

Casos Clínicos

Enfermedad de Steinert y embarazo: caso clínico

Sara Iacoponi ¹, Marços Cuerva G. ¹, María De la Calle FM. ¹, Roberto Rodríguez G. ¹, Antonio González G. ¹

¹ Servicio de Obstetricia y Ginecología, Hospital La Paz, Madrid, España.

RESUMEN

La enfermedad de Steinert es una enfermedad genética que se hereda con un patrón autosómico dominante, resultado de la expansión de la repetición de trinucleótidos CTG gen en el cromosoma 19, que codifica una proteína quinasa. Es una forma grave de distrofia muscular caracterizada por debilidad generalizada y degeneración muscular. El debut puede ocurrir en cualquier momento desde el nacimiento hasta la edad madura. Las complicaciones durante el embarazo son el aborto espontáneo, parto prematuro, el hidramnios, atonía uterina posparto, distocias intraparto y accidentes anestésicos. Presentamos el caso de una gestante de 37 años, asintomática con una anamnesis familiar sin patología de interés. Fue diagnosticada de diabetes gestacional y polihidramnios inespecífico en la semana 30 de embarazo. Acudió a nuestro centro en semana 35 de gestación por dinámica uterina y metrorragia. Se realizó una cesárea extrayéndose un feto masculino, con graves dificultades respiratorias y miotonía generalizada. Posteriormente, el neonato fue diagnosticado de enfermedad congénita de Steinert. El análisis genético de la madre reveló que ella padecía la misma enfermedad. El diagnóstico de enfermedad congénita de Steinert es muy difícil, sobretudo cuando los padres no son conscientes de la enfermedad. Nuestro objetivo es enfatizar en la importancia de una buena anamnesis y los marcadores que se pueden encontrar por ultrasonidos, como hidramnios, reducción del tono fetal y los movimientos activos, artrogriposis, micrognatia, que nos puede proporcionar al menos una sospecha prenatal.

PALABRAS CLAVE: *Enfermedad de Steinert, polihidramnios, distrofia miotónica, embarazo*

SUMMARY

Steinert's disease is a genetic condition, which is inherited in an autosomal dominant pattern, result from expansion of CTG trinucleotide repeat gene on chromosome 19, encoding a putative protein kinase. It is a severe form of muscular dystrophy marked by generalised weakness and muscular wasting. The onset can be any time from birth to middle age. The complications during pregnancy are miscarriage, premature labour, hydramnios, atonic postpartum hemorrhage, difficulties during delivery, anesthetic accidents. We report the case of a healthy 37 years old pregnant, with an ordinary family anamnesis. She was diagnosed of gestational diabetes and inespecific polyhydramnios during her 30 week of pregnancy. Due to labour contractions and metrorrhagia in the 35 week she came to our emergency department. She underwent a cesarean section delivery of a male baby, who suffered severe breathing difficulties and generalized myotonia. Afterwards, the baby was diagnosed with Steinert's congenital disease. Following genetic analysis of the mother revealed that she also suffers Steinert's disease. The diagnosis of the congenital Steinert's disease is really difficult, when the parents are unaware of the disease. Our objective is to emphasize in the

importance of a good anamnesis and the characters that can be found out by ultrasound like hydramnios, reduction of fetal tone and active movements, micrognathia, arthrogryposis, that can bring us at least to a prenatal suspicion.

KEY WORDS: ***Steinert's disease, polyhydramnios, myotonic dystrophia, pregnancy***

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Steinert (distrofia miotónica tipo 1, DM1) es la enfermedad neuromuscular más frecuente en adultos. Se hereda con un patrón autosómico dominante, y está asociada a la expansión del triplete CTG localizada en el cromosoma 19 (19q13.3) (1,2). El número de repeticiones CTG en una persona sana está entre 5 y 35; los síntomas sólo aparecen a partir de 50 repeticiones. El desarrollo de la enfermedad depende de la transmisión del alelo afecto, cuya expansión puede ocurrir durante la gametogénesis. Se manifiesta con debilidad muscular, miotonía, alteraciones intestinales, miocardiopatía, alopecia, retraso mental en la infancia e insuficiencia respiratoria en la forma congénita (3).

La forma congénita es el tipo más grave con una prevalencia de 2,5-5,5/100.000 nacidos vivos; se produce fundamentalmente en hijos de madres afectas, ya que los ovocitos de las madres con DM1 permanecen viables incluso en el caso de expansión de miles de repeticiones del codón CTG; mientras que los gametos masculinos con alto número de repeticiones CTG no sobreviven o son incapaces de producir un embarazo viable (2,4).

La enfermedad de Steinert y su asociación con el embarazo es rara y el diagnóstico de enfermedad congénita es muy difícil, sobretudo cuando los padres no son conscientes de la enfermedad (5,6). El riesgo genético estimado para una mujer heterocigota con distrofia miotónica de tener un hijo afecto congénitamente es del 3-9%. Desde el nacimiento la enfermedad puede manifestarse con distrés respiratorio, dificultad para la alimentación e hipotonía generalizada y posteriormente retraso en el desarrollo psicomotor (7,8).

El objetivo de esta comunicación es presentar un caso de enfermedad de Steinert asociado a embarazo con hijo afectado por esta patología.

Caso clínico

Mujer de 37 años, con historia obstétrica de un parto eutócico de un varón de 3,3 kg, con desarrollo normal hasta la actualidad, 3 abortos y un

embarazo ectópico. Acudió a nuestro hospital para control prenatal que fue normal, a excepción de una baja percepción materna de los movimientos fetales (serologías normales, ecografía del primer y segundo trimestre normales, el riesgo combinado en el screening genético del primer trimestre fue de 1/135 con cariotipo normal en la amniocentesis). En la semana 30 fue diagnosticada de diabetes gestacional con el requerimiento de insulina y mal control glucémico.

En la semana 32 de gestación una exploración ecográfica de rutina evidenció polihidramnios (ILA: 30). De la semana 32 a la 35 se realizó un control ecográfico semanal observándose un aumento del polihidramnios (ILA: 38). El crecimiento fetal y los índices Doppler en arteria y vena uterina fueron normales.

En la semana 36 de gestación acudió a nuestro centro por dinámica uterina y metrorragia. Se realizó una cesárea por presentación podálica sin complicaciones. El test de Apgar fue de 5-10, con peso fetal de 2.395 gramos. En el primer examen neonatal se evidenció ictericia, hipotonía generalizada, posición en libro abierto, hipoactividad espontánea, alteración del patrón de succión-deglución, hiporreflexia, pie zambo bilateral, ausencia de mímica facial espontánea, criptorquidia bilateral, macrocefalia con cráneo triangular, paladar ojival, micrognathia, signo de la bufanda, flapping marcado en extremidades distales y ptosis bilateral. Fue necesario intubación debido a ausencia de respiración espontánea. El electroencefalograma y la electromiografía fueron normales; la ecografía cerebral evidenció ventriculomegalia.

La anamnesis materna posparto reveló ausencia de sintomatología, sin embargo, la exploración neurológica reveló cara inexpresiva, surcos faciales poco marcados, voz gangosa y fenómeno miotático en las manos. En la anamnesis familiar destacaron 2 fallecidos sin causa aparente entre 6 y 24 meses de vida, un sobrino con autismo y retraso psicomotor (se descartó con pruebas genéticas la DM1) y un hermano con dermatomiositis y se descubrió un caso de DM1 y retraso mental en la familia materna (Figura 1). El análisis genético en la madre y recién nacido reveló enfermedad de Steinert.

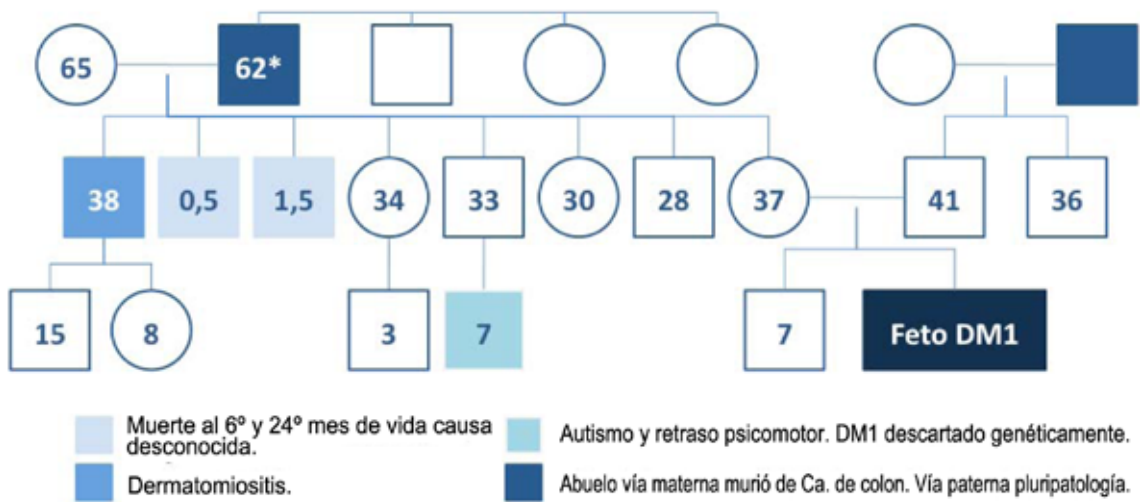


Figura 1. Genograma de la familia.

DISCUSIÓN

La DM1 es la causa más frecuente de distrofia muscular hereditaria en el adulto con una prevalencia de 1:8000 (9). Se caracteriza por una debilidad muscular progresiva, miotonía, cataratas y desórdenes endocrinos. Existen tres subtipos de enfermedad: de debut tardío (enfermedad leve), de debut en la edad adulta o forma clásica (moderada a grave) y congénita (muy grave) (10).

La DM1 congénita, en especial cuando la madre está levemente afectada, se diagnostica muy raramente intraútero, a pesar de que existen alteraciones a la exploración ecográfica que podrían orientar hacia el diagnóstico (9).

La alteración ecográfica más frecuente es el polihidramnios que se observa en más del 90% de los casos entre la semana 28 y 34 (9). El polihidramnios es la consecuencia de una reducción o ausencia de la deglución fetal secundaria a una motilidad faringo-esofágica disminuida y a un enlentecimiento del vaciado gástrico (11). En la exploración ecográfica también destaca la presencia de pié equino-varo uni o bilateral. Está presente en el 26,7% de las exploraciones en la semana 20. Según el estudio de Zaki y cols (9), el 62,5% de los fetos afectados presentan esta alteración al nacer y hasta un 68,8% presenta algún tipo de alteración en al menos una de las extremidades. Esto sucede como consecuencia de la miotonía y el polihidramnios (12). Otra alteración que se puede observar bajo control ecográfico, es el descenso de la ac-

tividad fetal que a menudo se infravalora. Splin y cols (13), reportan esta alteración ecográfica en 3 de sus 4 casos. La ventriculomegalia cerebral como hallazgo ecográfico (cuerno occipital posterior >10mm) se ha observado en el 13,3% de los fetos afectados. Es un hallazgo importante, debido a que la ventriculomegalia cerebral junto al retraso mental se ha observado en entre un 50 a un 60% de los niños con DM1 congénita (14).

Una vez se tiene la sospecha diagnóstica ecográfica, el diagnóstico prenatal de DM1 es posible mediante el análisis de DNA materno y fetal, en busca de las repeticiones CTG. Pero, el diagnóstico prenatal es muy complejo, debido la falta de correlación entre el número de repeticiones CTG en los amniocitos, villi y otras células de origen fetal que supone una limitación potencial para el diagnóstico (4).

La identificación de los casos de DM1 es importante para el correcto seguimiento del embarazo como gestación de riesgo, no solo por las complicaciones fetales sino además por las posibles complicaciones maternas. A menudo las gestantes con DM carecen de diagnóstico, lo que implica un elevado riesgo obstétrico. Se han descrito múltiples complicaciones obstétricas en la literatura científica (6). Como complicación más frecuente destaca el aborto, aunque existe controversia acerca de la incidencia, variando las estimaciones entre 4-13% (15,16). El porcentaje de preeclampsia está ligeramente aumentado en este tipo de gestaciones (9%) (15,16). Se ha descrito un aumento del riesgo de infección del tracto urinario en estas pacientes a

lo largo de la gestación (15-17). Estas gestaciones están asociadas a un aumento en la incidencia de metrorragia en el segundo y tercer trimestre (15), debido a una placentación anómala (4-9% vs 0,3-0,5% descrito en la población general). Otra complicación frecuente es el trabajo de parto prematuro. Un 30% de las gestaciones finalizan entre la semana 35 y 38 y un 15 a 20% entre la semana 27 y 34. Nuestro caso finalizó en la semana 36.

Más de un tercio de estos embarazos finaliza por medio de cesárea, la causa principal es una alteración en la primera y segunda fase del parto. La primera fase se prolonga por difunción uterina, mientras que la segunda debido a debilidad materna. A menudo este trabajo de parto prolongado implica sufrimiento fetal. El riesgo de hemorragia posparto se ha descrito en un 5-10% de estas gestaciones como consecuencia de una inadecuada contracción uterina o debido a alteraciones de la placentación (6). El porcentaje de muerte intraútero y neonatal se estima en 15% según la serie de Rudnik-Schöneborn y Zerres (6), en 16% en las series británicas (7) y 41% en las suecas (18).

Considerando la prevalencia y morbilidad de la enfermedad, sería necesario una mayor atención al conjunto de signos y síntomas que pueden presentar estas pacientes por parte de los ginecólogos, pediatras y médicos de atención primaria. Por ejemplo, parece lógico estrechar la mano a toda paciente y descartar de paso el fenómeno miotónico. Un diagnóstico temprano de DM1 no va a variar el curso de la enfermedad, pero supone la posibilidad para los padres de tomar una decisión respecto a la gestación, y para los médicos de realizar un mejor control del embarazo pudiendo evitar y reconocer las posibles complicaciones maternas.

BIBLIOGRAFÍA

- Magee AC, Hughes AE, Kidd A, Lopez De Munain A, Cobo AM, Kelly K, Dean J, Nevin NC. *J Med Genet* 2002;39(3):E15.
- Meola G. Clinical and genetic heterogeneity in myotonic dystrophies. *Muscle Nerve* 2000;23(12):1789-99.
- Zunz E, Abeliovich D, Halpern GJ, Magal N, Shohat M. Myotonic dystrophy-no evidence for preferential transmission of the mutated allele: a prenatal analysis. *Am J Med Genet A* 2004;127A(1):50-3.
- Geifman-Holtzman O, Fay K. Prenatal diagnosis of congenital myotonic dystrophy and counseling of the pregnant mother: case report and literature review. *Am J Med Genet* 1998;78(3):250-3.
- Delest A, Elhage A, Cosson M, Leclercq G, Gremillet C, Pasquier F, Manouvrier-Hanu S, Decocq J, Delahousse G. Steinert's disease and pregnancy. A case report and recent literature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1995;24(2):177-80.
- Rudnik-Schöneborn S, Zerres K. Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: a study of 31 patients and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004;114(1):44-53.
- Harper PS. Congenital myotonic dystrophy in Britain. I. Clinical aspects. *Arch Dis Child* 1975;50(7):505-13.
- Paris G, Laframboise R, Bouchard JP. The mother and infant with Steinert's myotonic dystrophy. *Can J Neurol Sci* 1989;16(1):104-8.
- Zaki M, Boyd PA, Impey L, Roberts A, Chamberlain P. Congenital myotonic dystrophy: prenatal ultrasound findings and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2007;29(3):284-8.
- Nakagawa M, Yamada H, Higuchi I, Kaminishi Y, Miki T, Johnson K, Osame M. A case of paternally inherited congenital myotonic dystrophy. *J Med Genet* 1994;31(5):397-400.
- Modolell I, Mearin F, Baudet JS, Gámez J, Cervera C, Malagelada JR. Pharyngo-esophageal motility disturbances in patients with myotonic dystrophy. *Scand J Gastroenterol* 1999;34(9):878-82.
- Dufour P, Berard J, Vinatier D, Savary JB, Dubreucq S, Monnier JC, Puech F. Myotonic dystrophy and pregnancy. A report of two cases and a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1997;72(2):159-64.
- Esplin MS, Hallam S, Farrington PF, Nelson L, Byrne J, Ward K. Myotonic dystrophy is a significant cause of idiopathic polyhydramnios. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179(4):974-7.
- Adams C. Myotonic dystrophy. *Gene Reviews*. Hallado en: www.genetests.org. Acceso el 30 Mayo, 2006.
- 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. *Am J Med Genet* 1998;80(4):314-21.
- Webb D, Muir I, Faulkner J, Johnson G. Myotonia dystrophica: obstetric complications. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132(3):265-70.
- Jaffe R, Mock M, Abramowicz J, Ben-Aderet N. Myotonic dystrophy and pregnancy: a review. *Obstet Gynecol Surv* 1986;41(5):272-8.
- Erikson A, Forsberg H, Drugge U, Holmgren G. Outcome of pregnancy in women with myotonic dystrophy and analysis of CTG gene expansion. *Acta Paediatr* 1995;84(4):416-8.