

Distrofia miotónica congénita

G OLIVAN GONZALVO*, M ALONSO GREGORIO, M^a J LOPEZ MORENO*,
M^a M DOMINGUEZ ARRANZ**, J L OLIVARES LOPEZ* y J M PEREZ GONZALEZ*

* Departamento de Pediatría. ** Servicio de Anatomía Patológica.
Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa». Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

INTRODUCCION

Desde que en 1960 VANIER describiera las formas infantiles de distrofia miotónica de Steinert (DM) (1) y LHIRONDEL (2), diez años después, la forma neonatal, ésta se considera como una entidad con características clínicas propias que la diferencian de la enfermedad del adulto. Desde entonces son escasas las observaciones de la forma congénita de DM en la literatura médica española (3-9). Presentamos un nuevo caso, en el que el diagnóstico se realizó en base a la historia familiar, examen electromiográfico materno y estudio histopatológico muscular.

CASO CLINICO

Recién nacido varón, producto de la tercera gestación de un matrimonio no consanguíneo. Hermano materno diagnosticado de DM de Steinert a los treinta y cuatro años y antecedente de miopatía miotónica no catalogada en varios miembros de la rama materna, con distinta edad de comienzo y expresividad clínica, siendo la afectación más precoz y severa en las sucesivas generaciones (fig. 1). Embarazo controlado de cuarenta y una semanas, sin antecedentes de ingesta de fármacos, alcohol o tabaco ni exposición a radiaciones. En el primer trimestre se produjeron metrorragias, siendo el resto del embarazo normal. Los movimientos fetales se percibieron a la vigésima semana. Parto mediante cesárea por no progresión y sufrimiento fetal agudo. Peso al nacimiento de 3.250 g, longitud de 52 cm y perímetro craneal de 38,5 cm. Tests de Apgar de 1-4-7 a los uno, cinco y quince minutos de vida, respectivamente, precisando reanimación profunda en la sala de partos y ventilación mecánica durante las primeras veinticuatro horas de vida en UCI neonatal. Durante el período neonatal inmediato, llamaba la atención a la exploración una hipotonía generalizada, más intensa en extremidades inferiores, con disminución de la movilidad espontánea, hiporreactividad a estímulos, hiporreflexia osteo-

tendinosa y reflejos arcaicos incompletos con debilidad del reflejo de succión-deglución, por lo que tuvo que ser alimentado mediante sonda nasogástrica durante los primeros cinco días de vida. El llanto era débil, constante y monótono. El fenotipo externo se caracterizaba por macrocefalia, facies amílica y asimétrica, boca abierta con labio superior en «acento circunflejo», *filtrum largo*, retromicrognatia y paladar ojival. Presentaba pies equino-varos aductos supinados no estructurados, hiperlaxitud de articulaciones falángicas, clinodactilia del quinto dedo de ambos pies, criptorquidia bilateral y hernia inguinoescrotal derecha (fig. 2). El resto de la exploración por órganos y sistema era normal.

Durante los dos primeros meses de vida persistieron sin variación alguna las manifestaciones clínicas y fenotípicas comentadas, y durante este tiempo se realizaron las exploraciones complementarias que se especifican en la tabla 1, con el objeto de realizar el diagnóstico diferencial de síndrome de hipotonía neonatal.

Hasta ese momento, en base a las características clínicas y fenotípicas del paciente, la historia familiar y la negatividad de las pruebas complementarias, el diagnóstico de sospecha era que se tratase de una forma neonatal de DM. Por dichos motivos, se realizó estudio electromiográfico a la

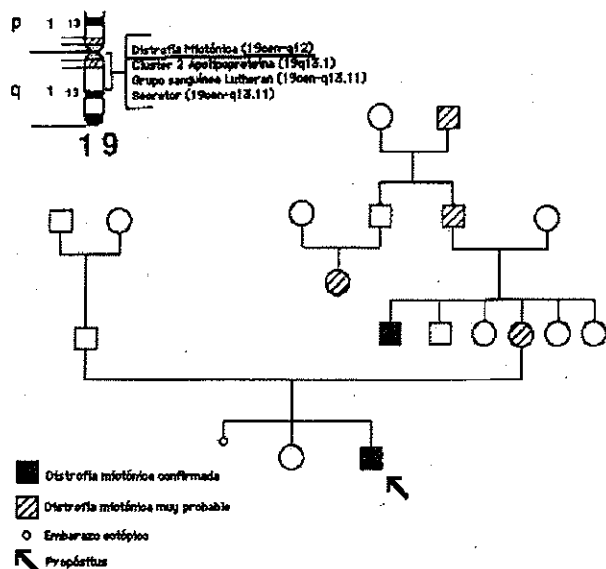


FIG. 1.—Árbol genealógico de la familia del probando. Localización del gen de la distrofia miotónica.

Correspondencia:

G Oliván Gonzalvo.
Departamento de Pediatría.
Hospital Clínico Universitario. «Lozano Blesa».
Avda. San Juan Bosco, 15.
50009 Zaragoza.

Recibido: agosto, 1989.

Aceptado: enero, 1990.

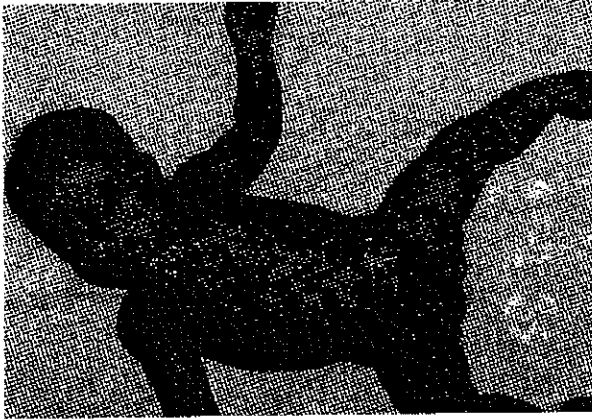


FIG. 2.—Fenotipo del paciente.

madre del paciente, que clínicamente estaba asintomática, mostrando un patrón electromiográfico de miotonía que correspondía a una forma subclínica de la enfermedad, y se realizó al *propósito* estudio histológico convencional e histoenzimología para microscopía óptica y electrónica de biopsia muscular, siendo el diagnóstico anatomopatológico de forma congénita de DM de Steinert (figs. 3 y 4, ver texto tabla I).

DISCUSION

La DM de Steinert es una enfermedad multisistémica, genéticamente determinada por un gen autosómico dominante con un grado de expresión variable. En general, se acepta que en una familia afectada las manifestaciones son más precoces y severas a lo largo de sucesivas generaciones. La forma neonatal es siempre transmitido por la madre, que a menudo desconoce su padecimiento por estar afectada de forma subclínica o moderada, lo que dificulta el diagnóstico en el recién nacido (7, 10, 11). Se ha sugerido la existencia de un factor sérico materno que, atravesando la placenta, afectaría únicamente a los fetos portadores del gen de la enfermedad (12).

La incidencia real se desconoce, aunque probablemente sea mayor de lo que se supone, debido a la exis-

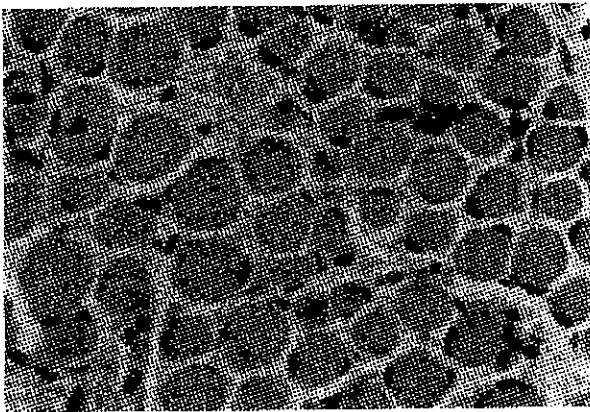


FIG. 3.—Biopsia muscular: microscopía óptica (hematoxilina-eosina) (ver texto en tabla I).

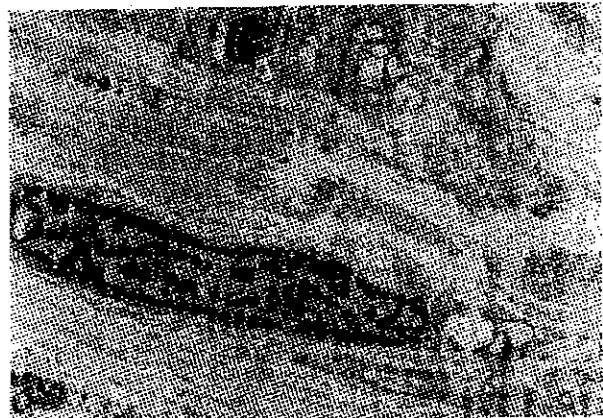


FIG. 4.—Biopsia muscular: microscopía electrónica (ver texto en tabla I).

tencia de formas subclínicas en el adulto, la escasa correlación entre la afectación neonatal y materna y el alto grado de pérdidas fetales por aborto espontáneo, parto prematuro y muerte neonatal que ocasiona la enfermedad (13).

TABLA I.

Principales características clínicas de nuestro paciente

Anoxia perinatal.
Problemas respiratorios (ventilación mecánica).
Hipotonía generalizada.
Hiporreflexia osteotendinosa.
Problemas alimentación.
Diplejía facial asimétrica.
Deformidades articulares.

Exploraciones complementarias

Bioquímica de sangre y orina: normal.
Cromatografía de aminoácidos en orina: normal.
Enzimas musculares: normal.
Estudio inmunológico: normal.
Cariotipo: normal.
Radiología de tórax: normal.
Mapa óseo: normal.
Estudio oftalmológico: normal.
Electrocardiograma: normal.
Electroencefalograma: normal.
TAC cerebral: normal.
Electromiograma: normal.
Estudio electroencefalográfico: normal.

Biopsia muscular (vasto interno):

- *Microscopía óptica* (fig. 3). Arquitectura muscular conservada. Variabilidad en el diámetro celular. Núcleos subsarcolemales y degradación segmentaria de los sarcoplasmas. Vasos y nervios sin alteraciones. Husos neuromusculares con numerosas células intrafusales con núcleos internos y signos degenerativos. Histoenzimología: pobre diferenciación entre células tipo I y II, con predominio de las de tipo II. Células atrofiadas, principalmente del tipo I; las no atrofiadas del tipo I muestran halos vacíos periféricos.
- *Microscopía electrónica* (fig. 4). Degeneración miofibrilar segmentaria. Presencia de túbulos de centros densos, probablemente de naturaleza lisosomal. Escasez de mitocondrias en periferia celular. Presencia de frecuentes bandas de contracción.

La existencia durante la gestación de polihidramnios, movimientos fetales tardíos y disminuidos y frecuencia cardíaca fetal baja y poco reactiva son orientativos de afectación fetal (9). Aunque no existe una clínica específica de la forma neonatal de DM, la asociación de una serie de signos y síntomas permite reconocerla o, al menos, sospecharla. El cuadro típico incluye: hipotonía y debilidad muscular, problemas respiratorios que a menudo requieren de ventilación asistida, alteraciones de la succión-deglución con dificultad para la alimentación, diplejía facial, labio superior en «acento circunflejo», paladar ojival, hipoarreflexia, atrofia muscular, deformidades articulares (artrogriposis múltiple, congénita, pies equino-varos), alteraciones relacionadas con la afectación muscular (hernia inguinal, criptorquidia, estrabismo, meteorismo, estreñimiento, etc.) y retraso psicomotor (7-13). En pretérminos son frecuentes los edemas, hematomas y sufusiones hemorrágicas, debidos al traumatismo del parto del que estos niños son incapaces de protegerse (6, 14).

Los exámenes complementarios suelen aportar escasos datos para el diagnóstico. Pueden hallarse alteraciones en la radiología torácica (costillas finas e hipomineralizadas, elevación de cúpulas diafragmáticas), signos de hipertrofia cardíaca derecha no fisiológica en el electrocardiograma, y en la mitad de los casos, disminución de las tasas séricas de IgG, por estar aumentado su catabolismo. Las enzimas musculares son normales y el electromiograma no es diagnóstico en esta forma de la enfermedad, ya que el fenómeno miotónico no aparece hasta pasado el primer año de vida, aunque su normalidad permite excluir una afección neurógena. En la actualidad, el estudio ultraestructural muscular con técnicas histoquímicas constituye el mejor método diagnóstico (13, 14).

En el diagnóstico diferencial se incluyen todas las entidades que a distintos niveles pueden originar un síndrome hipotónico (encefalopatías agudas y crónicas, lesiones medulares, enfermedad de neurona motora, trastornos de la unión neuromuscular y miopatías de distinto origen). En aquellos casos que cursan con diplejía facial, en ocasiones es necesario diferenciarlo del síndrome de Moebius (1, 15).

Ante la sospecha de afección neonatal, el examen materno y la confección de un árbol genealógico familiar son fundamentales para el diagnóstico; la exploración ocular con lámpara de hendidura y el estudio electromiográfico constituyen los principales métodos de screening familiar (6).

La forma neonatal de DM es la más grave en cuanto a pronóstico vital, motor e intelectual (15, 16). RUTHERFORD y cols. (17) relacionan la duración de la ventilación asistida con la supervivencia; en su serie, todos los niños fueron ventilados durante más de cuatro semanas, murieron antes de los quince meses por complicaciones respiratorias. Los pacientes que sobreviven experimentan una mejoría aparente hasta los dos o tres años y, a partir de ahí, evolucionan hacia una forma precoz y severa de distrofia miotónica con deterioro psicomotor. Existe discusión sobre si este retraso

psicomotor, constante en la forma neonatal, se debe al fracaso respiratorio y anoxia presentes en casi todos los casos, o se trata de un fenómeno inherente a la enfermedad (8).

La DM fue la primera enfermedad neuromuscular en la que fue posible realizar diagnóstico prenatal mediante la determinación del estado secretor de los subgrupos RBO y del grupo sanguíneo Lutheran, cuyos genes están ligados al locus del gen de la DM. Esta técnica permitía únicamente el diagnóstico en el 15 por ciento de las parejas de riesgo. Recientemente, tras el conocimiento de la localización del gen de la enfermedad en el brazo largo del cromosoma 19, a una distancia conocida de marcadores genéticos [Cluster II apolipoproteína (APOLP2)], creatinkinasa tipo muscular (CKMM) (18) (fig. 1), el análisis indirecto del RDN mediante estudio de polimorfismos extragénicos abre un nuevo campo en el diagnóstico prenatal y de portadores (19).

CITAS BIBLIOGRÁFICAS

1. VANIER, T M: «Dystrophia myotonica in childhood». *Br Med J*, 1960, 2: 1284-1288.
2. L'HIRONDEL, J; GUIHARD, J; VELOU-LEROU, A, y ORANGE, C: «La maladie de Steinert néonatale». *Sem Hôp Paris*, 1970, 46: 1867-1874.
3. POU SERRADELL, A: «La enfermedad de Steinert neonatal. A propósito de una observación». *Med Clin*, 1972, 58: 198-202.
4. GARCIA, M L; NAVIO, P, y CAMPOS, J: «Distrofia miotónica de Steinert-Curschman. Consideraciones sobre aspectos recientes». *Bol Cár Pediatr Madrid*, 1978, 3: 23-30.
5. GARCIA, J M; RUIZ, M; RINCON, P, y LOPEZ, M: «Distrofia miotónica. Presentación de dos familias». *Bol Soc Ped Madrid*, 1980, 26: 141-144.
6. RODRIGUEZ-ALARCON, J; LINARES, A; RUA, M^a J, y PRATS, J M^a: «Forma neonatal de la distrofia miotónica de Steinert. Diagnóstico y evolución de ocho observaciones». *An Esp Pediatr*, 1980, 13: 663-670.
7. BARGUÑO, J M; BOTET, F; BALLESTA, F, y JIMENEZ, R: «Distrofia miotónica congénita. A propósito de un caso en su forma neonatal». *Arch Pediatr*, 1983, 34: 25-32.
8. ROMERO, J; BARRIO, C; MATEOS, F, y SALCEDO, A: «Forma neonatal de distrofia miotónica». *An Esp Pediatr*, 1985, 22: 328-331.
9. LARRAZ, J J; ORTEGA, L; AYLLON, R; DIAZ, A; PEREZ DE ARENAZA, J P, y UGALDE, F J: «Distrofia miotónica neonatal. Actitud obstétrica. A propósito de un caso». *Rev Esp Obst y Gin*, 1986, 45: 431-436.
10. BELL, D B, y SMITH, D W: «Myotonic dystrophy in the neonate». *J Pediatr*, 1972, 81: 83-86.
11. DYKEN, P R: «Congenital dystrophia myotonica». *Neurology*, 1973, 23: 465-473.
12. HARPER, P S, y DYKEN, P R: «Early-onset dystrophia myotonica. Evidence supporting a maternal environmental factor». *Lancet*, 1972, 2: 53-55.
13. SARNAT, H B; O'CONNOR, T, y BYRNE, P R: «Clinical effects of myotonic dystrophy on pregnancy and the neonate». *Arch Neurol*, 1976, 33: 459-465.
14. SARNAT, H B, y SILBERT, S W: «Maturational arrest of fetal muscle in neonatal myotonic dystrophy». *Arch Neurol*, 1976, 33: 466-474.
15. PEARSE, R G, y HÖWELER, C J: «Neonatal form of dystrophia myotonica. Five cases in preterm babies and review of earlier reports». *Arch Dis Child*, 1979, 54: 331-338.
16. MESSER, J; BROCHARD, R; WILLARD, D, y JESEL, A: «For-

- mé néonatale de la maladie de Steinert. A propos d'un cas». *Acta Paed Belg.* 1973, 27: 263-272.
17. RUTHERFORD, M A; HECKMATT, J Z, y DUBWITZ, V: «Congenital myotonic dystrophy: respiratory function at birth determines survival». *Arch Dis Child.* 1989, 64: 191-195.
18. MCKUSICK, V A: «The human gene map». Ten International Workshops on Human Gene Mapping, Valencia, 1988.
19. BIAGET, M: «Diagnóstico prenatal mediante análisis del RDN: posibilidades actuales». *An Esp Pediatr.* 1988, 29 (Supl. 33): 194-196.