

# **Distrofia miotónica neonatal. Diagnóstico familiar consecutivo a su observación en el recién nacido**

**J. Uberos\*, J. Rodríguez\*, J. Luzón\*\*, A. Rodríguez-Leal\***

\* Servicio de Pediatría Hospital de Motril (Granada)

\*\* Neurofisiología Clínica

Ciudad Santiana Virgen de las Nieves  
Motril (Granada), 1 de Abril de 1997

## **Nota clínica**

### **RESUMEN**

La enfermedad de Steinert o distrofia miotónica (DM) es una enfermedad heredodegenerativa cuyo defecto se localiza en el cromosoma 19 y se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante de penetrancia completa apareciendo un empeoramiento de la clínica en las sucesivas generaciones de una familia afectada por la enfermedad. El diagnóstico de DM neonatal se establece frecuentemente a través del conocimiento del diagnóstico en la madre, menos frecuentemente por el conocimiento de la enfermedad en el padre, y sólo de forma ocasional es la madre quien es diagnosticada a través del conocimiento de la enfermedad en su hijo; este es el supuesto que nos ocupa. El presente caso clínico debe servir para recalcar una vez más la necesidad de efectuar una anamnesis completa, necesidad que se amplía como es lógico al campo de la perinatología.

**Palabras Clave:** Distrofia miotónica. Hipotonia.

### **NEONATAL MYOTONIC DYSTROPHY. A CONSECUTIVE FAMILIAR DIAGNOSIS TO YOUR OBSERVATION IN THE NEWBORN**

### **SUMMARY**

The disease of Steinert or myotonic dystrophy (DMK) is a heredodegenerative disease whose defect is located in the chromosome 19 and is transmitted with an inheritance standard autosomic dominant of penetration complete, appearing a deteriorate of the clinic in the successive generations of a family affected by the disease. I diagnose it of neonatal DMK is established frequently through knowlodgo of the disease in the mother, less frequently by the knowledge of the disease in the father, and only in a way occasional is the mother who is diagnosed through knowledge of the disease in your son; this is the supposed that occupies us. The present clinical case must serve to emphasize once again the need of effecting an complete anarnnesis, need that is wide as is logical to the field of the perinathology.

**Key Words:** Myotonic dystrophy. Hypotony.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Steinert o distrofia miotónica (DM) es una enfermedad heredo-degenerativa cuyo defecto se localiza en la región 19q13.3 del cromosoma 19<sup>1</sup> y se transmite con un patrón de herencia autosómico dominante de penetrancia completa apareciendo un empeoramiento de la clínica en las sucesivas generaciones de una familia afectada por la enfermedad<sup>2</sup>. El gen responsable de dicha enfermedad codifica la síntesis de una proteincinasa que actúa sobre los procesos de despolarización y repolarización celular<sup>1</sup>. La clínica de la DM es muy variable en cuanto a gravedad e inicio de la misma, ya que abarca desde formas asintomáticas diagnosticadas en un adulto con cataratas, hasta formas neonatales de gravedad variable. Aunque los síntomas más característicos son de tipo neuromuscular, la enfermedad de Steinert es una enfermedad multisistémica que puede afectar a diversos órganos y sentidos. Existen tres formas clínicas: 1) *Clásica* que debuta en la adolescencia y combina debilidad y atrofia muscular progresiva junto a miotonía y manifestaciones extramusculares, neurológicas, endocrínicas, digestivas, cardiocirculatorias y respiratorias. 2) *Congénita* presenta severa hipotonía generalizada y debilidad facial bilateral, que motiva dificultad para la succión y deglución junto con graves trastornos respiratorios que pueden evolucionar a un síndrome de distrés respiratorio neonatal. 3) *Forma asintomática*, caracterizada por cursar sin sintomatología neuromuscular. Se presenta el caso de un recién nacido con hipotonía neonatal sin historia familiar conocida hasta el momento de procesos neuromusculares.

## CASO CLÍNICO

Paciente que tras el nacimiento presenta hipotonía generalizada. Antecedentes: *Gestación*.- Madre primigesta sin enfermedades conocidas hasta ese momento. Amenaza de aborto. Gestosis en tratamiento con alfametildopa, diazepam e hidralazina. Serologías de Lúes, Rubeola, Toxoplasma, Citomegalovirus y Herpes

simple en 1º y 3º trimestre negativas. Test no estresante hiporeactivo en dos ocasiones.

*Parto*.- E.G. 37 semanas; presentación cefálica. Cesárea con anestesia general por desproporción cefalo-pélvica. Bolsa rota 22 horas antes del parto. Líquido amniótico claro. Reanimación neonatal que precisa O<sub>2</sub> con presión positiva intermitente. Apgar 5/7. Silverman 0. *Exploración al ingreso*: Sornatorneúa.- Talla 53 cm (p75); PC 37 cm (>p97); P 3350 (p75-p90). Aspecto edematoso con hipotonía generalizada y actitud en libro abierto. Acrocianosis. Facies con «boca de carpa» e hipertelorismo. Auscultación cardiorespiratoria con murmullo alveolar disminuido y tonos cardíacos normales. Pulsos periféricos simétricos. Abdomen sin hallazgos patológicos. Reflejo de Moro incompleto con prensión y succión débil, reflejo de búsqueda abolido. *Exploraciones complementarias*: grupo sanguíneo 0 (-) con Test de Coombs directo negativo. Hemograma: 5.260.000 hematias/mm<sup>3</sup>, Hb 20 g/dl, Hto 62.6%, plaquetas 213.000, leucocitos 14.200 cel/mm<sup>3</sup> (N 49, L 42, M 9), Na 141 mEq/l, K 5.5 mEq/l, Ca 8.5 mg/dl, proteína C reactiva 0.41 mg/dl. Glucosa 73 mg/dl, GOT 65 UI/l, GPT 5 UI/l, g-GT 124 UI/l, CPK 147 UI/l. Bilirrubina total al quinto día de vida: 283 mmol/l. Hemocultivos negativos. Gasometría de arteria umbilical pH 7.32, pCO<sub>2</sub> 41.2, pO<sub>2</sub> 58, CO<sub>2</sub>H 21.8, Sat. O<sub>2</sub> 87.7. Actividad de Protrombina: 26%, controles posteriores normales tras varias dosis de vitamina K. Determinación de cocaína y morfina en orina (inhibición de la hemaglutinación - ONTRAK) negativa. Test de Prostigmine: negativo. TSH 7.47 mU/ml. (N: 0.5-6), T4 libre 2.63 ng/dl (N: 0.9-2.1). Cariotipo 46XX normal. Rx de Tórax: diafragmas muy elevados bilateralmente con parénquima pulmonar y silueta cardíaca normales. Ecografía transfontanelar y abdominal normales al nacimiento; a los 4 meses se aprecia aumento de tamaño del sistema ventricular y cisterna magna. Resonancia magnética nuclear (T1 y T2) donde se confirma dilatación ventricular (hidrocefalia comunicante) e hipoplasia de vermis cerebeloso. EMG y estudio electrofisiológico de conducción nerviosa realizado a los 3 meses de edad donde se detectan dudosos potenciales miotónicos en músculo tibial anterior derecho. EMG y estudio electrofisiológico de

conducción nerviosa realizado en la madre muestra abundantes descargas miotónicas y pseudomiótónicas en músculo abductor corto del pulgar, deltoides y bíceps; conducción motora y sensitiva normales.

**Evolución:** desde el nacimiento presenta trastorno ventilatorio transitorio que requiere  $\text{FiO}_2$  máxima del 40% para mantener saturaciones de  $\text{O}_2$  normales. No se aprecian movimientos de succión efectivos hasta el tercer día de vida. A los dos meses persiste hipotonía en cintura escapular y se descubren fasciculaciones en la lengua y al estímulo mecánico se aprecia un «rodete miotónico». Ante la presencia de estos hallazgos se indaga en la existencia de enfermedades neuromusculares en la familia no detectadas hasta ese momento; observándose la existencia de clínica miotónica en varios familiares cercanos (Fig. 1). A los 9 meses de edad se observa un desarrollo psicomotor normal con marcha liberada a los 15 meses.

## DISCUSIÓN

La DM se debe a una repetición anormal de un triplete de bases de C-T-G, el fragmento de ADN que contiene estos tripletes es inestable en esta enfermedad, siendo el número de tripletes presentes en cada forma clínica de DM, parece estar relacionado con la mayor o menor afectación clínica en cada caso<sup>3,4</sup>. Durante la meiosis este fragmento tiende a expandirse y es probable que la clínica sea más florida en cada generación sucesiva.

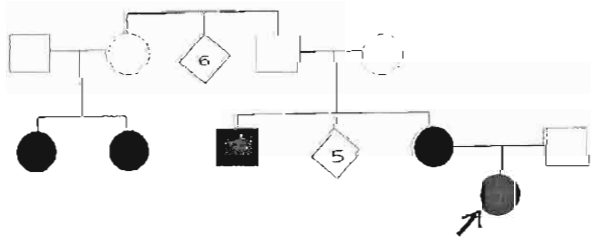


Fig. 1. — Árbol genealógico de la enfermedad.

El desconocimiento de enfermedades neuromusculares en la gestante puede ser un factor ominoso que contribuya a un mal resultado obstétrico; por esta razón pensamos que esta posibilidad debe plantearse siempre en mujeres sin enfermedades conocidas que presenten antecedentes de abortos de repetición, falta de dinámica uterina o hemorragia uterina postparto<sup>9</sup>. En un 50% de los casos las madres notan pocos movimientos fetales, es característica la existencia de polihidramnios, debido a la incapacidad para deglutir que presenta el feto; el riesgo de abortos es mayor, así como las retenciones placentarias, placentas previas y hemorragias postparto; relacionadas posiblemente con la presencia de contracciones incoordinadas del músculo liso uterino y la poca fuerza de la pared abdominal<sup>9</sup>. Es incuestionable que el conocimiento de la enfermedad en los familiares debe contribuir a un mejor manejo del niño, derivándose del desconocimiento de la patología en la madre un retraso innecesario en el enfoque diagnóstico del niño.

Lo más característico de nuestro paciente es la presencia de una hipotonía generalizada, habiéndose excluido precozmente causas metabólicas<sup>5</sup>, tóxicas<sup>6,7,8</sup> o hipóxico-isquémicas<sup>9,10,11</sup>. La debilidad facial que presenta el recién nacido le da un aspecto peculiar con «boca de carpa» (Fig. 2), al presentar acortamiento de la porción media del labio superior. Es frecuente la existencia de dificultad respiratoria, por afectación de los músculos intercostales y del diafragma, lo que origina un defecto ventilatorio que nosotros tuvimos ocasión de observar en nuestro paciente<sup>5,12,13</sup>. La incompetencia digestiva, manifestada como debilidad faríngea, hipomotilidad y dilatación del esófago y colon es también habitual<sup>14,15</sup>, aunque en nuestro caso sólo se manifestó como incapacidad transitoria en la deglución. La hipotonía muscular manifiesta desde el nacimiento desaparece progresivamente, recuperándose la fuerza muscular en los 2-3 primeros meses de vida; de igual forma van instaurándose los potenciales miotónicos no detectables hasta ese período.

La hipotonía al nacimiento es difícil de valorar desde el punto de vista etiológico debido a los diversos factores que intervienen en la regu-

lación fisiológica del tono muscular en el recién nacido. Se podrían considerar dos tipos de hipotonías: 1) *Hipotonía paralítica*, donde la falta de movilidad es más evidente que la hipotonía, pudiéndose relacionar esta hipotonía con lesiones a nivel neuromuscular. 2) *Hipotonía no paralítica*, donde existe predominio de la hipotonía y esta conservada la movilidad; esta forma parece relacionarse con lesiones del SNC.

Una aproximación diagnóstica hacia el recién nacido hipotónico incluiría además de la historia clínica prenatal (en la que se investigarían antecedentes de consanguinidad, hijos muertos, abortos previos, disminución de los movimientos fetales, polihidramnios, alteraciones de la presentación, mecanismo del parto y patología neuromuscular en la familia) los datos referentes al recién nacido (existencia de dificultad respiratoria, trastornos de alimentación, actitud del recién nacido, actividad espontánea, tono muscular, reflejos osteotendinosos, existencia de deformidades, contracturas y rasgos dismórficos asociados)<sup>13,15</sup>.

En la *hipotonía de origen central* (SNC) la debilidad muscular predomina en miembros, los reflejos osteotendinosos son normales y posteriormente exaltados. Los estudios electrofisiológicos de conducción nerviosa y biopsia muscular son también normales. Existen síntomas de afectación central, como convulsiones y retraso mental.

Entre las *hipotonías de origen neuromuscular* podemos distinguir entre las producidas a nivel



Fig. 2. — Aspecto de la paciente y su madre.

de segunda motoneurona, que se caracterizan por arreflexia y atrofia, existencia de fasciculaciones, EMC y biopsia muscular patológicos, con enzimas musculares y LCR normal. Las debidas a lesiones del sistema nervioso periférico, presentan debilidad muscular distal, reflejos osteotendinosos disminuidos/ausentes y sensibilidad alterada. El LCR, los estudios electrofisiológicos de conducción nerviosa, la biopsia muscular y nerviosa pueden ser patológicos.

En las *hipotonías de causa muscular* se presenta debilidad en miembros de predominio proximal y los reflejos osteotendinosos están disminuidos en función del grado de debilidad muscular. No existen fasciculaciones. Los enzimas musculares están elevados y el EMG y biopsia muscular son patológicos.

En las lesiones a nivel de la placa motriz, la debilidad muscular incluye la musculatura facial y extraocular. El EMG es patológico siendo el LCR, enzimas musculares, reflejos osteotendinosos y sensibilidad normales<sup>13</sup>.

El diagnóstico diferencial de la DM se debe realizar principalmente con: 1) Afrofas musculares espinales<sup>10</sup>, en su forma infantil o enfermedad de Werdnig-Hoffman (alteración a nivel de la neurona motora inferior). Se caracteriza por la existencia de atrofia muscular con arreflexia. 2) Miopatías congénitas como la miopatía nemalínica, centronuclear y del core central, que presentan una clínica similar a la DM por lo que para el diagnóstico diferencial es importante el conocimiento de la enfermedad en la familia, confirmándose por biopsia muscular<sup>17,18</sup>. 3) Distrofia muscular o enfermedad de Duchenne donde no existe ningún caso descrito de inicio en el periodo neonatal, las manifestaciones clínicas comienzan en el segundo año de vida<sup>19</sup>. 4) Hipotonías originadas en la unión neuromuscular (Miastenia Gravis), que se caracterizan por la presencia desde el nacimiento de ptosis palpebral, debilidad y dificultad en la succión y en la respiración, recuperándose en el primer mes de vida<sup>20</sup>, su diagnóstico puede sospecharse tras realización del test de prostigmine, realizado en nuestro paciente y con resultado negativo. 5) Las polineuropatías presentan signos deficitarios sensitivos y motores, de predominio distal y afectación simétrica<sup>4</sup>.

El diagnóstico de DM neonatal se establece frecuentemente a través del conocimiento del diagnóstico en la madre, menos frecuentemente por el conocimiento de la enfermedad en el padre<sup>21</sup>, y sólo de forma ocasional es la madre quien es diagnosticada a través del conocimiento de

la enfermedad en su hijo, éste es el supuesto que nos ocupa. El presente caso clínico debe servir para recalcar una vez más la necesidad de efectuar una anamnesis completa, necesidad que se amplía como es lógico al campo de la perinatología.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Woods G, Black G, Norbury G. Male neonatal death and progressive weakness and immune deficiency in females: an unknown X linked condition. *J Med Genet* 1995; 32: 191-196.
2. 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 literatura) Maladie de Steinert et grossesse. A propos d'un cas et des données récentes de la littérature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)* 1995; 24: 177-180.
3. Pedrol E, Casademunt J. Enfermedad de Steinert o distrofia miotónica. *Pediatría Rural* 1994; 24: 266-273.
4. Chakraborty R, Stivers DN, Deka R, Yu LM, Shriver MD, Ferrel RE. Segregation distortion of the CRG repeats at the myotonic dystrophy locus. *A J Hum Genet* 1996; 59: 109-118.
5. Goodman SI, Greene CL. Trastornos metabólicos del recién nacido. *Pediatr Rev (ed esp)* 1994; 15: 311-317.
6. García Márquez P, Baz Alonso MJ. Síndrome de abstinencia a benzodiacepinas en el recién nacido. Casos clínicos. *An Esp Pediatr* 1993; 38: 555-556.
7. Arcas Cruz R, Figueras Aloy J, Vilanova Juánola JM, Comas Mastmitja L, Jiménez González R, Cruz Hernández M. Recién nacido de madre adicta a las drogas: aspectos maternos, perinatológicos, neonatales y síndrome de abstinencia. *An Esp Pediatr* 1991; 34: 123-127.
8. Morena V, Ormeñaca Teres I, Moyano I, Cano M, Quero Jiménez J. Recién nacidos de madres adictas a heroína. Estudio de 45 casos. *An Esp Pediatr* 1988; 28: 9-14.
9. Esque Ruiz MT, Closa Monasterolo R, Demestre Guasch X, Figueras Aloy J, Medina Urquiza MA, Posa Bernades J, Zuasnabar Cotro A. Factores perinatales predictivos de encefalopatía hipoxicoisquémica en el recién nacido asfíctico. *An Esp Pediatr* 1989; 31: 519-522.
10. González de Dios J. Clínica de la asfíxia perinatal. *Arch Pediatr* 1994; 45: 381-390.
11. Pérez González JM, Legido A, Sanper MP, Ventura MP. Correlación clínico pronóstica de la encefalopatía hipoxico-isquémica. *An Esp Pediatr* 1995; Suppl. 73: 20-24.
12. González de Dios J. Aproximación diagnóstica en el recién nacido y lactante hipotónico («Floppy infant»). *Arch Pediatr* 1995; 46: 309-318.
13. Villa Elizaga I, Alvarez MJ. El recién nacido hipotónico. *An Esp Pediatr* 1988; 29: 19-23.
14. Vega Gutiérrez ML, Benito Fernández C, Álvarez Gómez MJ, Hernández Lizoain JL, Narbona García J, Villa Elizaga L. Reflujo gastroesofágico en pacientes neurológicos pediátricos. *An Esp Pediatr* 1993; 38: 232-236.
15. Nanassis K, Richard KE, Frowein RA. (Autonomic dysfunction and the development of secondary brain death syndrome). Vegetative Störungen und Entwicklung des sekundären Hirntodsyndroms. *Zentralbl Neurochir* 1995; 56: 73-77.
16. Hernández Chico C, Velasco Sampedro E, Valero Quirós C, García Patiño E, Moreno Herrero F. Diagnóstico prenatal de atrofia muscular espinal. *An Esp Pediatr* 1995; 42: 429-435.
17. Colomer Oferil J, López Castillo J, Poo Argüelles P, Vila Torres J, Fernández Álvarez E. Miopatía nemalínica forma congénita neonatal y moderada a propósito de tres observaciones. *An Esp Pediatr* 1993; 39: 517-520.
18. Cañete Estrada R, Sánchez Polaina R, Peña Amaro J, Suanes Cabello A, Ballesteros Ruiz C. Miopatía de eje central. Revisión de sus complicaciones. *An Esp Pediatr* 1993; 39: 257-259.
19. Baldellou A, López J, Santolana MI, Giménez JA. Avances en las distrofias musculares progresivas de Duchenne y Becker. *An Esp Pediatr* 1994; 40: 73-78.
20. Calbrè Segú J, Arcas Cruz R, Figueras Aloy J, Jiménez González R. Miastenia gravis neonatal. *An Esp Pediatr* 1988; 29: 85-87.
21. López de Munain A, Blanco A, Empananza JJ, Martí Massó JF, Cobo A, Basauri B, Martorell L, Beiget M, Martínez Lage J. Anticipation in myotonic dystrophy: a parental sex-related phenomenon. *Neuroepidemiology* 1994; 13: 75-78.