

ALTERACIONES EN LA MORFOGÉNESIS COMO EXPRESIÓN CLÍNICA DE DISTROFIA MIOTÓNICA CONGÉNITA

Autores: Deysi Licourt Otero ¹, Anitery Travieso Téllez ¹, Melissa Toledo Licourt ²

¹ Especialistas de 1er y 2do grado en Genética Clínica. Departamento de Genética Médica. Universidad de Ciencias Médicas. Pinar del Río, Cuba. e-mail deysilicourtotero@gmail.com

² Estudiante de 5to año de medicina, Facultad de Ciencias Médicas Ernesto "Che" Guevara de la Serna, Universidad de Ciencias Médicas. Pinar del Río, Cuba. e-mail melissatoledolicourt@gmail.com

Resumen

Introducción: La distrofia miotónica congénita es la forma clínica de la enfermedad de Steinert que produce la expresión fenotípica más grave, la misma condiciona una alteración en la morfogénesis relacionada con la hipomotilidad fetal de carácter intrínseco se conoce como secuencia de acinesia-hipocinesia fetal. **Objetivo:** Describir una serie de casos con alteraciones en la morfogénesis como expresión clínica de distrofia miotónica congénita.

Materiales y métodos: La serie estaba conformada por 4 pacientes con diagnóstico de la enfermedad en la provincia de Pinar del Río, Cuba. El estudio se realizó entre: enero de 2015-diciembre de 2019. Se revisaron las características clínicas, epidemiológicas y genéticas de la entidad. Se analizaron los antecedentes prenatales-perinatales de cada caso, las manifestaciones fenotípicas, los antecedentes familiares y el cálculo de la prevalencia.

Resultados y discusión: En el 100 % de los casos se presentó parto pretérmino con depresión neonatal severa e hipotonía. Entre los antecedentes prenatales se describió la disminución de los movimientos fetales y el polihidramnios en el 75 y 50 % de los casos, respectivamente. La totalidad de los pacientes fueron descendientes de madres afectadas. Las principales complicaciones que condujeron a morbilidad y mortalidad en el 100 % de los casos fueron las relacionadas con el sistema respiratorio, trastornos hidroelectrolíticos y las infecciones asociadas. **Conclusiones:** Entender las alteraciones que se producen en la

morfogénesis es esencial para el asesoramiento genético en las familias afectadas en función del diagnóstico precoz, el pronóstico, el manejo y seguimiento clínico.

Introducción

Los defectos congénitos, en sentido general, ocurren durante la morfogénesis en el período embrionario, desde la tercera hasta la octava semana, con prolongación hasta la semana doce del desarrollo, ya que hay estructuras como el cerebro, los dientes, los genitales, los órganos de la audición, de la visión y los pliegues de flexión de las manos y pies, que se extienden más allá de las ocho semanas. Existen al menos, cuatro tipos de problemas o patogénesis que afectan la morfogénesis y genera los defectos congénitos. Estos son: la malformación, disrupción, displasia y la deformidad. En este último término se incluyen los signos clínicos que durante la etapa prenatal pueden observarse en fetos afectados con Distrofia Miotónica de Steinert. ⁽¹⁻³⁾

Las deformidades en su mayoría involucran el sistema musculoesquelético y son originadas por la acción de fuerzas inusuales sobre el moldeado intrauterino y por su patogenia pueden ser defectos de origen: extrínseco o intrínseco, estos últimos ocurren cuando existe un defecto primario neuromuscular que limita los movimientos fetales, como sucede en la Distrofia Miotónica de Steinert, en su forma congénita. ⁽²⁾

La distrofia miotónica tipo 1(DM1), enfermedad de Steinert o Distrofia Miotónica de Steinert (DMS) es una enfermedad autosómica dominante producida por la expansión de tripletes CTG en la región no codificante del gen DMPK (proteincinasa de la distrofia miotónica), localizada en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.3). Por tanto, el riesgo que tiene cada hijo de un paciente de heredar la mutación es de 50 %. La penetrancia (fenómeno biológico, cuyo término se emplea para referirse a la expresión fenotípica de un gen mutado) es muy alta, cercana a 100 % a los 50 años de edad, cuando se consideran todas las manifestaciones clínicas de la enfermedad. ⁽¹⁾

La gravedad del fenotipo del hijo dependerá del tamaño del fragmento CTG que herede. Al ser inestable la transmisión de este fragmento, con tendencia a incrementar el número de tripletes CTG que pasan a la descendencia, los hijos que hereden la mutación suelen presentar formas más graves que sus padres, fenómeno conocido como anticipación clínica. ⁽²⁾

La distrofia miotónica congénita (DMC) es la forma más grave de DMS y tiene una incidencia estimada a nivel mundial de 3-15:100 000 nacidos vivos. La transmisión es, en más de 90 % de los casos, de origen materno por probable inestabilidad meiótica aumentada durante la ovogénesis, en relación con la espermatogénesis. ⁽³⁾

La forma congénita, se reconoce por presentar las características de una secuencia de acinesia-hipocinesia fetal (SAF). Predominan los signos dismórficos faciales y de extremidades, a ello se suma la hipotonía neonatal e insuficiencia respiratoria aguda, con baja expectativa de supervivencia. Se presenta retraso en el desarrollo psicomotor tanto de la habilidad motora gruesa como en la fina. La discapacidad intelectual, severa o profunda, está siempre presente en los casos de (DMS) que se inician clínicamente al nacer. Durante el embarazo es característico: la disminución de los movimientos fetales, polihidramnios y presentación en pelviano, por lo que la mayoría de los partos se llevan a cabo por cesárea. La tasa de mortalidad fetal y perinatal asciende a 28 % y la esperanza de vida en esta forma no supera los 30 años de edad. La principal causa de muerte es la insuficiencia respiratoria grave.^(3, 4)

A continuación, se describen 4 casos, con alteraciones en la morfogénesis como expresión clínica de distrofia miotónica congénita, que constituye el objetivo de este trabajo.

Materiales y métodos: La serie estaba conformada por 4 pacientes con diagnóstico de la enfermedad en la provincia de Pinar del Río, Cuba. El estudio se realizó entre: enero de 2015-diciembre de 2019. Se revisaron las características clínicas, epidemiológicas, genéticas y las alteraciones de la morfogénesis que se producen. Se analizaron los antecedentes prenatales-perinatales de cada caso, las manifestaciones fenotípicas y los antecedentes familiares.

Resultados y discusión

Presentación de los casos

Los 4 pacientes, que conforman la serie presentada, tenían depresión neonatal severa, hipotonía, todos tenían antecedentes familiares por línea materna. La prevalencia fue de $12,6 \times 100\ 000$ nacidos vivos (tabla 1).

Tabla 1 - Descripción de los casos con expresión clínica de distrofia miotónica congénita

Casos				
Variables	1	2	3	4
Sexo	F	M	M	F
Edad gestacional (semanas)	35	31	33	32
Parto/presentación	Cesárea/pelviano	Eutócico/cefálico	Cesárea/pelviano	Cesárea/pelviano
Peso al nacer (gramos)	2 450	1 800	2 500	2 000
Apgar	2-5-6	2-3-6	3-3-3	2-4-6

Antecedentes prenatales				
Infecciones/trastornos maternos en la gestación	ITU	ITU/anemia, depresión	-	-
Amenaza de aborto	+	+	+	-
Polihidramnios	+	-	-	-
Movimientos fetales disminuidos ref.	++	+	¿?	-
Otros hallazgos ultrasonográficos	-	Ventriculomegalia ligera	Ventriculomegalia ligera, miembros inferiores en extensión aquinesia fetal	-
Fenotipo posnatal				
Hipotonía generalizada	+	+	+	+
Dismorfias faciales	+	+	+	+
Paladar ojival/encías gruesas	+/+	+	+	+/+
Deformidades en extremidades	-	+	+	+
Antecedentes familiares				
Madre	+	+	+	+
Otros miembros de la familia	+	+	+	+
Evolución				
Soporte ventilatorio	+	+	+	+
Complicaciones	R,GI HE, RDPM, IN	R, HE, D, N,IN, RDPM	R,HE, C, D, IN	R,HE, HP, IN, RDPM

Muerte (días)	-	150	16	-
---------------	---	-----	----	---

Prevalencia: $12,6 \times 100\ 000$ nacidos vivos

M: masculino; F: femenino; ITU: infección del tracto urinario; R: respiratorio; GI: gastrointestinal; HE: trastornos hidroelectrolíticos; RDPM: retardo del desarrollo psicomotor; IN: infecciones; D: diafragmático; N: neumomediastino; C: cardiovascular; HP: hemorragia pulmonar

Discusión

La enfermedad de Steinert congénita es la forma más grave de distrofia miotónica, caracterizada fundamentalmente por hipotonía muscular y dificultades para la alimentación. ⁽⁵⁾

La hipomotilidad fetal de carácter intrínseco se conoce como secuencia de acinesia-hipocinesia fetal (SAF), siendo una de las etiologías la debida a procesos neuromusculares de inicio intraútero. Los casos del presente reporte comparten las consecuencias que en forma de «cascada» derivan de la acinesia/hipocinesia fetal, como: anomalías de la presentación fetal y del parto, restricción del crecimiento, anomalías esqueléticas como la artrogriposis, dismorfias craneofaciales, trastornos respiratorios por afectación pulmonar, criptorquidia, cordón umbilical corto, trastornos del líquido amniótico. ⁽⁵⁾ A continuación se amplía la descripción de los defectos congénitos.

En los casos con distrofia miotónica congénita es muy frecuente el parto distócico. Lo anterior es debido a la asociación de presentación en pelviano, transverso (por la hipomovilidad fetal) a lo cual se suma que las madres de estos niños también padecen la enfermedad, en estas hay mayor afectación de la musculatura uterina que produce contracciones de menor intensidad de lo habitual y que pudiera conducir a hemorragias después del parto. Todas estas condicionantes también constituyen causas de los partos distócicos (cesárea). ^(5,6,7) Lo anterior coincide con los casos presentados en este trabajo puesto que describe la mayor frecuencia de cesárea.

Es habitual encontrar bajas puntuaciones de Apgar en estos recién nacidos, por debajo de 9 puntos al nacer y a los 5 minutos, lo cual coincide en todos los casos de la presente serie de casos, que tienen menor vitalidad dada la afectación muscular de base, de manera general en ellos se presenta menor puntuación del tono, reflejos, así como de los movimientos respiratorios y por tanto, del color. La asfixia perinatal puede ser la causa que origina la ventriculomegalia como hallazgo más habitual. En la mitad de los casos de la presente investigación se registra este signo, que también fue observado desde la etapa prenatal. ^(6,7)

En esta serie de casos, la hipomovilidad fetal fue referida en el 75 % de los casos, de estos solo en el 50 % hubo polihidramnios y en el 100 % se desencadenó un parto pretérmino. El polihidramnios parece ser una de las causas responsables de la relativa frecuencia de partos

prematurados en la DMC. ^(6,7) Los aspectos dismorfológicos de la DMC se basan en un mecanismo fisiopatológico de inmovilidad/hipomovilidad fetal.^(6,7,8,9) La falta de movimientos origina la presencia de contracturas articulares múltiples (artrogriposis) y deformidades esqueléticas principalmente pie equino varo, tal y como se presentó en 75 % de los casos de esta serie. Asimismo y secundario a la falta de la succión, deglución y masticación, se presentan las dismorfias craneofaciales como la retrognatia, facies sugestiva poco expresiva y alargada, paladar ojival, labio superior en forma de V invertida. Todos los elementos anteriores estaban presentes en todos los casos de este estudio.^(6,10)

La enfermedad se hereda de forma autosómico dominante y se produce el fenómeno de anticipación, y la penetrancia es mayor en generaciones sucesivas y, por tanto, formas más graves.^(11,12) En el presente estudio la entidad se comportó igual a lo reportado según esta forma de herencia. La enfermedad, tiene una expresividad variable debida a la expansión inestable del triplete CTG en gen DMPK. Los afectados de la forma congénita tienen hasta 2500 repeticiones. 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; también se ha descrito la relación de mayor severidad fenotípica cuando la transmisión es por vía materna.^(11,12,13) En el 100 % de los casos que se presentan la transmisión es materna.

Las complicaciones más notificadas son las alteraciones respiratorias. La hipotonía generalizada, las alteraciones faciales provocan problemas de insuficiencia respiratoria. La afección muscular de la DMC, provoca una serie de alteraciones en el mecanismo de la respiración (ausencia de movimientos torácicos por afectación de los músculos intercostales y diafragmáticos, inmadurez pulmonar en los prematuros, hipoplasia pulmonar). La hipoplasia pulmonar es un factor pronóstico fundamental, que está presente en aquellos casos que hayan desarrollado en toda su expresión el espectro de la SAF.^(6,7,9) Las principales complicaciones que condujeron a morbilidad y mortalidad en el 100 % de los casos del presente estudio fueron las relacionadas con el sistema respiratorio, trastornos hidroelectrolíticos y las infecciones asociadas.

En el último informe periódico de Orphanet, se publica una prevalencia de la distrofia miotónica de Steinert de 6,7 a 12,5 \times 100 000,⁽¹⁴⁾ Los datos publicados en este documento son estimaciones mundiales, o estimaciones europeas, son datos recopilados en bruto o extrapolaciones de estos a nivel mundial o europeo cuando no se sospecha un efecto fundador como causa de una enfermedad.⁽¹⁴⁾ En el mundo, se reporta una incidencia de 3-15:100.000

nacidos vivos.⁽⁵⁾ En Pinar del Río se registra en la DMC una prevalencia de $12,6 \times 100\ 000$ nacidos vivos.

La alteración en la morfogénesis, constituye un acontecimiento relacionado con la secuencia de hipoquinesia fetal dada por la afectación neuromuscular intraútero.

La gravedad de la forma congénita de distrofia miotónica de Steinert requiere un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinar. Entender las alteraciones que se producen en la morfogénesis es esencial para el asesoramiento genético en función del diagnóstico precoz, el pronóstico, el manejo y seguimiento clínico.

Referencias bibliográficas

1. Gutiérrez Gutiérrez G, Díaz Manera J, Almendrote M, Azriel S, Eulalio Bárcena J, Cabezudo García P, *et al.* Guía clínica para el diagnóstico y seguimiento de la distrofia miotónica tipo 1, DM1 o enfermedad de Steinert. *Med Clin.* 2019 [acceso 14/03/2020]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-avance-resumen-guia-clinica-el-diagnostico-seguimiento-S0213485319300192>.
2. Solernou Ferrer AJ, Zaldívar Vaillant T, OyolaValdizán CE, Lorenzo Ruiz A. Características psicosociales en la Distrofia Miotónica de Steinert. *Rev Cubana Investigac Bioméd.* 2018 [acceso 12/03/2020];37(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-03002018000100001.
3. Victorio Alonso NF. Trastornos neurológicos y logopédicos en la distrofia miotónica de Steinert [tesis]. Universidad de Valladolid: Facultad de Medicina; 2018/2019 [acceso 12/03/2020]. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/36909/TFG-M-L1627.pdf?sequence=1>.
4. Sánchez-Porro Valadés P, Recio Morales ML. Distrofia Miotónica de Steinert. Guía de Orientaciones para la Valoración de la Discapacidad en Enfermedades Raras. Comunidad de Madrid, 4ta ed. Madrid - España; 2018. P36-42.
5. Sánchez Villares L, Domínguez P, Mateos M, Hernández Fabián A. Enfermedad de Steinert congénita, la forma más grave de distrofia miotónica tipo 1. *Bol Pediatr.* 2017 [acceso 25/03/2020]; 57. Disponible en: http://sccalp.org/uploads/bulletin_article/pdf_version/1505/BolPediatr2017_57_307-310.pdf
6. González de Dios J. Estudio epidemiológico de la distrofia miotónica congénita de Steinert: Características dismorfológicas. *An Esp Pediatr.* 1999 [acceso 25/03/2020];51. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/51-4-12.pdf>

7. Sociedad Española de Neurología Pediátrica. Trastornos miotónicos en la infancia. España: Sociedad; 2018 [acceso 26/03/2020]. Disponible en: <http://www.neuropedwikia.es/content/trastornos-miotonicos-en-la-infancia>
8. Johns Hopkins University. Dystrophia Myotonica, Steinert Disease, DM1. 2020 Baltimore: University; 2020 [acceso 20/03/2020]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/160900>
9. Bird TD. Myotonic Dystrophy Type 1. Gene Reviews. 2019 [acceso 20/03/2020];17. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/>.
10. Johnson NE, Aldana EZ, Angeard N, Ashizawa T, Berggren KN, Marini Bettolo C, *et al*. Consensus based care recommendations for congenital and childhood onset myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract*. 2019 [acceso 25/03/2020];9. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6814415/>
11. Hahn C, Salajegheh K. Myotonic disorders: A review article. *Iran J Neurol*. 2016 [acceso 18/03/2020];15(1). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4852070/pdf/IJNL-15-46.pdf>
12. Wenninger S, Montagnese F, Schoser B. Core clinical phenotypes in myotonic dystrophies. *Front Neurol*. 2018 [acceso 18/03/2020];9(303). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5941986/pdf/fneur-09-00303.pdf>
13. Roque M, López-Argüelles J, Sánchez-Lozano A, Herrera-Alonso D, Sosa-Águila L, Rodríguez-Ramírez Y. Distrofia miotónica de Steiner en una familia. Presentación de casos. *Medisur*. 2020 [acceso 26/03/2020];18(1). Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4431>
14. Informes Periódicos de Orphanet. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos *Inserm*. 2020 [acceso 20/02/2020]. Vol 2. Disponible en: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_prevalencia_decreciente_o_casos.pdf.