

## REVISIÓN DE CONJUNTO

# Distrofia miotónica de Steinert y gestación

M.A. Barber, I. Eguiluz, W. Plasencia y O. Ramírez

Servicio de Obstetricia y Ginecología. Hospital Universitario Materno-Infantil de Canarias. Las Palmas de Gran Canaria. España.

## SUMMARY

Myotonic dystrophy is an unusual entity, which is rarely associated with pregnancy due to the fact that those people who are affected usually present with genital atrophy and hypogonadism. It is a neuro-endocrine «inherit-degenerative» dystrophy, with dominant autosomic transmission. Its association with pregnancy can lead to different problems. The myotony often worsens and obstetric complications increase; miscarriage, preterm delivery, hydrops fetalis, intrauterine death, difficulties in expulsion, intra and post partum haemorrhage. Signs of fetal affectation during pregnancy are hydrops, hydramnios, a reduction in fetal movements, and a slow fetal heart rate. Familial antecedents, severe hypotony or respiratory distress in the neonate are suggestive of the congenital form of myotonic dystrophy. The congenital form has a poor prognosis, and is more difficult to diagnose. Today, molecular genetic techniques allow to make both prenatal and an early neonatal diagnosis.

## INTRODUCCIÓN

La distrofia miotónica fue descrita en 1909 por Steinert y es la distrofia muscular más frecuente en el adulto<sup>1</sup>, con una incidencia de 13,5 por 100.000 nacidos vivos<sup>1</sup>. Afecta por igual a varones y mujeres. Se trata de una miopatía hereditaria multisistémica que cursa característicamente con miotonía y debilidad<sup>1,2</sup>.

## DISCUSIÓN

La distrofia miotónica de Steinert es una enfermedad autosómica dominante por afección del cromosoma

19, sin que se hayan descrito casos asociados a nuevas mutaciones<sup>3</sup>. Los pacientes con la enfermedad de Steinert muestran una región inestable de ADN en 19q 13.3, caracterizada por la repetición del trinucleótido CTG<sup>4</sup>. Al heredarse de forma autosómica dominante, el 50% de la descendencia de los enfermos resultará afectada, por lo que la aparición repetida de este triplete inestable es de utilidad para el diagnóstico prenatal de la enfermedad<sup>5,6</sup>. Como en otras enfermedades neurológicas de origen genético, en la enfermedad de Steinert se produce un fenómeno de anticipación genética con aumento de la gravedad de la enfermedad en generaciones sucesivas, lo que da más importancia aún, si cabe, al diagnóstico prenatal<sup>7</sup>.

Clínicamente tiene una gran variabilidad y es una enfermedad multisistémica, con predilección por el sistema muscular. En general se inicia precozmente, en la infancia, con la aparición inicial de la miotonía, que se manifiesta por «la dificultad de relajación de las manos tras cerrarlas voluntariamente». Con posterioridad se irá instaurando de modo paulatino la distrofia muscular y la debilidad<sup>8</sup>.

La atrofia y debilidad de la musculatura facial hace que los pacientes afectados por la enfermedad de Steinert presenten una facies típica de «cara enjuta». La afección comienza por la musculatura distal de los miembros. Los músculos del cuello también resultan precozmente afectados. La afección palatina, faríngea y lingual produce disartria, voz nasal y dificultad para la deglución. La debilidad que se produce en las musculaturas extensoras de la muñeca y de los dedos, así como de la musculatura intrínseca de las manos, dificulta el funcionamiento de las pacientes. Aunque la afección muscular es predominantemente distal, con la evolución de la enfermedad también se puede producir afección proximal en algunos pacientes. En casos graves se puede producir debilidad del diafragma y de los músculos intercostales, llegando a un cuadro de insuficiencia respiratoria<sup>9-11</sup>.

Aceptado para su publicación el 29 de mayo de 2003.

**TABLA I. Manifestaciones de la enfermedad de Steinert**

Miotonía y atrofia muscular  
 Debilidad distal  
 Cara enjuta  
 Disartria, voz nasal y dificultad para la deglución  
 Debilidad diafragma/músculos intercostales; insuficiencia respiratoria  
 Calvicie; frontal en varones y parcial en mujeres  
 Trastornos cardíacos de conducción  
 Bloqueos cardíacos, bloqueo cardíaco completo y muerte súbita  
 Cataratas subcapsulares posteriores  
 Deterioro intelectual  
 Hipersomnia  
 Hipogonadismo  
 Resistencia a la insulina  
 Alteraciones del tránsito intestinal

Entre las manifestaciones sistémicas de la enfermedad es típica la «calvicie», que es frontal en los varones y parcial en las mujeres, pero que puede presentarse en ambos sexos. La mayoría de los pacientes presentarán trastornos cardíacos de la conducción con bloqueos cardíacos, generalmente de grado I, pero a veces con bloqueo cardíaco completo y muerte súbita. Normalmente no suelen presentar insuficiencia cardíaca, exceptuando los casos secundarios a una insuficiencia respiratoria. Otras manifestaciones serían las cataratas subcapsulares posteriores, el deterioro intelectual, la hipersomnia, la atrofia gonadal, la resistencia a la insulina y las alteraciones del tránsito intestinal<sup>12,13</sup>. En la tabla I se resumen las manifestaciones más frecuentes de la enfermedad de Steinert.

El diagnóstico de esta entidad es fundamentalmente clínico. Puede ser necesario realizar un electromiograma, donde se objetivarían signos característicos de miotonía en la mayoría de los casos<sup>14,15</sup>. Incluso puede ser preciso realizar una biopsia muscular, en la que se demuestra una atrofia selectiva de las fibras musculares tipo 1 en el 50% de los casos, con un aumento de los núcleos centrales y ausencia de signos de necrosis muscular<sup>16</sup>.

Normalmente no es necesario tratar la miotonía de estos pacientes, aunque se puede utilizar difenilhidantoína como fármaco de primera línea. Puede ser necesaria la implantación de marcapasos en los casos con trastornos de la conducción con bloqueo cardíaco<sup>17</sup>.

La distrofia miotónica congénita es una variante de la enfermedad de Steinert<sup>18</sup>. Se trata de la enfermedad neuromuscular hereditaria más frecuente. Su transmisión es autosómica dominante, con una incidencia de 1/8.000 adultos<sup>18</sup>. Se trata de una enfermedad multisistémica que, según Lundemo et al<sup>19</sup>, se caracteriza por hipotonía y manifestaciones neuromusculares;

**TABLA II. Manifestaciones neonatales de distrofia miotónica congénita**

Hipotonía  
 Atrofia muscular  
 Retraso mental  
 Dificultad para la succión  
 Displejía facial  
 Parálisis diafragmática  
 Contracturas múltiples  
 Laxitud anal

clínicamente es una entidad más grave que la descrita en el adulto y ocasiona una alta mortalidad perinatal, aunque en realidad la forma congénita de la enfermedad de Steinert aparece solamente en un 20% de los hijos de las madres afectadas de dicha enfermedad<sup>20</sup>. A menudo, su expresión clínica no es llamativa, pero los niños pueden mostrar una hipotonía importante desde el momento del nacimiento (síntoma más característico), con desaparición de los reflejos musculares profundos y una debilidad de los músculos de la cara que les da un aspecto típico, lo que conlleva, además, otras complicaciones derivadas, como una succión débil, trastornos de la deglución y aspiraciones bronquiales frecuentes por la debilidad de la musculatura faríngea; asimismo, puede aparecer distrés respiratorio neonatal cuando la musculatura torácica resulta afectada<sup>21</sup>. No existe inicialmente el fenómeno miotónico. Cuando los niños sobreviven al período neonatal presentan un retraso global del desarrollo psicomotor de intensidad variable, así como importantes trastornos articulares. Ghizzi et al<sup>22</sup> describen como complicaciones neonatales características la hipotonía fetal marcada, la parálisis y la elevación diafragmática, así como las contracturas articulares múltiples (*fetal akinesia sequence*)<sup>23</sup>. Se produce un cuadro similar al de los hijos de madres con miastenia grave y afectados de miastenia congénita<sup>24</sup>. La biopsia muscular en estos momentos no es válida para establecer el diagnóstico con precisión. El tratamiento es preferentemente sintomático, en un intento de paliar las posibles complicaciones cardíacas y respiratorias que puedan producirse. La evolución es mala, con una alta mortalidad, así como deterioro motor e intelectual. Sus manifestaciones son muy diferentes y heterogéneas, e incluso se ha descrito la sospecha de agresiones sexuales debido a las manifestaciones anales de la enfermedad en niños<sup>25,26</sup>. En la tabla II se recogen las manifestaciones y complicaciones de la distrofia miotónica congénita.

Normalmente, es excepcional su asociación con el embarazo, ya que esta entidad se asocia frecuentemente a hipogonadismo<sup>27,28</sup>, tanto en varones como en

**TABLA III. Complicaciones del embarazo en pacientes afectadas de distrofia miotónica**

Aumento de la tasa de abortos  
 Polihidramnios  
 DPPNI  
 Aumento del segundo y tercer estadios del parto  
 Parto prematuro  
 Hemorragia puerperal  
 Retención placentaria

DPPNI: desprendimiento precoz de placenta normalmente inserta.

**TABLA IV. Manifestaciones ecográficas de la distrofia miotónica congénita**

Disminución de movimientos fetales  
 Hidramnios  
*Hidrops fetalis*  
 Postura anormal de las manos  
 Desviación cubital de los dedos  
 Pies equino-varos  
*Tent-shaped mouth*

mujeres. Durante la gestación se produce un empeoramiento del estado de estas pacientes, con una exacerbación de los síntomas de la enfermedad y un aumento de la debilidad y la miotonía<sup>29</sup>, aunque normalmente los síntomas vuelven a mejorar tras el parto. En general, se debe considerar a estas pacientes de alto riesgo obstétrico y es necesario proporcionar consejo reproductivo previo al embarazo. En las madres gestantes con miotonía puede establecerse un diagnóstico prenatal, por lo que está indicada la realización de una amniocentesis o biopsia corial<sup>30,31</sup>. El diagnóstico de confirmación se realiza mediante la identificación de la existencia de una mutación consistente en el aumento de repeticiones del triplete de nucleótidos CTG situados en el cromosoma 19q13.3<sup>32-34</sup>. Se debe tener presente que el embarazo complica la enfermedad y produce un empeoramiento significativo en la clínica de estas pacientes. Asimismo, la enfermedad puede complicar la gestación y se ha descrito un aumento en la incidencia de complicaciones<sup>35,36</sup>, como polihidramnios, parto prematuro, disdinamias y hemorragias puerperales<sup>37</sup>. La asociación con polihidramnios es muy frecuente debido a una falta de deglución fetal por la afección muscular existente<sup>38</sup>. Van de Biezenbos et al<sup>39</sup> describen, como complicaciones en madres con distrofia miotónica, un aumento en la tasa de abortos, polihidramnios, aumento del tiempo del segundo y tercer estadios del parto, retención placentaria y hemorragia posparto<sup>39,40</sup>. En la tabla III se describen las posibles complicaciones de gestaciones con distrofia miotónica

ca de Steinert. En fetos de hijos de madres con distrofia miotónica de Steinert, la existencia de hidramnios o de hipomovilidad fetal son signos indicativos de posible distrofia miotónica congénita<sup>41-44</sup>. Si bien los signos de disminución de movimientos fetales e hidramnios son los más característicos como manifestaciones prenatales de esta enfermedad, se han descrito otros hallazgos ultrasonográficos, como la «boca en tienda de campaña» (*ten-shaped mouth*)<sup>45</sup> o el hidrops fetal no inmune<sup>46</sup>. En la tabla IV se recogen los hallazgos ecográficos más frecuentes. En cuanto al control del embarazo, debe ser exhaustivo, con visitas mensuales, se debe realizar interconsulta al servicio de neurología, e incluso se debe descartar la posibilidad de un bloqueo cardíaco mediante un estudio cardiológico y electrocardiograma al inicio de la gestación; asimismo, se realizará un estudio oftalmológico ante la eventual existencia de cataratas<sup>47,48</sup>.

En cuanto al momento del parto, se debe realizar un control estricto de constantes. La anestesia epidural estaría indicada<sup>49,50</sup>. La elección de la vía de parto se realizaría únicamente bajo criterios obstétricos<sup>51</sup>. Se debe prevenir la aparición de hemorragias puerperales, por lo que está indicado realizar un alumbramiento dirigido. Normalmente, la sintomatología empieza a mejorar en el puerperio<sup>52,53</sup>.

## RESUMEN

La distrofia miotónica es una entidad infrecuente, raramente asociada a la gestación debido a que las personas afectadas suelen presentar atrofia genital con hipogonadismo. Se trata de una distrofia neuroendocrina heredodegenerativa, con transmisión autosómica dominante. Su asociación con el embarazo produce diferentes alteraciones: agravamiento de la miotonía y aumento de las complicaciones obstétricas, como un incremento de la tasa de abortos, un parto prematuro, hidrops fetal, muerte intrauterina, expulsivo prolongado, hemorragias intraparto o posparto, etc. Los signos que orientan a una afección fetal durante la gestación son: hidrops, hidramnios, disminución de los movimientos fetales y enlentecimiento del ritmo cardíaco, y los que sugieren una distrofia miotónica en su variante congénita son: antecedentes familiares, hipotonía grave o distrés respiratorio grave.

La variante congénita tiene un peor pronóstico y un diagnóstico más difícil. Actualmente, las técnicas de genética molecular permiten la realización de un diagnóstico prenatal y neonatal precoz de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Mendel JR, Griggs RC. Miopatías hereditarias, metabólicas, endocrinas y tóxicas. En: De Issebacher KJ, Braunwald E, Wilson JD, Martin JB, Fauci AS, Kasper DL, editores. Harrison. Principios de medicina interna. Madrid: Interamericana-McGraw-Hill, 1994; p. 2749-69.
- Harper PS. Congenital myotonic dystrophy in Britain. I. Clinical aspects. Arch Dis Child 1975;50:505-13.
- Can B, Schaefer FV, Malik S, Floyd M, Say B. Clinical expression of myotonic dystrophy: the predictive role of DNA diagnosis. J Okla State Med Assoc 1998;91:7-10.
- Spranger M, Janssen B, Rating D, Spranger S. Disease picture of myotonic muscular dystrophy in patients with large CTG triplet expansion. Nervenarzt 1999;70:131-5.
- Smeets HJ, Nillesen WM, Los F, Busch HF, Korneluk RG, Wieringa B, et al. Prenatal diagnosis of myotonic dystrophy by direct mutation analysis. Lancet 1992;340:237-8.
- Tachi N, Ohya K, Chiba S, Sato T, Kikuchi K. Minimal somatic instability of CTG repeat in congenital myotonic dystrophy. Pediatr Neurol 1995;12:81-3.
- Ashizawa T, Dubel JR, Dunne PW, Fu YH, Pizzuyi A, Caskey CT, et al. Anticipation in myotonic dystrophy. II. Complex relationships between clinical findings and structure of the GCT repeat. Neurology 1992;42:1877-83.
- Marcelino M, Espejo AB, Herrera JA, Pahino M, Burgos MA, Larracochea JM. Distrofia miotónica de Steinert y malos resultados perinatales. A propósito de un caso. Clin Invest Ginecol Obstet 1998;25:30-1.
- Avaria M, Patterson V. Myotonic dystrophy: relative sensitivity of symptoms signs and abnormal investigations. Ulster Med J 1994;63:151-4.
- Krstic S, Gospavic J, Dozic S, Vidakovic Z, Filipovic B. Correlation of the myotonic syndrome in dystrophic and congenital myotonia. Neurologia 1978;26:195-9.
- Shore RN. Letter: myotonic dystrophy. Obstet Gynecol 1975;45:234.
- Linoli G, Ceccatelli P, Malentacchi GM. Pharyngo-esophageal motility disorders in Steinert's myotonic dystrophy. Description of a case presenting with dysphagia. Pathologica 1992;84:523-30.
- Nonaka I, Kobayashi O, Osari S. Nondystrophinopathic muscular dystrophies including myotonic dystrophy. Semin Pediatr Neurol 1996;3:110-21.
- Renault F, Fedida A. Early electromyographic signs in congenital myotonic dystrophy. A study of ten cases. Neurophysiol Clin 1991;21:201-11.
- Sun SF, Streib EW. Myotonic dystrophy: limited electromyographic abnormalities in 2 definite cases. Clin Genet 1983;23:111-4.
- DiRocco M, Gennarelli M, Veneselli E, Bado M, Romanengo M, Celle ME, et al. Diagnostic problems in congenital myotonic dystrophy. Eur J Pediatr 1996;155:995.
- Hilton-Jones D. Myotonic dystrophy: forgotten aspects of an often neglected condition. Curr Opin Neurol 1997;10:399-401.
- Carroll JE, Brooke MH, Kaiser K. Letter: diagnosis of infantile myotonic dystrophy. Lancet 1975;2:608.
- Lundemo G, Laerdal A. Congenital myotonic dystrophy [abstract]. Tidsskr Nor Laegeforen 1992;112:1954-5.
- Dalphin ML, Noir A, Monnier G, Menget A. Congenital myotonic dystrophy. Diagnostic difficulties. Pediatrie 1992;47:677-80.
- Avanzini A, Crossignani RM, Colombini A. Sleep apnea and respiratory dysfunction in congenital myotonic dystrophy. Minerva Pediatr 2001;53:221-5.
- Ghizzi C, Cavalli C, Benedetti M, Bolognani M, Biban P. A neonatal case of congenital myotonic dystrophy. Acta Biomed Ateneo Parmense 2000;71(Suppl 1):759-63.
- Plasencia W, Eguiluz I, Doblas, Barber MA. Fetal akinesia deformation sequence. Pena-shokeir type I syndrome. Ultras Obstet Gynecol [en prensa].
- Doblas PA, Barber MA, Eguiluz I, Suárez M, Aguilera I, Andérica JR, et al. Miastenia gravis y gestación. Toko-Gin Pract 2001;61:1-5.
- Suárez L, Belanger A, Escobar H, De Blas G, Benítez J, Lobo E, et al. Suspected sexual abuse: an unusual presentation form of congenital myotonic dystrophy. Eur J Pediatr 2000;159:539-41.
- Reardon W, Hughes HE, Green SH, Lloyd Woolley V, Harper PS. Anal abnormalities in childhood myotonic dystrophy: a possible source of confusion in child sexual abuse. Arch Dis Child 1992;67:527-8.
- Delest A, Elhage A, Cosson M, Leclercq G, Gremillet C, Pasquier N, et al. Steinert's disease and pregnancy. A case report and recent literature. J Gynecol Obstet Biol Reprod 1995;24:177-80.
- Jaffe R, Mock M, Abramowicz J, Ben-Aderet N. Myotonic dystrophy and pregnancy: a review. Obstet Gynecol Surv 1986;41:272-8.
- Dufour P, Berard J, Vinatier D, Savary JB, Dubreucq S, Monnier JC, et al. Myotonic dystrophy and pregnancy. A report of two cases and a review of the literature. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997;72:159-64.
- Spence MA, Lange K, Crandall BF. Computations for prenatal prediction of myotonic dystrophy. Lancet 1976;2:1198-9.
- Insley J, Bird GW, Harper PS, Pearce GW. Prenatal prediction of myotonic dystrophy. Lancet 1976;1:806.
- Myring J, Meredith AL, Harley HG, Kohn G, Norbury G, Harper PS, et al. Specific molecular prenatal diagnosis for the CTG mutation in myotonic dystrophy. J Med Genet 1992;29:78-8.
- Brook JD, McCurrach ME, Harley HG, Buckler AJ, Church D, Aburatani H, et al. Molecular basis of myotonic dystrophy: expansion of a trinucleotide (CTG) repeat at the 3' end of a transcript encoding a protein kinase family member. Cell 1992;68:799-808.
- Thornton CA, Griggs RC, Moxley RT. Myotonic dystrophy with no trinucleotide repeat expansion. Ann Neurol 1994;35:269-72.
- Fossen D, Gjerstad L. Obstetric complications as the first sign of myotonic dystrophy. Acta Obstet Gynecol Scand 1986;65:667-8.
- Briard ML, Le Merrer M, Goutieres F, Aicardi J, Frezal J. Pregnancy abnormalities as alerting signs of Steinert's congenital myotonic dystrophy. J Genet Hum 1980;28:189-94.
- Lunt PW, Meredith AL, Harper PS. First-trimester prediction in fetus at risk for myotonic dystrophy. Lancet 1986;2:350-1.
- Levine AB, Eddleman KA, Chitkara U, Willner JP, Vosatka RJ, Berkowitz RL. Congenital myotonic dystrophy: an often unsuspected cause of severe polyhydramnios. Prenat Diagn 1991;11:111-5.
- Van de Biezenbos JB, Nijhuis JG, Brunner HG. Dystrophia myotonica and pregnancy [abstract]. Ned Tijdschr Geneesk 1992;136:2480-2.
- Pearse RG, Howeler CJ. Neonatal form of dystrophia myotonica. Five cases in preterm babies and review of early reports. Arch Dis Child 1979;54:331-8.
- Ito T, Tanikawa M, Miura H, Teshima N, Kadowaki K, Nagata N, et al. The movements of fetuses with congenital myotonic dystrophy in utero. J Perinat Med 1996;24:277-82.

42. Dunn L, Dierker L. Recurrent hydramnios in association with myotonia dystrophica. *Obstet Gynecol* 1973;42:104-6.
43. 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: 974-7.
44. Broekhuizen F, De Elejalde M, Elejalde R, Hamilton P. Neonatal myotonic dystrophy as a cause of hydramnios and neonatal death. *J Reprod Med* 1983;28:595-9.
45. Mashiach R, Rimón E, Achiron R. Tent-shaped mouth as a presenting symptom of congenital myotonic dystrophy. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2002;20:312-3.
46. Stratton RF, Patterson RM. DNA confirmation of congenital myotonic dystrophy in non-immune hydrops fetalis. *Prenat Diagn* 1993;13:1027-30.
47. Creel DJ, Crandall AS, Ziter FA. Identification of minimal expression of myotonic dystrophy using electroretinography. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1985;61:229-35.
48. Blayney M, Clarke WN. Persistent tunica vasculosa lentis as a sign of congenital myotonic dystrophy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1994;31:384-6.
49. Kikutani T, Inagi T, Sugimoto K, Shimada Y. Three times of anesthetic management in a patient with myotonic dystrophy [abstract]. *Masui* 2002;51:274-6.
50. Boyle R. Antenatal and preoperative genetic and clinical assessment in myotonic dystrophy. *Anaesth Intensive Care* 1999;27:301-6.
51. Sciarra J, Steer C. Uterine contractions during labor in myotonic muscular dystrophy. *Am J Obstet Gynecol* 1961;82: 612-5.
52. Webb D, Muir I, Faulkner J, Johnson G. Myotonia dystrophica: obstetric complications. *Am J Obstet Gynecol* 1978;132:265-70.
53. Cope I. Myotonic dystrophy and pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1981;21:240-1.