

I. Jordan García, A. Fernández López,  
G. Romera Modamio, J.M. Rodríguez-  
Miguélez, F. Ballesta<sup>1</sup>, J. Figueras Aloy

*An Esp Pediatr* 1997;47:539-542.

### Caso clínico

Recién nacido varón de 35 semanas de edad gestacional, que ingresa en la UCI neonatal procedente de la sala de partos, por depresión neonatal importante que requiere reanimación enérgica y ventiloterapia. Como antecedentes familiares destaca un hermano varón muerto a las 24 horas de vida por diátesis hemorrágica, con polihidramnios y diabetes gestacional materna y parto a las 35 semanas por cesárea urgente debido a registros fetales patológicos con Apgar de 2-3-5; no consanguinidad. Anamnesis perinatólogica de la actual gestación: segundo embarazo de madre sana de 28 años que cursa con diabetes gestacional insulinizada, polihidramnios grave que se trata con indometacina, y cesárea urgente a las 35 semanas por registros fetales patológicos siendo el Apgar de 2-3-5. El peso al nacimiento es de 1.820 g (P30), con perímetro craneal de 33 cm (P75) y longitud de 45 cm (P50). Destacan a la inspección aspecto megacefálico, facies inexpressiva, boca en acento circunflejo, micrognatia, puente nasal amplio y deslustramiento corneal bilateral. No se evidencia distrés respiratorio y la auscultación cardiorrespiratoria es normal. El abdomen es blando y depresible y la pared abdominal hipotónica que permite palpar una nefromegalia derecha sin otras visceromegalias. Escasos movimientos espontáneos, hipotonía generalizada y reflejos débiles, la fontanela permanece normotensa. La mano derecha destaca por posición de reposo en adducción.

Por lo que respecta a las pruebas complementarias el hemograma y la bioquímica son normales, incluidas las enzimas musculares. Solamente se objetiva una hipoprotrombinemia del 29% que se atribuye a las pocas horas de vida del pequeño, junto con el factor sobreañadido de la prematuridad. En la Rx de tórax y abdomen (Fig. 1) destacan unos campos pulmonares pequeños, sin alteraciones parenquimatosas, pero con una hemiparesia diafragmática derecha, unas costillas finas y una lenta progresión del aire intestinal. En la Rx comparativa de las muñecas existe la actitud en adducción de la mano derecha ya comentada, sin otras alteraciones. Se practica ecografía abdominal que confirma la nefromegalia bilateral pero de predominio derecho,

## Distrofia congénita miotónica de Steinert. Aspectos genéticos



**Figura 1.** Rx simple de tórax y abdomen.

con dilatación piélica y hiperecogenicidad cortical. La ecografía transfontanelar resulta normal, al igual que el EEG. El cariotipo que se practica muestra un 46 XY normal.

Lo más destacable en su evolución es requerir ventiloterapia sin permitir la extubación, pese a ser la agresividad de ésta mínima y no requerir oxigenoterapia. La persistencia de la hipotonía y depresión neurológica graves también se mantienen sin cambios. Como otra patología presenta ictericia del prematuro a las 24 horas de vida, resuelta con fototerapia; poliuria de tres días de duración con osmolaridad en orina y plasma nor-

<sup>1</sup>Servicio de Genética. Servicio de Neonatología. Unidad Integrada H. Clínico-H. San Juan de Dios-Casa Maternidad. Profesor R. Jiménez. Universidad de Barcelona. Barcelona.

*Correspondencia:* Dra. I. Jordan García. Servei de Pediatria. Hospital Sant Joan de Déu. Ctra. Esplugas, s/n. 08034 Barcelona.

*Recibido:* Enero 1997

*Aceptado:* Abril 1997

Tabla I Diagnóstico diferencial de la hipotonía-depresión neonatales

*Diagnóstico diferencial de la hipotonía-depresión neonatales:*

1. Anoxia neonatal grave por sufrimiento anteparto.
2. Hemorragia intracraneal prenatal.
3. Malformación del SNC.
4. Meningitis.
5. Intoxicación farmacológica.
6. *Patología neuromuscular.*

males, así como, ionograma en sangre y orina también correctos; hematuria macroscópica durante cuatro días, sin otros focos de sangrado, con la hipoprotrombinemia mencionada y que no responde a la vitamina K endovenosa, que se recupera con transfusiones de plasma fresco; y pulsos saltones con precordio hiperactivo y soplo sistólico en mesocardio, a los siete días de vida, por persistencia del ductus arterioso de 3,5 mm, tratada con indometacina.

Dados los antecedentes familiares y perinatológicos, las peculiaridades clínicas del paciente y los resultados de las pruebas complementarias realizadas hasta el momento, el diagnóstico de sospecha de esta hipotonía apuntaba a la forma congénita de la DM. El diagnóstico diferencial debía establecerse<sup>(3-5)</sup> con las entidades relacionadas en las tablas I y II.

Una vez planteada la hipótesis diagnóstica de DMC se procede a una exploración materna exhaustiva. Se advierte una facies poco expresiva, con ptosis palpebral discreta, bradipsiquia leve y voz nasal, sin evidencia de fenómeno miotónico. La electromiografía materna (EMG) detecta un patrón bioeléctrico compatible con la DM. Pese a que tanto el padre como el abuelo materno son asintomáticos, se procede a estudio genético completo. Por la rama paterna la genética resulta normal, sin embargo, en el neonato y la madre se evidencia una alteración del cromosoma 19, así como, en el abuelo materno, con un sorprendente incremento progresivo del número de repeticiones GTC del extremo 3' desde el abuelo hasta el recién nacido. El aumento de copias desborda, incluso en el pequeño, la técnica de la PCR, por lo que se realiza Southern Blot. El estudio genético en el hermano fallecido no pudo realizarse por deterioro del material de necropsia.

## Discusión

Es difícil establecer un diagnóstico precoz y correcto<sup>(6)</sup> en determinadas formas de presentación de este tipo de patología, bien por la alta incidencia de mortalidad neonatal, bien por el diagnóstico inicial de anoxia neonatal o distrés. Por ello, no se pudo etiquetar la entidad en el primer hermano, dado el exitus tan precoz, con una clínica de hemorragia masiva (atribuida al tratamiento con indometacina por polihidramnios gestacional), que se consideró la causa de la muerte tras corroborar en el estudio anatomopatológico el sangrado sistémico. En este caso el diagnóstico tampoco fue evidente en las primeras horas de vi-

Tabla II Diagnóstico diferencial de la hipotonía muscular

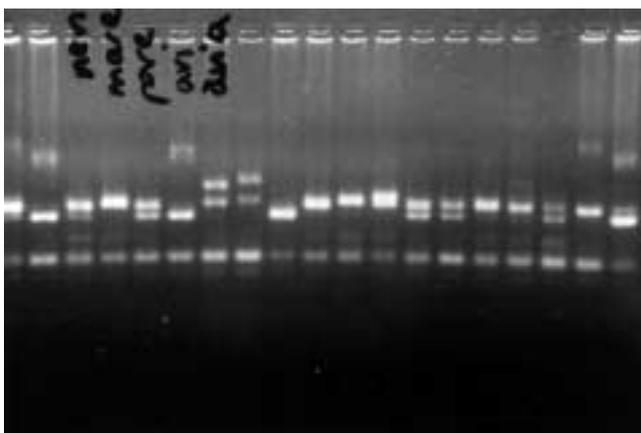
*Diagnóstico diferencial de la hipotonía muscular:*

1. Alteración nuclear: síndrome de Moebius.
2. Traumatismo medular (durante el parto).
3. Enfermedad de la neurona motora:
  - AMEI (Werdnig-Hoffman)
  - Síndrome Moebius
4. Trastornos de la unión neuromuscular:
  - Miastenia
5. Miopatías congénitas:
  - Miotubular
  - Nermalínica
6. *Distrofia miotónica.*
7. Miscelánea:
  - Disautonomía familiar
  - Prader-Willi

da. La total similitud en el debut de la entidad en ambos hermanos, con antecedentes gestacionales idénticos: el polihidramnios, la diabetes, el parto prematuro a idénticas semanas de embarazo, la igualdad del Apgar y de la anoxia neonatal, con la hipotonía importante que presentaba el recién nacido, orientaban hacia la posibilidad de patología genética con probable afectación muscular. Sin embargo, la baja incidencia de esta enfermedad y el que ambos padres, así como, el resto de familiares, eran considerados sanos hasta el momento, sin existir datos de consanguinidad, dificultaban el diagnóstico de DMC. Solamente después de una exploración dirigida a descartar la enfermedad, se observaron datos clínicos maternos, por otra parte muy sutiles, que podían hacer identificarla con la forma adulta de esta peculiar patología. Además, el polihidramnios podía deberse a hipotonía fetal y, pese a los registros fetales patológicos, la respuesta en las primeras horas de vida no era habitual en los casos de anoxia, donde además se encuentran alteraciones en el EEG o en la ecografía transfontanelar, que ahora faltaban.

Es de sumo interés en este caso el demostrar que se trata de una entidad con tendencia a ir aumentando su expresividad genética<sup>(7)</sup> a medida que avanzan las generaciones, de manera que afecta más precozmente y el diagnóstico implica mayor gravedad. A partir de un abuelo materno con genoma discretamente alterado y totalmente asintomático, se pasa a una forma de presentación materna clínicamente mínima que coincide con mayor número de repeticiones del triplete alterado, para llegar a una expresividad máxima clínica y genómicamente hablando en el caso que nos afecta y, posiblemente, también en el hermano fallecido.

La distrofia miotónica congénita de Steinert fue un concepto surgido de L'Hirondel<sup>(8)</sup> quien describió la forma neonatal después de que Vanier hablara de la afectación infantil de la DM. Es una patología poco frecuente y existen pocos casos recogidos en la literatura<sup>(9-11)</sup>. Se estima una incidencia aproxima-



**Figura 2.** Técnica de Southern Blot.

da de 1/10.000 recién nacidos vivos, considerando siempre los problemas diagnósticos por la existencia de formas subclínicas en el adulto, escasa correlación entre afectación neonatal y materna, alto grado de pérdidas fetales, o un diagnóstico inicial de anoxia o distrés respiratorio. La afectación que origina esta entidad es multisistémica, de manera que se altera todo tejido con componente muscular. Aunque la etiopatogenia permanece incierta se postula sobre el disfuncionamiento final de una proteína-quinasa debida a repeticiones del trinucleótido CTG, en posición 3' de la región no trasladable del RNAm, que sería codificante para dicha proteína-quinasa<sup>(12)</sup>. La transmisión genética es autosómica dominante, con un grado de expresión variable, que se hace más manifiesta en sucesivas generaciones y provoca casos más graves en los más jóvenes. La forma neonatal es transmitida por la madre en el 90% de los afectados y es la de mayor agresividad.

Clínicamente queda definida por unos antecedentes muy concretos de polihidramnios (por imposibilidad de deglutir el líquido amniótico y que podría ser responsable del parto prematuro), movimientos fetales tardanos y escasos<sup>(13,14)</sup>, frecuencia cardíaca baja y poco reactiva, diabetes gestacional, parto prematuro y anoxia neonatal. Los hallazgos clásicos en la historia clínica son los problemas respiratorios, la alteración de la succión-deglución y la escasa movilidad espontánea. Destaca en la exploración la hipotonía con debilidad muscular y depresión neurológica, la facies inexpressiva, el labio superior en acento circunflejo, el paladar ojival, la hiporreflexia y la atrofia muscular. La hernia inguinal, la criptorquídea, el estrabismo, el meteorismo y el estreñimiento pueden también objetivarse y responden al trastorno muscular en diferentes tejidos. A menudo aparecen deformidades articulares, como la artrogriposis múltiple congénita y los pies equinovaros. El retraso psicomotor, más o menos importante según el grado de afectación, también es patente y define gran parte de la calidad de vida del niño. En el caso del recién nacido pretérmino los edemas (probablemente por escasa movilidad con dificultad para el retorno linfático)<sup>(15)</sup>, así como, los hematomas y sufusiones hemorrágicas con coa-

gulación y cifras de plaquetas normales (por ser incapaces de protegerse del traumatismo del parto, por alteración microvascular).

Las pruebas complementarias ayudarán a descartar otras patologías en el diagnóstico diferencial. En la Rx de tórax se delimitarán costillas finas e hipomineralizadas, con elevación de las cúpulas diafragmáticas e hipertrofia cardíaca derecha no fisiológica con pseudohipoplasia pulmonar. Se habla de una disminución de la IgG en el 50% de los casos<sup>(16)</sup> pese a que analíticamente no hay otras alteraciones, con las enzimas musculares normales. En el electrocardiograma se corroborará la hipertrofia cardíaca derecha no fisiológica. La EMG no permite hacer el diagnóstico demostrando el fenómeno miotónico, no presente en menores de un año; en la madre confirma el diagnóstico. El estudio de los nervios motores de las extremidades inferiores mostrará una velocidad de conducción normal, con potenciales evocados de baja amplitud y nervios sensitivos normales; la EMG de inserción muestra actividad espontánea en forma de descargas de potenciales de acción repetitivos, que sufren un decremento progresivo y definen la miotonía, con signos de afectación miógena generalizada pero sin lesión neurógena. La biopsia muscular descubrirá una atrofia de las fibras musculares tipo I, no específica.

El diagnóstico será eminentemente clínico y orientará a la exploración materna con estudio ocular mediante lámpara de hendidura, EMG y estudio genético. Es imprescindible un árbol genealógico familiar y un estudio del ADN, con demostración de la alteración del cromosoma 19 (zona q13.3)<sup>(17)</sup>. La expansión CTG se determina con la técnica de la PCR y/o Southern blot. Por lo que respecta al diagnóstico prenatal, nivel diagnóstico clave en esta patología, fue la primera enfermedad neuromuscular en la que se realizó. Hace unos años se analizaba para ello el estado secretor de los subgrupos ABO y grupo sanguíneo Lutheran (genes ligados al locus del gen de la DM). Posteriormente se abogó por la determinación de la IgG y de los alotipos Gm. Actualmente el paso a seguir es el estudio del ADN (cromosoma 19, expansión CTG) tal y como se ha comentado, lo cual también permitirá emitir pronóstico en cuanto al grado de afectación y posible evolución clínica.

En lo concerniente al futuro del neonato afecto, la forma neonatal es la grave. Por otra parte, se ha establecido una relación evidente entre la duración de la ventilación asistida y la supervivencia estimable en estos recién nacidos. Una ventiloterapia de más de dos meses disminuye mucho las posibilidades de vida<sup>(12)</sup>. La mortalidad el primer año de vida es del 50%; posteriormente se observa un mayor número de supervivientes, para evolucionar en dos o tres años hacia una forma precoz y grave de distrofia miotónica, con importante afectación motora y retraso psicomotor en el 80-90% de los casos, de intensidad variable. El origen del retraso psíquico no está establecido; podría ser inherente a la enfermedad<sup>(6)</sup> o bien a la anoxia neonatal que acompaña a casi todos los casos<sup>(15)</sup>. Últimamente se ha tratado de establecer una relación entre el número de repeticiones del triplete y el grado de agresividad de la enfermedad, ya que a más

tripletes repetidos la afectación es mayor. Sin poder demostrarse una relación exacta entre ambos parámetros<sup>(18-20)</sup>, el número de repeticiones normal sería de 5 a 27 copias del trinucleótido, que en la afectación mínima ascendería a más de 50 copias y que en casos graves sobrepasaría las mil.

El tratamiento hoy en día es puramente sintomático, con soporte respiratorio, teofilina como estimulante respiratorio, alimentación por SNG, etc., y paliativo. Cuando la dependencia del ventilador dura más de un mes cabe plantearse la intervención de un Comité de Ética.

## Bibliografía

- 1 Vanier TM. Dystrophia myotonica in childhood. *Br Med J* 1960; **2**:1284-88.
- 2 Cruz M. Tratado de Pediatría, 7ª edición. Barcelona, 1994; págs. 954, 1283, 1737.
- 3 Bargaño JM, Botet F, Ballesta F, Jiménez R. Distrofia miotónica congénita. A propósito de un caso en su forma neonatal. *Arch Pediatr* 1983; **34**:25-32.
- 4 Brooke MH y cols. Congenital hypotonia revisited. *Muscle and Nerve* 1979; **2**:84-100.
- 5 Fenichel GM. Neurología Neonatal, 1ª edición. Ed. Pediátrica. Barcelona, 1982.
- 6 Harper PS. Congenital myotonic dystrophy in Britain. I. Clinical aspects. *Arch Dis Child* 1975; **50**:505-513.
- 7 Stratton RF, Patterson RM. DNA confirmation of congenital myotonic dystrophy in non-immune hydrops fetalis. *Prenat Diagn* 1993; **13**:1027-30.
- 8 L'Hirondel J y cols. La maladie de Steinert néonatale. *Sem Hôp Paris* 1970; **46**:1867-1874.
- 9 Pou Serradell A. La enfermedad de Steinert neonatal. A propósito de una observación. *Med Clin* 1972; **58**:198-202.
- 10 Rodríguez-Alarcón J y cols. Forma neonatal de la distrofia miotónica de Steinert. Diagnóstico y evolución de ocho observaciones. *An Esp Pediatr* 1980; **13**:663-670.
- 11 Romero J, Barrio C, Mateos F, Salcedo A. Forma neonatal de distrofia miotónica. *An Esp Pediatr* 1985; **22**:328-331.
- 12 Hageman ATM, Gabreels FJM, Liem KD, Boon JM. Congenital myotonic dystrophy: A report on thirteen cases and a review of the literature. *J Neurol Sci* 1993; **115**:95-101.
- 13 Larraz JJ, Ortega L, Ayllón R, Díaz A, Pérez de Arranza JP, Ugalde FJ. Distrofia miotónica neonatal. Actitud obstétrica. *Rev Esp Obst y Gin* 1986; **45**:431-436.
- 14 Delest A, Elhage A, Cosson M, Leclercq G, Gremillet C, Pasquier F, Manouvrier-Hanu S. Steinert's disease and pregnancy. A case report and recent literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1995; **24**:77-80.
- 15 Pearse RG, Höweler CJ. Neonatal form of dystrophia myotonica. Five cases in preterm babies and a review of earlier reports. *Arch Dis Child* 1979; **54**:331-338.
- 16 Larsen B y cols. Immunoglobulin concentration and Gm allotypes in family with thirty-three cases of myotonic dystrophy. *Clin Genetics* 1980; **18**:9-13.
- 17 Tachi M, Ohya D, Chiba S, Sato T, Kiduchi K. Minimal somatic instability of CTG repeat in congenital myotonic dystrophy. *Pediatr Neurol* 1995; **12**:1-3.
- 18 Hojo K, Yamagata H, Momi H, Fujita T, Miki T, Fujimura M, Kidoguchi K. Congenital myotonic dystrophy: molecular diagnosis and clinical study. *Am J Perinatol* 1995; **12**:195-200.
- 19 Myring J, Meredith AL, Harley HG, Kohn G, Norbury, Harper PS, Shaw DJ. Specific molecular prenatal diagnosis for the CTG mutation in myotonic dystrophy. *J Med Genet* 1992; **29**:85-88.
- 20 Reardon W, Floyd JL, Myring J, Lazarou LP, Meredith AL, Harper PS. Five years experience of predictive testing for myotonic dystrophy using linked DNA markers. *Am J Med Genet* 1992; **43**:1006-1011.