G. Molecular therapies for myotonic dystrophy type 1: from small drugs to gene editing. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022; 23(9): 4622. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms23094622>
2. Bird TD. Myotonic dystrophy type 1 [Internet]. En: Adam MP, editor. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington; 1999 [actualizado el 14 de noviembre de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/>
3. Joosten IB, Horlings CG, Vosse BA, Wagner A, Bovenkerk DS, Evertz R, et al. Myotonic dystrophy type 1: a comparison between the adult- and late-onset subtype. *Muscle Nerve* [Internet]. 2023; 67(2): 130-137. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/mus.27766>
4. Hamel JI. Myotonic dystrophy. *CONTIN Lifelong Learn Neurol* [Internet]. 2022; 28(6): 1715-1734. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/CON.0000000000001184>
5. Okkersen K, Monckton DG, Le N, Tuladhar AM, Raaphorst J, van Engelen BG. Brain imaging in myotonic dystrophy type 1. *Neurology* [Internet]. 2017; 89(9): 960-969. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000004300>
6. Minnerop M, Gliem C, Kornblum C. Current progress in CNS imaging of myotonic dystrophy. *Front Neurol* [Internet]. 2018; 9: 646. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00646>
7. Renard D, Taieb G. White matter lesions in myotonic dystrophy type 1 co-locate with dilated perivascular spaces. *Clin Neurol Neurosurg* [Internet]. 2014; 126: 93-95. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.clineuro.2014.08.016>
8. Bennett RL, Steinhaus KA, Uhrich SB, O'Sullivan CK, Resta RG, Lochner-Doyle D, et al. Recommendations for standardized human pedigree nomenclature. Pedigree standardization task force of the National Society of Genetic Counselors. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1995; 56(3): 745-752. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7887430/>
9. Q09013 · DMPK_HUMAN [Internet]. UniProt; [s. f.]. Disponible en: <https://www.uniprot.org/uniprotkb/Q09013/entry#function>
10. López-Martínez A, Soblechero-Martín P, De la Puente-Ovejero L, Nogales-Gadea G, Arechavala-Gomez V. An overview of alternative splicing defects implicated in myotonic dystrophy type I. *Genes* [Internet]. 2020; 11(9): 1109. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/genes11091109>
11. Bartels DA, González CA, Solís M, Monge SL. Cloruro y CLC-1: actores fundamentales de la fisiología muscular esquelética y su relación con la fisiopatología de la miotonía congénita. *Rev Méd UCR* [Internet]. 2021; 15(1): 6. Disponible en: <https://doi.org/10.15517/rmucr.v15i1.46717>
12. Moshirfar M, Webster CR, Seitz TS, Ronquillo YC, Hoopes PC. Ocular features and clinical approach to cataract and corneal refractive surgery in patients with myotonic dystrophy. *Clin Ophthalmol* [Internet]. 2022; 16: 2837-2842. Disponible en: <https://doi.org/10.2147/OPTH.S372633>
13. Mahadevan MS, Yadava RS, Mandal M. Cardiac pathology in myotonic dystrophy type 1. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2021; 22(21): 11874. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms222111874>
14. Winters SJ. Endocrine dysfunction in patients with myotonic dystrophy. *J Clin Endocrinol Metab* [Internet]. 2021; 106(10): 2819-2827. Disponible en: <https://doi.org/10.1210/clinem/dgab430>
15. Peterson JA, Cooper TA. Clinical and molecular insights into gastrointestinal dysfunction in myotonic dystrophy types 1 & 2. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2022; 23(23): 14779. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/ijms232314779>
16. Simoncini C, Spadoni G, Lai E, Santoni L, Angelini C, Ricci G, et al. Central nervous system involvement as outcome measure for clinical trials efficacy in myotonic dystrophy type 1. *Front Neurol* [Internet]. 2020; 11: 624. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fneur.2020.00624>
17. Liu J, Guo ZN, Yan XL, Yang Y, Huang S. Brain pathogenesis and potential therapeutic strategies in myotonic dystrophy type 1. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2021; 13: 755392. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2021.755392>
18. Zhang S, Shen L, Jiao B. Cognitive dysfunction in repeat expansion diseases: a review. *Front Aging Neurosci* [Internet]. 2022; 14: 841711. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fnagi.2022.841711>
19. Labayru G, Diez I, Sepulcre J, Fernández E, Zulaica M, Cortés JM, et al. Regional brain

- atrophy in gray and white matter is associated with cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1. *Neuroimage Clin* [Internet]. 2019; 24: 102078. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.102078>
20. Filli L, Schwegler S, Meyer C, Killeen T, Easthope CS, Broicher SD, et al. Characterizing cognitive-motor impairments in patients with myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* [Internet]. 2020; 30(6): 510-520. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2020.04.005>
 21. Leddy S, Cercignani M, Serra L, Bozzali M. Social cognition in type 1 myotonic dystrophy - a mini review. *Cortex* [Internet]. 2021; 142: 389-399. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2021.05.004>
 22. Labayru G, Camino B, Jimenez-Marin A, Garmendia J, Villanua J, Zulaica M, et al. White matter integrity changes and neurocognitive functioning in adult-late onset DM1: a follow-up DTI study. *Sci Rep* [Internet]. 2022; 12: 3988. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-022-07820-1>
 23. Worku DK. Concurrence of myotonic dystrophy and epilepsy: a case report. *J Med Case Rep* [Internet]. 2014; 8: 427. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-8-427>
 24. Soltanzadeh P. Myotonic dystrophies: a genetic overview. *Genes (Basel)* [Internet]. 2022; 13(2): 367. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/genes13020367>
 25. Peddareddygar LR, Grewal AS, Grewal RP. Focal seizures in a patient with myotonic disorder type 2 co-segregating with a chloride voltage-gated channel 1 gene mutation: a case report. *J Med Case Rep* [Internet]. 2016; 10: 167. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13256-016-0958-8>
 26. Chen TT, Klassen TL, Goldman AM, Marini C, Guerrini R, Noebels JL. Novel brain expression of CLC-1 chloride channels and enrichment of CLCN1 variants in epilepsy. *Neurology* [Internet]. 2013; 80(12): 1078-1085. Disponible en: <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828868e7>
 27. Licchetta L, Bisulli F, Naldi I, Mainieri G, Tinuper P. Limbic encephalitis with anti-GAD antibodies and Thomsen myotonia: a casual or causal association? *Epileptic Disord* [Internet]. 2014; 16(3): 362-365. Disponible en: <https://doi.org/10.1684/epd.2014.0668>