

Más allá de las pausas de apnea en el prematuro: distrofia miotónica tipo 1 congénita

Beyond premature apnea pauses: congenital myotonic dystrophy type 1

Patricia del Olmo Segura^a, Carolina Solé Delgado^b, Elena Martínez del Val^c

^aResidente de Pediatría. Hospital Fundación Alcorcón. Madrid, España.

^bDepartamento de Neonatología. Hospital Fundación Alcorcón. Madrid, España.

^cDepartamento de Neuropediatría. Hospital Fundación Alcorcón. Madrid, España.

Recibido: 5 de enero de 2024; Aceptado: 4 de julio de 2024

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

La Distrofia Miotónica 1 (DM1) congénita se caracteriza por hipotonía, compromiso respiratorio, diplejía facial, alimentación deficiente, artrogriposis e hiporreflexia. Su diagnóstico requiere alto índice de sospecha, y puede suponer un reto diagnóstico para los pediatras, especialmente si coexisten otros procesos como la prematuridad.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Las manifestaciones iniciales de la DM1 congénita pueden pasar desapercibidas en el prematuro, al solaparse manifestaciones como apneas, compromiso respiratorio y dificultades para la alimentación. La orientación diagnóstica precoz basada en puntos clave de la anamnesis y exploración física nos ayudará a dirigir las pruebas complementarias, adecuar el manejo de complicaciones, así como realizar consejo genético.

Resumen

La distrofia miotónica tipo 1 (DM1) congénita es una entidad poco frecuente que puede suponer un reto diagnóstico, especialmente si coexisten otros procesos como la prematuridad. **Objetivo:** Describir un caso clínico de presentación típica de DM1 congénita, y aumentar así la sospecha diagnóstica. **Caso Clínico:** Recién nacida pretérmino de 29 semanas que precisó ventilación mecánica no invasiva hasta la semana 41 de edad postmenstrual, presentando apneas que se manejaron con ventilación manual con bolsa autoinflable y masaje cardíaco. Inicialmente se atribuyeron a la prematuridad. Sin embargo, la paciente presentaba hipotonía, hiporreflexia, retracción aquilea bilateral, diplejía facial y succión débil, características que junto con el compromiso respiratorio, orientaban a una enfermedad neuromuscular. Como antecedentes destacaba infertilidad en la madre y polihidramnios durante la gestación. En la exploración dirigida a la madre presentaba miotonía clínica, confirmada posteriormente en el electromiograma, lo que orientó a una distrofia miotónica congénita. Se confirmó genéticamente encontrándose 2000 copias CTG en la recién nacida y 833 en su madre. **Conclusiones:** Las

Palabras clave:

Recién Nacido;
Apnea;
Distrofia Miotónica;
Anticipación Genética;
Recién Nacido
Prematuro

apneas y compromiso respiratorio en un recién nacido hipotónico y débil son una manifestación frecuente de esta enfermedad. La presencia de miotonía en la madre de un recién nacido con sospecha de enfermedad neuromuscular orienta a DM1 congénita. Este caso destaca la importancia de la anamnesis y exploración exhaustiva a la paciente y su madre como elementos claves en la orientación diagnóstica etiológica.

Abstract

Congenital myotonic dystrophy type 1 (DM1) is a rare entity that can pose a diagnostic challenge, especially if other processes such as prematurity coexist. **Objective:** to describe the typical presentation of congenital DM1 and thus increase diagnostic suspicion. **Clinical Case:** A 29-week preterm female newborn who required non-invasive mechanical ventilation until 41 weeks postmenstrual age; she presented with apnea requiring manual ventilation with a self-inflating bag and cardiac massage. Initially, it was attributed to prematurity, but on physical examination, hypotonia, hyporeflexia, bilateral Achilles tendon retraction, facial diplegia, and weak sucking were confirmed. These characteristics, together with the respiratory compromise, suggested a possible congenital neuromuscular disease. The patient's history included infertility in the mother and polyhydramnios during gestation. The examination of the mother showed clinical myotonia, later confirmed by electromyogram, which suggested congenital myotonic dystrophy. This was confirmed genetically, finding 2000 CTG copies in the newborn and 833 in her mother. **Conclusions:** Apneas and respiratory compromise in a hypotonic and weak newborn are a frequent manifestation of this disease. The presence of myotonia in the mother of a newborn with suspected neuromuscular disease should lead us to think of congenital DM1. This case highlights the importance of an exhaustive anamnesis and physical examination of the patient and her mother as key elements in the etiological diagnostic orientation.

Keywords:

Newborn;
Apnea;
Myotonic Dystrophy;
Genetic Anticipation;
Premature Newborn

Introducción

Las apneas de la prematuridad son consecuencia de la inmadurez de los mecanismos de regulación de la respiración en los recién nacidos pretérminos¹. Pese a que la prematuridad es la causa más frecuente, su diagnóstico es de exclusión. Por ello, y sobre todo si persisten tras alcanzar las 37 semanas de edad postconcepcional, se deben buscar otras etiologías. Entre ellas, las enfermedades neuromusculares, que pueden condicionar problemas respiratorios, desde apneas hasta insuficiencia respiratoria.

La distrofia miotónica tipo 1 (DM1) es la enfermedad neuromuscular más común en adultos, con una prevalencia mundial de 1:8000². Sin embargo, en su forma congénita es infrecuente, con una prevalencia que oscila según los estudios entre 2,1 y 28,6 por cada 100.000 nacidos vivos^{3,4,5}. Está causada por la expansión del triplete CTG en el gen de la proteína quinasa de la distrofia miotónica (gen DMPK), localizado en el cromosoma 19q⁶. Se transmite por herencia autosómica dominante, aunque es de origen materno en más del 90% de los casos congénitos, se postula que debido a mayor inestabilidad meiótica durante la ovogénesis⁷. Sus manifestaciones clínicas tienen un amplio espectro de gravedad y edad de presentación, ya que dependen en última instancia de la extensión en la expansión del triplete CTG, que en número mayor

de 34 es marcadamente inestable, lo que provoca que la descendencia afectada puede heredar longitudes de repetición mayores que las presentes en el progenitor. Este fenómeno se denomina anticipación clínica y provoca un aumento de la gravedad de la enfermedad y una edad de aparición más temprana en generaciones sucesivas⁸.

Aquellos con un número de repeticiones CTG entre 35 y 49 son asintomáticos; aquellos entre 50 y 150 se manifestarán como miotonía leve o debilidad, y aquellos con hasta 1000 copias presentarán el fenotipo clásico, que asocia alteraciones multisistémicas como arritmias, resistencia a la insulina, infertilidad o cataratas⁹.

La forma congénita es el fenotipo más grave, con más de 1000 repeticiones, y cuyas manifestaciones incluyen hipotonía global, insuficiencia respiratoria, dificultades de alimentación y polihidramnios⁹.

El objetivo de este reporte es describir la presentación típica de la DM1 congénita, y así aumentar la sospecha diagnóstica en un recién nacido prematuro, destacando la utilidad de la exploración en su madre.

Caso Clínico

Recién nacida pretérmino de 920 gramos en la semana 29+1 semanas de gestación mediante cesárea urgente por riesgo de pérdida de bienestar fetal y sospe-

cha de corioamnionitis materna. Es la primera hija de padres no consanguíneos, sin enfermedades conocidas hasta el momento, ni historia de abortos previos. Sin embargo, destaca la presencia de infertilidad en la madre, precisando hasta 4 ciclos de fecundación in vitro para lograr la gestación. El embarazo fue controlado y se acompañó de polihidramnios moderado. Tras rotura prematura de membranas e inicio de dinámica uterina, se administraron dos dosis de corticoterapia prenatal para la maduración pulmonar y neuroprotección con sulfato de magnesio previo al parto. La paciente presentó enfermedad de membrana hialina, que fue manejada con administración de surfactante y ventilación mecánica invasiva hasta los 7 días de vida. Posteriormente, se mantuvo con ventilación mecánica no invasiva hasta los 85 días de vida, superadas las 41 semanas de edad postmenstrual, presentando una llamativa dificultad para retirar la asistencia respiratoria. Además, presentaba frecuentes y graves apneas de características mixtas (obstruktiva y central), algunas de las cuales requirieron reanimación con bolsa autoinflable y masaje cardíaco.

En el examen físico destacaba hipotonía grave y debilidad muscular, con miembros inferiores en posición de rana, hiporreflexia y retracción aquilea bilateral, así como diplejía facial con forma en "V" invertida del labio superior, características que inicialmente pudieron pasar desapercibidas debido a la edad gestacional y a la dificultad de exploración por la inestabilidad clínica de la paciente, pero que sin embargo posteriormente se hicieron evidentes en las distintas exploraciones físicas seriadas. Además, a las 35 semanas de edad gestacional corregida se constató dificultad para la alimentación oral, no atribuible a la prematuridad, con dificultad para retirar la sonda nasogástrica.

Teniendo en cuenta la historia materna de infertilidad, el antecedente de polihidramnios durante la gestación, y la exploración física de hipotonía, diplejía facial y artrogriposis, se consideró la posible presencia de una enfermedad neuromuscular.

Se realizó entonces una exploración neurológica completa a los padres, encontrando en la madre signos clínicos de miotonía (mostrando una relajación lenta de los dedos y la mano tras una contracción muscular normal), algo que ella no percibía como sintomático, ya que le permitía hacer una vida normal.

Tras este hallazgo, se realizó a la madre un electromiograma, que mostró un patrón de descargas miotónicas que, en el contexto clínico de la paciente, sugerían una DM1. Ante estos resultados, se solicitó un estudio genético dirigido, que encontró 2.000 copias CTG en la recién nacida, y 833 copias en su madre, confirmando-se en ambas el diagnóstico definitivo de DM1, así como explicando la diferente expresividad clínica según el fenómeno de anticipación genética.

Discusión

La DM1 incluye distintas presentaciones, siendo la forma congénita la más grave de todas ellas, presentando una mortalidad de hasta el 30-40%, principalmente a causa de insuficiencia respiratoria¹⁰.

Entre los antecedentes, encontramos la infertilidad, que es una característica típica de mujeres con DM1¹¹, así como el polihidramnios (relacionado con debilidad para la deglución), que puede encontrarse hasta en un 17-25% y suele indicar afectación grave del feto^{12,13}. También es frecuente la presencia de movimientos fetales reducidos. Además, se ha descrito un mayor riesgo de prematuridad, hasta en un 30-50%¹³, que podría deberse al polihidramnios¹⁴.

Al nacimiento se caracteriza por hipotonía global y debilidad grave, así como insuficiencia respiratoria, tanto por debilidad de los músculos respiratorios como por disfunción central^{9,15}. Además, típicamente presentan otros signos de debilidad como diplejía facial con una característica forma en "V" invertida del labio superior (presente hasta en el 80%) y facie alargada por atrofia de músculos temporales y maseteros. También se observa hiporreflexia, artrogriposis de tobillos con deformidad de pie zambo (indicador de falta de movilidad en el desarrollo fetal temprano), y dificultad para la alimentación oral, con necesidad de sonda nasogástrica en muchos casos^{7,16}.

Las apneas son eventos respiratorios frecuentes en esta enfermedad, asociadas al importante compromiso respiratorio, que es la principal causa de muerte en el período neonatal, y el factor pronóstico más importante. En este sentido, la prematuridad juega también un papel importante en el pronóstico, debido al aumento de riesgo de complicaciones pulmonares que conlleva¹³. Hasta el 70-80% de los pacientes van a requerir ventilación mecánica³, indicada cuando hay hipoventilación o apnea. Si bien el uso de presión positiva de dos niveles en las vías respiratorias (BiPAP) es la primera opción, se debe utilizar presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) cuando hay un componente predominantemente obstructivo en la insuficiencia respiratoria¹⁷. Cabe destacar que en algunos casos, se puede presentar una apnea tan importante que provoque una lesión cerebral hipóxica, que haga predominar la clínica de encefalopatía, orientando erróneamente a encefalopatía hipóxico-isquémica, pasando por alto la DM1 congénita¹².

Ante una insuficiencia respiratoria neonatal que no puede ser explicada por patología respiratoria o prematuridad, debemos explorar la posibilidad de una enfermedad neuromuscular, como la atrofia muscular espinal, las miopatías congénitas, y las distrofias musculares congénitas. En concreto, ante un caso de hipotonía global con insuficiencia respiratoria, apneas,

diplejía facial y dificultades de alimentación, la DM1 congénita debería ser considerada, independientemente de la edad gestacional¹⁸.

La miotonía, tanto clínica como eléctrica, no suele estar presente en el primer año de vida¹², por lo que no es un hallazgo que buscaremos en el neonato. Sin embargo, es una característica esencial de la forma adulta, y puede encontrarse fácilmente en un examen físico dirigido y sencillo, observándose una relajación lenta de los dedos y la mano tras una contracción muscular normal en un “apretón de manos”. No es raro que un adulto, normalmente la madre, sea diagnosticado de DM1 después de dar a luz a un recién nacido afectado, lo que subraya la posibilidad de presentación subclínica de este trastorno¹². Debido a esto, ante la sospecha de una DM1, se debe examinar exhaustivamente a la madre, ya que su exploración física puede ser reveladora y clave para la orientación diagnóstica etiológica, como sucedió en el caso presentado en este reporte.

Un reconocimiento precoz de la enfermedad en prematuros nos puede ayudar a no forzar la retirada de asistencia ventilatoria ni la alimentación por sonda nasogástrica como sería lo esperable en un paciente sano, así como para iniciar terapias rehabilitadoras de manera temprana, con las implicaciones pronósticas que ello supone. El diagnóstico precoz es crucial también para un adecuado consejo genético, ya que múltiples miembros familiares suelen estar afectados, y un asesoramiento temprano permite la vigilancia y la intervención precoz en estos, así como la planificación familiar apropiada².

Conclusiones

Ante un neonato con persistencia de dificultad respiratoria y apneas pasado el período de prematuridad es importante considerar una posible enfermedad neuromuscular, y en especial la DM1, cuando coexistan signos de hipotonía, diplejía facial, artrogriposis, difi-

cultades de alimentación y antecedente de polihidramnios e infertilidad.

Esta entidad autosómica dominante, aunque se manifieste gravemente en el recién nacido, puede pasar desapercibida en la madre ya que puede cursar de forma oligosintomática. Sin embargo, los signos clínicos de miotonía son fáciles de demostrar en una exploración sencilla, con un “apretón de manos”.

Tener un alto índice de sospecha clínica basado en la anamnesis y exploración física es crucial para dirigir las pruebas complementarias y realizar un diagnóstico lo más precoz posible, con la consecuente importancia pronóstica que ello supone.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Agradecimientos

Al Hospital Fundación Alcorcón por facilitar la actividad investigadora.

Referencias

1. Eichenwald EC; Committee on Fetus and Newborn, American Academy of Pediatrics. Apnea of Prematurity. *Pediatrics*. 2016;137(1). doi: 10.1542/peds.2015-3757 PMID: 26628729.
2. Ho G, Cardamone M, Farrar M. Congenital and childhood myotonic dystrophy: Current aspects of disease and future directions. *World J Clin Pediatr*. 2015;4(4):66-80. doi: 10.5409/wjcp.v4.i4.66. PMID: 26566479.
3. Campbell C, Levin S, Siu VM, et al. Congenital myotonic dystrophy: Canadian population-based surveillance study. *J Pediatr*. 2013;163(1):120-5.e1-3. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.12.070. PMID: 23415617.
4. González de Dios J, Martínez Frías ML, Egüés Jimeno J, et al. Estudio epidemiológico de la distrofia miotónica congénita de Steinert: características dismorfológicas. *An Esp Pediatr*. 1999;51(4):389-96. PMID: 10690232.
5. Darin N, Tulinius M. Neuromuscular disorders in childhood: a descriptive epidemiological study from western Sweden. *Neuromuscul Disord*. 2000;10(1):1-9. doi: 10.1016/s0960-8966(99)00055-3. PMID: 10677857.
6. Vydra DG, Rayi A. Myotonic Dystrophy. 2023. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 PMID: 32491378.
7. Domingues S, Alves Pereira C, Machado A, et al. Distrofia miotónica congénita en una Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales: serie de casos *Arch Argent*

- Pediatr. 2014;112(1):e18-22. doi: 10.5546/aap.2014.e18. PMID: 24566794.
8. Pratte A, Prévost C, Puymirat J, et al. Anticipation in myotonic dystrophy type 1 parents with small CTG expansions. *Am J Med Genet A*. 2015;167A(4):708-14. doi: 10.1002/ajmg.a.36950. PMID: 25712547.
9. Jain A, Al Khalili Y. Congenital Myotonic Dystrophy. 2023 Feb 2. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. PMID: 32809353.
10. Echenne B, Bassez G. Congenital and infantile myotonic dystrophy. *Handb Clin Neurol*. 2013;113:1387-93. doi: 10.1016/B978-0-444-59565-2.00009-5. PMID: 23622362.
11. Ørngreen MC, Arlien-Søborg P, Duno M, et al. Endocrine function in 97 patients with myotonic dystrophy type 1. *J Neurol*. 2012;259(5):912-20. doi: 10.1007/s00415-011-6277-5. PMID: 22349862.
12. Darras BT, Volpe JJ. Muscle involvement and restricted disorders. En: Volpe's *Neurology of the Newborn*, 6th ed, Philadelphia, Elsevier 2017;922.
13. Saito Y, Matsumura K, Kageyama M, et al. Impact of prematurity and the CTG repeat length on outcomes in congenital myotonic dystrophy. *BMC Res Notes*. 2020;13(1):350. doi: 10.1186/s13104-020-05186-z. PMID: 32703309.
14. Hageman AT, Gabreëls FJ, Liem KD, et al. Congenital myotonic dystrophy; a report on thirteen cases and a review of the literature. *J Neurol Sci*. 1993;115(1):95-101. doi: 10.1016/0022-510x(93)90072-7. PMID: 8166775.
15. Summ O, Mathys C, Grimm T, et al. Central Bradypnea and Ataxic Breathing in Myotonic Dystrophy Type 1 - A Clinical Case Report. *J Neuromuscul Dis*. 2023;10(3):465-71. doi: 10.3233/JND-221652. PMID: 36911946.
16. Lagrue E, Dogan C, De Antonio M, et al. A large multicenter study of pediatric myotonic dystrophy type 1 for evidence-based management. *Neurology*. 2019;92(8):e852-e865. doi: 10.1212/WNL.0000000000006948. Erratum in: *Neurology*. 2020;94(9):414. doi: 10.1212/WNL.0000000000008819. PMID: 30659139.
17. Sansone VA, Gagnon C; participants of the 207th ENMC Workshop. 207th ENMC Workshop on chronic respiratory insufficiency in myotonic dystrophies: management and implications for research, 27-29 June 2014, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord*. 2015;25(5):432-42. doi: 10.1016/j.nmd.2015.01.011 PMID: 25728518.
18. Suárez, B; Araya, G. Síndrome hipotónico como manifestación de enfermedad neuromuscular hereditaria en la infancia. *Revista Médica Clínica Las Condes*, 2018;29(5):502-11. DOI: 10.1016/j.rmcl.2018.07.003