

Distrofia miotónica tipo I (Enfermedad de Steinert) y embarazo. Descripción de un caso clínico

Myotonic dystrophy type I (Steinert Disease) and pregnancy. A clinical case description

Jorge Hasbun H.¹, Jorge A. Bevilacqua^{2,3}, María Inés Luco M.¹ y Jorge Catalán M.¹

Type I myotonic dystrophy or Steinert's disease (DM1, OMIM 160900), is an autosomal dominant multisystem disease of variable expression caused by a (CTG)_n expansion mutation in the gene encoding for the myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) in 19q13. The disease is characterized by a phenomenon of anticipation, resulting in a more severe expression of the disease in successive generations, in correlation with the size of the triplet expansion. The congenital form of the disease, usually of maternal transmission, may cause polyhydramnios, foetal or neonatal death, or a severe neonatal floppy infant syndrome characterized by facial diplegia, dysphagia, respiratory distress syndrome and a variable degree of mental retardation in 60% of the cases. The aim of this report is to describe a DM1 affecting a 35 years old woman and her fetus of 28 weeks of gestation at the moment of diagnosis. We describe the evolution of the pregnancy and her neonate, we discuss the reciprocal influence between pregnancy and the disease, enhancing the antenatal and neonatal complications.

Key words: Myotonic dystrophy type I, Steinert's disease, congenital myotonic dystrophy, pregnancy.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2010; 48 (4): 264-268

Introducción

La distrofia miotónica de Steinert o tipo I (DM1, OMIM 160900), es una enfermedad multisistémica, autosómica dominante de penetrancia variable, causada por la expansión del triplete (CTG)_n, en el gen que codifica para la proteína quinasa de la distrofia miotónica (DMPK), en el cromosoma 19q13. La enfermedad se caracteriza por un fenómeno de anticipación, producto del

cual la penetrancia de la mutación es mayor en generaciones sucesivas. En la forma congénita de la enfermedad, de transmisión usualmente materna, se puede observar muerte fetal o neonatal, así como un síndrome hipotónico con diplejía facial, disfagia, distress respiratorio y una incidencia de retardo mental del 60%¹.

Tanto en las formas infantiles como del adulto, la DM1 se expresa como un trastorno multisistémico presentación variable caracterizado por mio-

Recibido:

Aceptado:

¹ Departamento de Obstetricia y Ginecología, Hospital Clínico Universidad de Chile.

² Departamento de Neurología y Neurocirugía, Hospital Clínico Universidad de Chile.

³ Programa de Anatomía y Biología del Desarrollo, Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

tonía (imposibilidad de relajar el músculo después de una contracción sostenida), facies miopática inexpresiva dado por diplejía facial, ptosis y atrofia de los músculos temporales; compromiso de los músculos faríngeo laríngeos (disfagia, voz nasal), alteración de la motilidad esofágica y dolor cólico abdominal periódico. Adicionalmente puede haber hiperglicemia e insulinoresistencia; cataratas (a veces como manifestación única), alopecia frontal, retardo mental, alteraciones de la conducción cardíaca, con mayor riesgo de arritmias y muerte súbita. En los varones es frecuente la infertilidad y en las mujeres portadoras se observan complicaciones obstétricas y perinatales en la madre y el neonato.

La distrofia miotónica es la enfermedad de herencia no ligada al sexo más común, con una prevalencia 1 en 8.000 de los nacimientos^{2,3} y probablemente subestimada porque hay formas subclínicas. Su patrón de herencia principal es de línea materna, pero no exclusivamente⁴. Se inicia más frecuentemente entre la tercera y cuarta décadas y afecta a ambos sexos. Se cree que su causa radica en un crossing-over desigual durante la profase I de la meiosis, con ganancia de material genético por una cromátida en la zona de mutación, aumentando así las repeticiones CTG⁵.

La secuencia de repetición del triple codón CTG en la población normal es de 5-30 veces y se necesitan 50 o más repeticiones para que ocurra la enfermedad, pudiendo amplificarse hasta 2.000 veces en individuos con DM1⁶.

En familias con DM1 hay una amplificación transgeneracional creciente del número de repeticiones, lo que explica el fenómeno de anticipación o inicio más precoz de la enfermedad y su mayor gravedad en generaciones sucesivas. Se describen cuatro formas clínicas de la enfermedad: leve, del adulto, de inicio en la infancia y DM1 congénita. Esta última forma, se caracteriza por su inicio precoz, compromiso de desarrollo psicomotor, mayor gravedad y peor sobrevida⁷⁻⁸. El objetivo del presente trabajo es describir un caso clínico de DM1 materna cursando un embarazo de 28 semanas y del recién nacido, con las complicaciones observadas, el manejo realizado y el resultado obtenido.

Caso clínico

Se trata de una paciente de 35 años con un antecedente impreciso de DM1 y mielitis transversa a los 15 años, secuestrada con paresia leve del cuádriceps derecho y con signos faciales de DM1. La paciente es multípara con antecedente de dos cesáreas con neonatos de 37 semanas, uno con restricción de crecimiento de 2.510 gr y el segundo, adecuado para su edad gestacional con 3.180 gr, ambos de evolución normal.

La paciente fue hospitalizada en la semana 28 de su gestación por dinámica uterina dolorosa y diagnóstico de amenaza de parto prematuro, por lo que se indicó tocólisis con nifedipino y maduración pulmonar fetal con betametasona. A su ingreso se confirma con ecografía un feto creciendo en percentil 71, con peso estimado en 1.250 gr, sin malformaciones aparentes y con polihidramnios severo (Índice de Líquido Amniótico = 33, normal = 5 a 20). El estudio citoquímico del líquido amniótico obtenido por amniocentesis permitió excluir una infección. Dado que la dinámica uterina es persistente se cambia el tocolítico a indometacina oral logrando cese de la contractilidad. Se mantuvo la tocolisis durante 72 hrs.

El control ecográfico en los tres días de tocólisis mostró la presencia un ductus arterioso normal y reducción del polihidramnios a un índice de 22. Dado el hallazgo en la madre de un soplo sistólico mitral se realiza un ecocardiograma transtorácico que muestra una función sistólica normal y un reflujo tricuspídeo leve, en contexto de estado hiperdinámico del embarazo. El cultivo vaginal demostró la presencia de *Ureaplasma spp*, que se trató con claritromicina 500 mg cada 12 hrs por 10 días. No se observaron modificaciones cervicales por lo que se dio alta sin tocólisis.

La paciente continuó en control ambulatorio en buenas condiciones generales para reingresar en la semana 36 de gestación a raíz de una caída al suelo sin pérdida de conciencia e iniciando contracciones dolorosas seguidas de rotura espontánea de membranas. La ecografía de ingreso mostró una detención del crecimiento fetal en el percentil 7, con peso estimado de 2214 gr, polihidramnios severo

con Índice de 27 y longitud cervical de 29 mm. Por sospecha de desprendimiento placentario se realiza cesárea de urgencia con un RN sexo femenino de 1.800 gr y 47 cm de talla, Apgar 5/5, con restricción del crecimiento, sin asfisia, pero con pobre esfuerzo respiratorio que requiere manejo precoz con intubación y soporte ventilatorio invasivo.

La evaluación materna por neurología confirma diagnóstico de enfermedad de Steinert y con alta probabilidad DMC en la hija. La madre evoluciona en buenas condiciones, con un puerperio fisiológico y alta a los cuatro días. El neonato evoluciona con un síndrome hipotónico severo, con dificultad respiratoria grave por falta de esfuerzo muscular, que requiere ventilación mecánica no invasiva en CPAP y trastorno severo de deglución tratada con alimentación por sonda nasoyeyunal y gastroclisis (Tablas 1 y 2). Posteriormente, presenta atelectasia masiva de pulmón derecho, que complica el manejo ventilatorio, requiriendo ventilación mecánica alternada invasiva y no invasiva.

Tabla 1. Distrofia miotónica congénita. Evolución modos de apoyo ventilatorio

Modo Ventilatorio	Edad	Días usados
VM alternada con CPAP	0 a 14 días	14 días
VM exclusiva	15 a 34 días	19 días
CPAP nasal exclusivo	35 a 53 días	18 días

VM : Ventilación Mecánica. CPAP : Presión positiva continua de vía aérea.

Tabla 2. Distrofia miotónica congénita. Evolución de los métodos de alimentación

Métodos	Edad	Días de uso
Sonda nasogástrica + Fleboclisis	0 a 3 días	3 días
Gastroclisis + ALPAR	4 a 20 días	17 días
Gastroclisis exclusiva	21 a 61 días	41 días
Gastroclisis + chupete	62 a 63 días	2 días
Sonda orogástrica + chupete	64 días adelante	9 día adelante

ALPAR: Alimentación Parenteral.

La evolución de los modos de apoyo ventilatorio y los métodos de alimentación con los tiempos de dependencia se observan en las Tablas 1 y 2, alcanzando su uso una duración de sesenta días.

Evaluada por neurología infantil y genetista se confirma diagnóstico, y se inicia manejo multidisciplinario con neonatólogo, fisiatra, oftalmólogo y kinesiólogo, con evolución parcialmente favorable logrando mejoría del trastorno de la deglución y de la coordinación respiración-deglución, logrando alimentación exclusiva con chupete y alta a los dos meses de vida.

Sin embargo, esta evolución se complicó con neumonía que requirió nueva hospitalización y tratamiento específico. Posteriormente evolucionó con mejoría completa y alta.

Discusión

En el embarazo la DM es un desafío diagnóstico por tres razones. En primer lugar porque en un 30% de los casos el diagnóstico de DM se realiza a consecuencia de un agravamiento de la distrofia por el embarazo; en segundo lugar por su asociación con riesgos obstétricos, y finalmente porque la tardanza diagnóstica significa mayor riesgo de complicaciones^{1,3,9}. La DM en el embarazo puede o no asociarse con exacerbaciones y con deterioro en el primer trimestre, pero es más grave en el tercer trimestre y mejora pronto después del parto. Sin embargo la DM influye significativamente sobre la evolución del embarazo, existiendo un riesgo de aborto de 12% en primer trimestre y embarazo ectópico de 4% (incidencia habitual 1%), por alteración primaria de la motilidad tubaria^{1,3}. En la segunda mitad del embarazo, hay mayor riesgo de metrorragia por placenta previa en 9% de las pacientes (incidencia en la población general 0,3-0,5%). El parto prematuro ocurre en 35% de los casos, siendo común cuando el feto está afectado de DM, pero un tercio de las madres tienen parto después de semana 35^{1,3,10}. Un 30% de los embarazos se presenta con polihidramnios y se relaciona directamente con enfermedad fetal (DMC). Aparece desde semana 24, pero es más frecuente el inicio entre semanas 31 a 35. Su ausencia no excluye en-

fermedad fetal porque lo desarrollan solo un tercio de los fetos con DMC^{6,7,10}.

En el caso presentado, la madre tenía signos de DM1 en el examen físico (expresión facial, cara elongada, depresión de la comisura labial, paladar ojival, etc.) y presentó amenaza de parto prematuro con polihidroamnios, por lo cuál el diagnóstico probable de DMC se planteó precozmente.

En términos generales las causas de polihidroamnios son numerosas, pero su asociación con restricción fetal como en el caso descrito es muy infrecuente ya que habitualmente se asocia con oligoamnios, y en este contexto la observación de restricción con polihidroamnios debe hacer sospechar un trastorno en la deglución fetal que lleva a la acumulación de líquido amniótico, el que a su vez es el factor desencadenante de la contractilidad uterina, del parto prematuro y de la rotura precoz de membranas. En el caso presentado, la acumulación de líquido amniótico fue atenuada con indometacina, anti prostaglandina que además de su efecto tocolítico bloquea la diuresis fetal, logrando un descenso del Índice de líquido amniótico de 33 a 22, con disminución evidente del tono uterino y de la dinámica. Sin embargo, su efecto sobre el ductus arterioso, así como otros efectos colaterales sobre el feto, limitan su uso a menos de cinco días.

En pacientes con DM, las etapas del parto pueden alterarse por anomalías de la contractilidad uterina y de la musculatura materna. En estos casos se ha descrito un 30% de cesáreas, la mayoría como urgencias, y se ha observado mayor adherencia placentaria, explicada por desarrollo insuficiente de la decidua materna^{1,3}. Así mismo hay mayor tasa de hemorragia postparto por inercia uterina que en la población general, con buena respuesta a oxitocina y medidas estándar¹. Las madres con DM tienen un riesgo mayor (13%) de infección urinaria complicada (pielonefritis aguda y sepsis)^{1,3}. La gran mayoría de las pacientes no presenta empeoramiento de su sintomatología durante el embarazo y una minoría presenta crisis miotónicas, como ocurrió en el caso presentado, lo que se ha relacionado directamente a la ganancia de peso durante el embarazo¹¹. En el parto está in-

dicada la anestesia regional¹² por el riesgo de crisis miotónica o depresión respiratoria con anestésicos despolarizantes y barbitúricos.

El niño con DMC, además de su propia enfermedad tiene agregada la influencia del medio intrauterino y de las conductas obstétricas que pueden ser determinantes en la adaptación neonatal. En el caso presentado, el síndrome congénito consistía en hipotonía grave, debilidad, dificultad respiratoria, de la succión y deglución; talipes y artrogriposis. La evaluación neonatal inmediatamente postparto confirmó ausencia de reflejos de deglución, y succión, y un limitado esfuerzo respiratorio que complicaron su evolución, con requerimiento de ventilación invasiva y apoyo para la alimentación por dos meses. De acuerdo a lo descrito en la literatura, en la DMC hay un período de latencia en lograr la funcionalidad respiratoria y digestiva adecuadas para la sobrevivencia del neonato. En la DM1, la tasa de mortalidad perinatal aumenta por mayor incidencia de mortinatos -15%^{1,2}.

En mujeres con DM el consejo pregestacional debe advertir los mayores riesgos materno-fetales, porque el fenómeno de anticipación puede elevar a 100% la probabilidad de DMC si existe un hijo enfermo en un embarazo previo.

El análisis molecular para el diagnóstico genético consiste en el recuento de secuencias repetidas del nucleótido mediante técnica Southern-blot y es importante en individuos adultos con dudas diagnósticas y con familiares afectados y requirentes de consejo genético pregestacional. El diagnóstico antenatal es necesario para un manejo obstétrico adecuado y la programación del nacimiento en un centro hospitalario de nivel terciario ya que se requiere evaluación multidisciplinaria de la madre, el embarazo y su producto (Ej. Obstetra, neurólogo, neuropediatra, genetista, etc).

En conclusión, las mujeres embarazadas portadoras de DM y sus hijos enfrentan mayores riesgos obstétricos y perinatales. Como no hay un tratamiento específico de la enfermedad, las claves para un parto exitoso son la pesquisa oportuna de las complicaciones y un manejo perinatal adecuado.

Resumen

La distrofia miotónica de Steinert o tipo I (DM1, OMIM 160900), es una enfermedad multisistémica, autosómica dominante de penetrancia variable, causada por la expansión del triplete (CTG)_n, en el gen que codifica para la proteína kinasa de la distrofia miotónica (DMPK) en el cromosoma 19q13. La enfermedad se caracteriza por un fenómeno de anticipación, producto del cual su expresión es mayor en generaciones sucesivas y correlaciona con la talla de la expansión. La forma congénita de la enfermedad, habitualmente de transmisión materna puede producir polihidramnios, muerte fetal o neonatal o un síndrome hipotónico neonatal severo con diplegia facial, disfagia, distress respiratorio y retardo mental de grado variable en un 60% de los casos. El presente reporte tiene por objeto comunicar un caso de DM1 en una mujer de 35 años y en su feto de 28 semanas de gestación al momento del diagnóstico. Describimos la evolución del embarazo y del neonato, se discute la influencia recíproca entre la enfermedad y el embarazo, con énfasis en las complicaciones antenatales y neonatales.

Palabras clave: Distrofia Miotónica tipo I, Enfermedad de Steinert, distrofia miotónica congénita, embarazo.

Referencias

- Rudnik-Schöneborn S, Nicholson GA, Morgan G, Röhrig D, Zerres K. Different Patterns of Obstetric Complications in Myotonic Dystrophy in Relation to the Disease Status of the Fetus. *American Journal of Medical Genetics* 1998; 80: 314-21.
- Sayed AT, Moran PA. Myotonic dystrophy in pregnancy 'a salutary tale'. *J Obstet Gynaecol* 2006; 26 (3): 258-60.
- Rudnik-Schöneborn S, Zerres K. Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2004; 114: 44-53.
- Zeesman S, Carson N, Whelan DT. Paternal Transmission of the Congenital Form of Myotonic Dystrophy Type I: A New Case and Review of the Literature. *American Journal of Medical Genetics* 2002; 107: 222-6.
- Dubel JR, Dunne CJ, Fu Y-H. Anticipation in myotonic dystrophy: II. Complex relationships between clinical findings and structure of the CTG repeat. *Neurology* 1992; 42: 1877-83.
- Martorell L, Cobo AM, Baiget M, Naud' M, Poza, Parra J. Prenatal diagnosis in myotonic dystrophy type 1. Thirteen years of experience: implications for reproductive counseling in DM1 families. *Prenatal Diagnosis* 2007; 27: 68-72.
- Zaki M, Boyd PA, Impey L, Roberts A, Chamberlain P. Congenital myotonic dystrophy: prenatal ultrasound findings and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007; 29: 284-8.
- Rittler M, Feld V, Montagno M. Distrofia miotónica congénita. *Rev Hosp Mat Inf Ramón Sardá* 1997; XVI, N° 1.
- Argov Z, de Visser M. What we do not know about pregnancy in hereditary neuromuscular disorders. *Neuromuscular Disorders* 2009; 19 (10): 675-9.
- Upadhyay K, Thomson A, Luckas MJM. Congenital Myotonic Dystrophy. A case report. *Fetal Diagn Ther* 2005; 20: 512-4.
- Benito-León J, Aguilar-Galán EV. Recurrent myotonic crisis in a pregnant woman with myotonic dystrophy. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology* 2001; 95: 18.
- Boyle R. Antenatal and Preoperative Genetic and Clinical Assessment in Myotonic Dystrophy. *Anaesthesia Intensive Care* 1999; 27: 301-6.

Correspondencia:

Jorge Hasbun Hernández.

Jorge VI 218, Las Condes.

Teléfono: 2029822.

E-mail: ecosonica@gmail.com.