

Caso clínico

Enfermedad de Steinert congénita, la forma más grave de distrofia miotónica tipo 1

C. SÁNCHEZ-VILLARES LORENZO, P. DOMÍNGUEZ, M. MATEOS, A. HERNÁNDEZ FABIÁN

Servicio de Pediatría. Complejo Asistencial de Salamanca.

RESUMEN

Introducción. La enfermedad de Steinert congénita es la forma más grave de distrofia miotónica tipo 1, caracterizada fundamentalmente por hipotonía muscular y dificultades para la alimentación. Se hereda de forma autosómica dominante y presenta el fenómeno de anticipación, siendo la penetrancia mayor en generaciones sucesivas y, por tanto, formas más graves. Presentamos un caso de una forma congénita de enfermedad de Steinert en el contexto de familia afecta.

Caso clínico. Embarazo controlado con diagnóstico fetal de enfermedad de Steinert (+ 110 copias CTG). Cesárea electiva a las 38 semanas. Apgar 3/7/8. La madre y hermana de 2 años, enfermedad de Steinert. En la exploración destaca hipotonía y debilidad muscular generalizada, con movimientos escasos y facies hipomímica. Reflejo de succión débil e hiporreflexia osteotendinosa. Precisa ventilación mecánica invasiva durante 21 días, posteriormente ventilación no invasiva nocturna hasta los 3 meses de vida. Precisa sonda orogástrica para la alimentación durante el primer mes, después progresivamente tolerancia oral con buena coordinación succión-deglución-respiración y adecuada ganancia ponderoestatural. Actualmente con 6 meses y medio, presenta retraso del desarrollo neuromadurativo global, persistiendo la hipotonía generalizada. En seguimiento multidisciplinar por especialistas, centro de atención temprana y pediatra de Atención Primaria.

Conclusiones. La gravedad de la forma neonatal de la enfermedad de Steinert requiere un seguimiento por el

pediatra de Atención Primaria y equipo multidisciplinar para detectar posibles complicaciones que pueden llevar incluso a la muerte temprana.

Actualmente el consejo genético es esencial para la planificación familiar y poder evitar la transmisión de la enfermedad a generaciones sucesivas. Por un lado, se puede realizar estudio genético de los embriones de manera preimplantacional para posteriormente transferirlos de manera selectiva sin la mutación, mediante técnicas de fecundación *in vitro*. Por otro lado, también es posible el estudio genético fetal mediante biopsia corial en el primer trimestre de la gestación, como en el caso presentado, pudiéndose realizar interrupción voluntaria del embarazo.

Palabras clave: Enfermedad de Steinert; Distrofia miotónica tipo 1 congénita.

ABSTRACT

Introduction. Congenital Steinert's disease is the most serious form of type 1 myotonic dystrophy, characterized mainly by muscle hypotonia and feeding difficulties. It is inherited autosomically dominant and presents the phenomenon of anticipation, being the major penetrance in successive generations and therefore, more serious forms. We present a case of a congenital form of Steinert's disease in the affected family context.

Clinical case. Pregnancy controlled with fetal diagnosis of Steinert's disease (+ 110 CTG copies). Cesarean elec-

Correspondencia: Claudia Sánchez-Villares Lorenzo. Calle Cepeda número 9, 4º A. Salamanca.

Correo electrónico: csanchezvillares@saludcastillayleon.es

Presentado en el XXXI Congreso SEPEAP 2017. Santander, 19-21 Octubre de 2017.

© 2017 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León

Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

tive at 38 weeks. Apgar 3/7/8. The mother and sister of 2 years old have also Steinert's disease. Exploration highlights hypotonia and generalized muscle weakness, with scarce movements and hypomimic facies; weak suction reflexion and osteotendinous hyporreflexia. It requires invasive mechanical ventilation for 21 days, later non-invasive night ventilation up to 3 months of life. It needs an orogastric tube for feeding during the first month, then progressively oral tolerance with good coordination, suction-swallowing-breathing and adequate ponderoestatural gain. Currently, with 6 months of life, she presents a delay in global neuromaturative development, persisting generalized hypotonia. In multidisciplinary follow-up by specialists, early care center and primary care pediatrician.

Conclusions. The severity of the congenital form of Steinert's disease requires follow-up by the primary care pediatrician and multidisciplinary team to detect possible complications that can lead to even early death.

Currently genetic counseling is essential for family planning and to prevent the transmission of the disease to successive generations. On the one hand, it is possible to carry out a genetic study of the embryos in a pre-implantation manner and then transfer them selectively without the mutation, by in vitro fertilization techniques. On the other hand, fetal genetic study by corial biopsy in the first trimester of pregnancy is also possible, as in the case presented, being able to voluntary interruption of pregnancy.

Key words: Steinert's disease; Congenital type 1 myotonic dystrophy.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Steinert congénita es la forma más grave de distrofia miotónica, caracterizada fundamentalmente por hipotonía muscular y dificultades para la alimentación. Se hereda de forma autosómico dominante y además se produce el fenómeno de anticipación, siendo la penetrancia mayor en generaciones sucesivas y, por tanto, formas más graves⁽¹⁻²⁾. Presentamos un caso de una forma congénita de enfermedad de Steinert en el contexto de familia afectada.

CASO CLÍNICO

Presentamos un caso de una recién nacida con antecedentes de embarazo controlado, en el que se realizó diagnóstico fetal de enfermedad de Steinert (+ 110 copias) mediante biopsia corial en la semana 13 de gestación. Los padres



Figura 1. Facies hipomímica con micro-retrognatia, boca abierta con labio superior en V invertida. Hipotonía de eje. Escasa movilidad espontánea.

no aceptaron la proposición de interrupción voluntaria de embarazo, por lo que se continuó con la gestación.

Entre los antecedentes familiares destaca la hermana de 2 años con enfermedad de Steinert forma congénita (extensión completa en estado heterocigoto, alelo del gen DMPK con más de 50 copias CTG). La madre también diagnosticada de enfermedad de Steinert e intervenida de cataratas a los 19 años. También el abuelo materno ha sido intervenido de cataratas a los 50 años, aunque no está estudiado. Tras el diagnóstico de la primera descendiente, se ofreció consejo genético para evitar la transmisión de la enfermedad en futuras gestaciones.

Se realizó cesárea electiva, a las 38 semanas de edad gestacional. La paciente, con Apgar 3/7/8, precisa reanimación en paritorio e intubación en las primeras 24 horas por insuficiencia respiratoria grave.

En la exploración física de la recién nacida destacan flexión de muñeca izquierda reductible y pie talo-valgo derecho con limitación extensión tobillo. Facies hipomímica con micro-retrognatia, boca abierta con labio superior en V invertida. Pabellones auriculares grandes con antihélix prominente (Fig. 1). Hipotonía y debilidad muscular generalizada con movimientos espontáneos presentes pero escasos. Hipotonía axial severa sin control del tono. Soplo sistólico II/VI. Succión muy débil. Hiporreflexia osteotendinosa. Caderas muy laxas.

Evolución

En las primeras 24 horas precisó intubación y ventilación mecánica invasiva por insuficiencia respiratoria grave que se mantuvo hasta los 21 días de vida. Posteriormente y

durante 3 meses necesitó ventilación no invasiva nocturna, modalidad BIPAP.

Presenta además insuficiencia tricuspídea moderada sin repercusión hemodinámica en seguimiento por cardiología Infantil.

Durante el primer mes de vida debido a la escasa succión, alimentación por sonda orogástrica, inicialmente a débito continuo, posteriormente fraccionada. Al mes inicio de tolerancia oral con buena coordinación succión-deglución respiración. Posteriormente alimentación oral sin signos de dificultad respiratoria y con buena ganancia ponderoestatural.

Neurológicamente con 6 meses y medio presenta retraso del desarrollo neuromadurativo global con contacto pobre de la mirada, hipotonía generalizada, con asimetría del tono muscular, siendo mayor en extremidad superior izquierda. Movimientos más fluidos pero escasos, sin sostén cefálico completo, sedestación con signo de navaja positivo, con postura en abducción de miembros inferiores. En la ecografía cerebral se observa atrofia-dilatación ventricular de predominio en ventrículo lateral izquierdo, lo que implica un riesgo de desarrollo hemiparético-espástico.

Desde el alta hospitalaria, está en seguimiento multidisciplinar por neurología, neonatología, cardiología y neumología además de tratamiento de estimulación en centro de atención temprana y rehabilitación física. Se realizan controles habituales por pediatra de Atención Primaria y pendiente de valoración por oftalmología para detectar precozmente trastornos visuales.

DISCUSIÓN

La distrofia miotónica tipo 1 o enfermedad de Steinert es una enfermedad mutisistémica genética de herencia autosómica dominante y expresión variable. Se produce expansión de tripletes de nucleótidos CTG (citosina-tiamina-guanina), por mutación en el gen DMPK localizado en el cromosoma 19. En los individuos normales, el número de tripletes oscila entre 5 y 37. Las formas tardías parciales presentan entre 50 y 100 repeticiones. Los afectados de la forma congénita tienen hasta 2.500. En nuestro caso tiene 110 repeticiones⁽¹⁻³⁾. Se ha relacionado el número de repeticiones del triplete con el grado de afectación de la enfermedad, ya que a más repeticiones la afectación suele ser mayor y más temprana, sin embargo, no se ha establecido con evidencia esta asociación genotipo/fenotipo⁽³⁾.

La herencia es autosómica dominante y se produce fenómeno de anticipación, siendo la penetrancia de la mutación mayor en generaciones sucesivas y por tanto formas más

graves. De esta manera, la forma congénita de la enfermedad, como en nuestro caso, es la forma más grave de la enfermedad. En el 90% de los casos la transmisión es materna como en la paciente presentada^(1,4). La distrofia miotónica congénita tienen una incidencia estimada a nivel mundial de 3-15:100.000 nacidos vivos⁽⁵⁾.

La forma congénita se manifiesta de manera prenatal con disminución de los movimientos fetales y polihidramnios por trastornos de la deglución. Es frecuente la hipoxia neonatal y al nacimiento presentan hipotonía generalizada, escasa movilidad espontánea, alteración de la succión-deglución y facies sugestiva poco expresiva, alargada, labio superior en V invertida con paladar ojival. También pueden presentar otras señales secundarias a la escasa movilidad y la hipotonía como hernia inguinal, criptorquidia, pie equinovaro o artrogriposis; esta última ocurría en la paciente descrita. La hipotonía generalizada, respiratoria y facial provoca problemas de insuficiencia respiratoria precisando hasta en el 80% asistencia respiratoria con ventilación mecánica durante un tiempo variable. Cuando la duración de la ventilación mecánica es invasiva menor a 30 días, como en nuestra paciente que fue de 21 días, se asocia a menor morbimortalidad. Pueden presentar también debido a la hipotonía dificultades para la alimentación al nacimiento, precisando sondas oro o nasogástricas durante los primeros días de vida.

Las complicaciones durante la infancia son fundamentalmente retraso del desarrollo neuromadurativo, retraso del crecimiento ponderoestatural, dificultades en la alimentación y estreñimiento crónico⁽⁶⁾. La discapacidad intelectual está presente en el 50-60% y la causa aún no está bien determinada, pero la atrofia cerebral y la dilatación ventricular a menudo son evidentes en el momento del nacimiento, tal y como presenta el caso descrito. Además se puede observar un trastorno del espectro autista, trastornos comunes de humor, problemas de atención y habilidades visuales y espaciales anormales⁽⁴⁾. La atrofia muscular es progresiva y el fenómeno miotónico no suele aparecer antes de los 3-4 años de vida. Además se asocia a cataratas, hipogammaglobulinemia, resistencia a la insulina, dislipemias, alopecia y alteraciones en la conducción cardíaca⁽¹⁻³⁾. Con el fin de identificar precozmente las complicaciones asociados es adecuado realizar seguimiento neurológico estrecho, controles cardiológicos y oftalmológicos de forma anual, controles endocrinos con analíticas periódicas, incluyendo niveles de inmunoglobulinas⁽²⁾.

La mortalidad es alta, hasta el 50% en los gravemente afectados, principalmente por insuficiencia respiratoria^(1,3) o por causa cardíaca (muerte súbita por alteraciones de la

conducción o taquiarritmias). La esperanza de vida en las formas congénitas es de 45 años, excluyendo las muertes en periodo neonatal⁽⁴⁾.

Aún no existe tratamiento curativo de la enfermedad, por tanto, el consejo genético es esencial para la planificación familiar. Se puede realizar estudio genético de los embriones de manera preimplantacional para posteriormente transferirlos de manera selectiva sin la mutación, mediante técnicas de fecundación *in vitro*. Además, también es posible el estudio genético fetal mediante biopsia corial en el primer trimestre de la gestación, como en el caso presentado, pudiéndose realizar interrupción voluntaria del embarazo, evitando de ambas formas la transmisión de la enfermedad a generaciones sucesivas⁽⁵⁾.

CONCLUSIONES

La gravedad de la forma congénita de distrofia miotónica de Steinert requiere un seguimiento estrecho por el pediatra de Atención Primaria y un equipo multidisciplinar para detectar las posibles complicaciones descritas que empeoran la calidad de vida de los pacientes y sus familias, pudiendo llegar incluso a la muerte, especialmente durante el primer año de vida.

Actualmente el consejo genético es esencial para la planificación familiar y poder evitar la transmisión de la enfermedad a generaciones sucesivas. Por un lado, se puede realizar estudio genético de los embriones de manera preimplantacional para posteriormente transferirlos de manera

selectiva sin la mutación, mediante técnicas de fecundación *in vitro*. Por otro lado, también es posible el estudio genético fetal mediante biopsia corial en el primer trimestre de la gestación, como en el caso presentado, pudiéndose realizar interrupción voluntaria del embarazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Domingues S, Alves C, Machado A et al. Congenital myotonic dystrophy in a Neonatal Intensive Care Unit: case serie. Arch Argent Pediatr. 2014; 112: e18-22.
2. Armendáriz-Cuevas Y, López-Pisón J, Calvo-Martín MT, Rebaige Moisés V, Peña-Segura JL. Myotonic dystrophy. 18 years experience in a neuropaediatric clinics. An Pediatr (Barc). 2010; 72: 133-8.
3. Darras BT, Chad DA. Myotonic dystrophy: etiology, clinical features, and diagnosis. Upto Date 2017. Disponible en: www.uptodate.com [Consulta: 2 de septiembre 2017].
4. Bird TD. Myotonic dystrophy type 1. Gene Reviews 2011. Disponible en: www.geneclinics.org [Consulta: 04 de noviembre de 2017].
5. Turner C, Hilton-Jones D, Lochmuller H, Hanna MG. MRC Centre for Neuromuscular Diseases 1st (1st december 2010), and 2nd (2nd May 2012) myotonic dystrophy workshops, London, UK and the myotonic dystrophy standards of care and national registry meeting, Newcastle, UK July 2011, Neuromuscul Disord 2013. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2013.07.006>
6. Aviña Fierro JA, Hernández Aviña DA. Síndrome de Steinert neonatal: distrofia miotónica tipo 1 congénita. Arch Pediatr Urug. 2009; 80: 33-6.