

10^{ma} Jornada Científica de Residentes de Genética Clínica

Título: Distrofia miotónica tipo 1: Aspectos
clínicos y genéticos.

Revisión bibliográfica

Autor:

Dra. Flabia Marrero Domínguez. Residente de tercer año de Genética
Clínica.

Dra. Laura León Sánchez. Residente de tercer año de Genética
Clínica.

Tutora: Dra. Deysi Licourt Otero. Especialista de primero y segundo
grado en Genética Clínica. Profesora e investigadora auxiliar.

Resumen

La distrofia miotónica tipo 1 o Enfermedad de Steinert es la miopatía más prevalente en el adulto. El objetivo de este trabajo es describir los aspectos clínicos y genéticos de esta condición, para lo cual se ha realizado una revisión sistemática de artículos científicos en las bases de datos MedLine y Google académico, con restricción de fecha a partir 2018, en los idiomas español e inglés. La distrofia miotónica tipo1 es una enfermedad autosómica dominante producida por la expansión de tripletes CTG en la región no codificante del gen DMPK localizada en el brazo largo del cromosoma 19, con evidente fenómeno de anticipación y diferencias claves en la ovogénesis y espermatogénesis. En función de la edad de inicio, se han descrito cinco fenotipos de la enfermedad: congénita, de inicio en la infancia, de inicio juvenil, de inicio en edad adulta o forma clásica y de inicio tardío o asintomática. Presenta síntomas en diferentes sistemas, destacándose la miotonía, debilidad muscular y atrofia muscular. Sus características clínicas y genéticas hacen que el diagnóstico sea un reto.

Palabras claves: Distrofia miotónica; Enfermedad de Steinert; Miotonía; clínica; genética.

Introducción

La distrofia miotónica tipo I (CIE-10 G71.1) es un trastorno muscular de carácter genético, que se manifiesta principalmente en adultos. Es una enfermedad autosómica dominante causada por la expansión del trinucleótido citosina-timina-guanina (CTG) en la región no codificante del gen *DMPK*, que se encuentra en el brazo largo (q) del cromosoma 19 (19q13.3). (1)

Si bien su prevalencia global es de 4,5 por cada 10000 personas lo que la convierte en una enfermedad rara pero que no deja de ser la más presente en la población adulta dentro del grupo de enfermedades neuromusculares hereditarias. Con respecto al tipo 2, la distrofia miotónica tipo 1 es más frecuente con algunas excepciones en los países de la zona norte y media de Europa. Las estimaciones epidemiológicas realizadas en Latinoamérica la posicionan como la más frecuente de las enfermedades neuromusculares. (2, 3, 4, 5)

En Cuba, la Genética Clínica ha alcanzado un gran desarrollo, apoyado en el uso de nuevas tecnologías, se han implementado programas poblacionales para el estudio de diferentes enfermedades, siendo capaz de esta manera de brindar un mejor asesoramiento genético a individuos y familias en riesgo o afectados. Sin embargo, en la distrofia miotónica tipo 1, no se han realizado investigaciones sobre el fenotipo característico de la entidad en las personas que integran las diferentes generaciones de cada familia, no se ha estudiado el comportamiento de los fenómenos biológicos presentes en dicha enfermedad ni sus características epidemiológicas. Se hace necesario para futuras investigaciones encaminadas a este, realizar una revisión actualizada sobre los aspectos clínicos y genéticos de la distrofia miotónica tipo 1.

Objetivo:

Describir los aspectos clínicos y genéticos de la distrofia miotónica tipo 1.

Desarrollo

1. Concepto y clasificación

Las distrofias musculares son un grupo heterogéneo de enfermedades del músculo estriado causadas por mutaciones genes que determinan la reducción, ausencia o disfunción de proteínas esenciales para la estabilidad estructural y funcional de las fibras musculares esqueléticas, lo que conduce a la destrucción y debilidad muscular de forma progresiva. (6)

La distrofia miotónica tipo 1, enfermedad de Steinert, enfermedad de Steinert-Curschmann, enfermedad de Batten-Gibb, miotonía atrófica o DM1 (OMIM 160900, ORPHA 273, CIE-9-MC 359.21, CIE-10 G71.1, CIE-11 8C71.0) es la miopatía más prevalente en el adulto. Es una enfermedad autosómica dominante producida por la expansión de tripletes CTG en la región no codificante del gen DMPK (proteincinasa de la distrofia miotónica), localizada en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.3). Es una enfermedad tradicionalmente diagnosticada por los neurólogos por sus características alteraciones neuromusculares, pero que produce también alteraciones sistémicas.(7, 8)

En función de la edad de inicio, se han descrito cinco fenotipos de la enfermedad: DM-1 congénita, DM-1 de inicio en la infancia (1-10 años), DM-1 de inicio juvenil (11-20 años), DM-1 de inicio en edad adulta o forma clásica (20-40 años) y- DM-1 de inicio tardío o asintomática (>40 años).(3)

2. Bases genéticas

Por el año 1923 se descubrió que la DM1 tenía carácter hereditario, pero no fue hasta 1948 cuando se confirmó su carácter autosómico dominante. En 1998 se documentó la existencia de la anticipación génica, un fenómeno inusual de herencia genética que conforme van avanzando las generaciones, la enfermedad aparece más temprano y la severidad de los síntomas va aumentando.(2)

La DM1 viene asociada a un daño genético en el cromosoma 19q13-3, es decir, la mutación del triplete CTG del gen DMPK, la proteína quinasa de distrofia miotónica,

que codifica la enzima treonina proteína quinasa la cual está relacionada con la contracción muscular y cuya elevación sugiere la destrucción de las fibras musculares.(2)

Existe una correlación entre la expansión del triplete CTG y el inicio de los síntomas, así como la severidad de la enfermedad, sin embargo, las predicciones acerca de las funciones clínicas y la progresión de la enfermedad basada en la talla las repeticiones CTG debe hacerse con mucho cuidado. El fenotipo y las repeticiones CTG no muestran una relación lineal y estricta. A continuación, algunos fenotipos basados en lo anteriormente expuesto:

- 5 a 37 repeticiones son fisiológicas en individuos sanos.
- 38 a 49 repeticiones refleja una premutación fenotípica.
- 50 a 150 repeticiones, presentan un fenotipo leve.
- 50 a 1000 repeticiones muestra un fenotipo clásico.
- Más de 800 repeticiones son características en el fenotipo infantojuvenil.
- Más de 1000 repeticiones conllevan a la forma congénita.(4, 9)

Ciertas propiedades de la región repetida CTG en el gen DMPK, como la inestabilidad mitótica y meiótica, logran explicar los patrones atípicos de la herencia y las variaciones en las manifestaciones clínicas de la DM1. Aunque el aumento en el número de repeticiones es la regla para ambos sexos, el tamaño del alelo paterno es más importante para determinar el tamaño del alelo del hijo y, por consiguiente, su fenotipo. Sin embargo, cuando se trata de la forma más grave de la DM1, ésta la hereda casi exclusivamente una madre afectada. Cuando la expansión en un padre (varón) afectado es pequeña menor que 100 CTG, la expansión incrementa significativamente en los hijos. Sin embargo, cuando es grande, el incremento de la expansión es menor.(10, 11)

En general, repeticiones transmitidas paternalmente no exceden las 1.000 copias en la mayoría de los hijos, mientras que las transmitidas por la madre pueden ser pequeñas o pueden exceder las 1.000 repeticiones. La transmisión de grandes mutaciones por vía paterna parece estar bajo selección negativa durante la

espermatogénesis, los hombres con debilidad muscular en la edad adulta temprana son generalmente infértiles, y esa selección podría operar en los espermatozoides individuales y limitar la segregación al ámbito de alelos mutados con expansiones relativamente más pequeñas. (11)

3. Cuadro Clínico

La presentación va desde una forma congénitas severa con muerte precoz, hasta fenotipos leves que se inician después de los 40 años y con una expectativa de vida normal, incluyendo todo el espectro de gravedad entremedio.(6)

Forma clásica:

La forma clásica se presenta entre la segunda y cuarta décadas de la vida. Tiene una afección multisistémica que será desglosada a continuación:

Debilidad muscular: la miotonía, debilidad muscular y atrofia muscular son los principales rasgos de la enfermedad de Steinert. Es característica la existencia de atrofia muscular predominantemente distal y la debilidad principalmente involucra los flexores del dedo, los flexores de la muñeca y los extensores del pie. Una característica evidente y temprana es la apariencia física típica (facie miopática) causada por la debilidad y atrofia de los músculos faciales, ptosis que da la falsa impresión de cansancio, tristeza o apatía emocional. Esto se complementa con calvicie y atrofia del musculo temporal que determina un cierre bucal incompleto. La voz puede ser nasal y débil debido a la debilidad de los músculos orofaríngeos, a veces pueden existir dificultades para tragar y masticar. (1, 4, 6)

Miotonía: es el síntoma más frecuente de la DM1 afectando principalmente los dedos (miotonía de agarre), la mandíbula y la lengua. La dificultad para relajar la musculatura estriada, en particular en las manos tiende a mejorar con el ejercicio. El agarre y la miotonía por percusión son características regulares, por lo que comúnmente es un síntoma reportado por los pacientes, al no poder relajar la mano después de una contracción sencilla en actividades cotidianas, como sostenerse del tubo en un bus, tomar un objeto, etc., sin embargo, la miotonía afecta a otros

músculos, incluidos los músculos bulbares, de la lengua o faciales, lo que causa problemas para hablar, masticar y tragar.(1, 4, 6)

Dolor musculoesqueléticos o mialgias: puede estar presente en algunos pacientes con distrofia miotónica tipo 1. Con la progresión de la enfermedad, un desbalance debido a la debilidad puede ocurrir y complicaciones secundarias como dolor regional miofascial o síndrome doloroso articular puede desarrollarse, esto esta usualmente relacionado con el ejercicio y empeora en bajas temperaturas. (4)

Síntomas respiratorios: las afecciones de los músculos respiratorios pueden ocurrir en un elevado porcentaje de los pacientes con DM1 en un estadio temprano de la enfermedad y pueden desarrollar un fallo respiratorio crónico. Esto además puede traer como complicación neumonía. (4, 6)

Manifestaciones del SNC y Psicológicas: la fatiga, somnolencia diaria y dificultades en la concentración son síntomas frecuentemente reportados en la enfermedad de Steinert. Los defectos cognitivos son inicialmente atribuidos a un bajo coeficiente intelectual o retardo mental, pero estudios recientes muestran que esta suposición estaba errada y principalmente aplica para casos de distrofia miotónica congénita. En cuanto a las alteraciones emocionales, las patologías más frecuentes son ansiedad y depresión, cuya detección es importante dado su potencial tratamiento farmacológico. (3, 4)

Afecciones oftalmológicas: la manifestación extramuscular más frecuente, temprana y típica es la ocurrencia de cataratas de temprano comienzo, observada en un 50-60% de los pacientes.(4)

Síntomas endocrinos: Las disfunciones endocrinas como diabetes, hipogonadismo e hiperparatiroidismo secundario con niveles bajos de vitamina D son frecuentes en la distrofia miotónica tipo 1 y su ocurrencia aumenta con el progreso de la

enfermedad. Es más raro encontrar otras afecciones como trastornos en la secreción de hormona del crecimiento e intolerancia a la glucosa.(4)

Trastornos cardiovasculares: las comorbilidades cardiacas incluyen arritmias, fibrilación arterial y defectos de conducción que muchas veces requieren del implante de marcapasos. Otras manifestaciones infrecuentes son: muerte súbita, fallo cardíaco, Síndrome de Brugada cardiopatía isquémica y prolapso de la valva mitral. Las miocardiopatías dilatadas pueden ocurrir en algunos pacientes, pero no es un hallazgo frecuente. (4, 11)

Síntomas gastrointestinales: conjuntamente con el aumento de los niveles de creatinfosfoquinasa (CPK), existe un aumento de ALAT y ASAT. Estos pacientes alternan entre períodos de constipación, pseudoconstipación y diarrea acompañados de cólicos abdominales, reflujo y regurgitación los problemas para tragar son típicos, debidos a la reducción del transporte oral por miotonía y debilidad de la lengua. El mayor problema clínico es la disfagia por el riesgo de aspiración. Los movimientos peristálticos están disminuidos o ausentes, lo cual se muestra tempranamente en los estudios radiológicos del tránsito intestinal.(4, 11)

Se han constatado trastornos en el metabolismo lipídico. La dislipidemia es frecuentemente vista en pacientes con enfermedad de Steirner. Otros descubrimientos son: hipertrigliceridemia, colesterolemia con bajo HDL, colesterolemia con alto LDL y aumento de la acumulación de grasa visceral.(12)

Cáncer: una alta incidencia de neoplasia ha sido encontrada en múltiples estudios, la mayoría muestra la predisposición de estos pacientes para cáncer de piel, de tiroides, testicular y cáncer de próstata.(4, 13)

Polineuropatía periférica: existe un debate sobre si es una manifestación multisistémica de la distrofia o si es a causa de desórdenes metabólicos y endocrinos. No es frecuente en estados tempranos de la enfermedad, pero puede

ocurrir en uno de cada tres pacientes es estadio tardío, esto aumenta a su vez el riesgo de caídas.(1, 4, 6)

La expectativa de vida para la forma clásica, en promedio es de 48 a 55 años.(1)

Forma congénita:

La DM1 congénita muestra un fenotipo clínico grave y debe considerarse una forma temprana y severa de la enfermedad. A menudo se presenta antes del nacimiento con antecedentes prenatales de polihidramnios y movimientos fetales reducidos, pero puede ser desde el nacimiento hasta los 10 años. Después del parto, las características principales son debilidad generalizada grave, hipotonía, contracturas, artrogriposis, dismorfias faciales y afectación respiratoria. Una característica de los bebés afectados es el labio superior "en forma de pez", un labio superior en forma de V invertido que es característico de debilidad facial severa y causa llanto débil e incapacidad para succionar. La mortalidad por insuficiencia respiratoria es alta (30-40%). Los bebés sobrevivientes experimentan una mejora gradual en la función motora, pueden tragar y ventilar independientemente. Casi todos los niños con la forma congénita pueden caminar, aunque con gran dificultad. A pesar del fenotipo muscular severo, la miotonía clínica no es una característica presente en el período neonatal ni se puede identificar por medio de electromiografía (EMG). Los pacientes a menudo desarrollan problemas graves por complicaciones cardiorrespiratorias, contracturas severas y escoliosis en su tercera y cuarta década. La expectativa de vida, en promedio, es de 45 años.(4, 6)

Forma leve:

La DM1 leve suele manifestarse en pacientes de inicio tardío o asintomáticos, se encuentran características limitadas en la evaluación clínica y paraclínica. Raramente se presentan miotonía, debilidad y somnolencia diurna excesiva. Las cataratas subcapsulares posteriores se desarrollan en la mayoría de los pacientes, en algunos de ellos a una edad temprana sin ningún otro síntoma muscular que se desarrolle más adelante en su enfermedad. La expectativa de vida para la forma leve, es de 60 años a igual que la población general. (1)

Forma infantojuvenil:

El primer síntoma clínico aparece en la primera década de la vida (1-10 años) o la segunda (10-20 años). Los síntomas neurocognitivos como trastornos en el aprendizaje aparentemente se manifiestan antes que los musculares. El desarrollo motor temprano es normal o ligeramente disminuido. Además, se presentan síntomas psiquiátricos adicionales como trastornos de ansiedad, del humor e hiperactividad. En la adolescencia los síntomas son muy similares a los del adulto. La expectativa de vida no necesariamente se encuentra reducida, siempre que los síntomas sean reconocidos y tratados. (4)

Conclusiones

La distrofia miotónica tipo 1 es la miopatía más común en el adulto, ocurre por una expansión del triplete CTG en la región no codificante del gen DMPK (proteincinasa de la distrofia miotónica), localizada en el brazo largo del cromosoma 19 (19q13.3). En esta condición genética constituye un ejemplo típico de mutación dinámica con su consecuente anticipación; además, se han evidenciado diferencias en cuanto a la inestabilidad de dicho triplete en la ovogénesis y espermatogénesis. Clínicamente la enfermedad varía desde un fenotipo leve hasta uno congénito grave, mostrando una amplia gama de manifestaciones a varios niveles del organismo. Sus características clínicas y genéticas hacen que el diagnóstico sea un reto para los genetistas clínicos, lo que hace necesaria su preparación en el tema para una conducta asertiva.

Referencias Bibliográficas

1. Ruiz-Flores Andrés, Ortiz-Prado Esteban, Simbaña-Rivera Katherine, Gómez-Barreno Lenin, Vásconez Eduardo, Paz Clara et al . Disfunción Mioneural Periférica Como Único Elemento Para El Diagnostico De La Distrofia Miotónica Tipo I. Rev Ecuat Neurol [Internet]. 2019 Dic [citado 2020 Feb 16] ; 28(3): 109-116. Disponible en: http://scielo.senescyt.gob.ec/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2631-25812019000300109&lng=es.
2. Suárez Martín S. Plan de cuidados individualizado para la enfermedad de Steinert. [tesis] Sede La Palma: Universidad de la Laguna. Santa Cruz de La Palma. España. [Internet]. 2019. [citado 2020 Feb 16] Disponible en: <https://riull.ull.es/xmlui/bitstream/handle/915/15202/Plan%20de%20cuidados%20individualizado%20para%20la%20enfermedad%20de%20Steinert.pdf?sequence=1>
3. Pardiñas Barón B. Estudio del perfil neuropsicológico de pacientes con Enfermedad de Steinert. [tesis]Universitat oberta de catalunya. España. [Internet]. 2018. [citado 2020 Feb 12] Disponible en: <http://hdl.handle.net/10609/84306>
4. Wenninger S, Montagnese F, Schoser B. Core Clinical Phenotypes in Myotonic Dystrophies. Frontiers in Neurology [Internet]. 2018 [citado 2020 Feb 15]; 9(303). Disponible en: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fneur.2018.00303>.
5. Urtizberea JA, Romero NB, Bevilacqua JA. Cuando el continente Latinoamericano empezó a involucrarse más activamente en el tema neuromuscular. Rev Med Clin Las Condes. 2018[citado 2020 Feb 15];29(5):499-501. Disponible en:<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S071686401830107X>
6. Earle N, Bevilacqua JA. Distrofias musculares en el paciente adulto. Revista Médica Clínica Las Condes [Internet]. 2018[citado 2020 Feb 16]; 29(6):[599-610 pp.]. Disponible en: <https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>.
7. Gutiérrez GG, Díaz-Manera J, Almendrote M, Azriel S, Bárcena JE, García PC, et al. Guía clínica para el diagnóstico y seguimiento de la distrofia miotónica tipo

- 1, DM1 o enfermedad de Steinert. *Medicina Clínica* [Internet]. 2019; 153(2):[82. e1- . e17 pp.]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.01.001>.
8. Bird TD. Myotonic Dystrophy Type 1. 1999 Sep 17 [Updated 2019 Oct 3]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2020 [citado 2020 Feb 15]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/musclecell-and-tissue-current-status-of-research-field/hereditarymyopathies>.
- 9 Pérez-Rosillo M, Martínez-Barbero J, Gómez-Huertas M. Utilidad de la resonancia magnética craneal para el diagnóstico de la distrofia miotónica de tipo 1. *Rev Neurol* [Internet]. 2019 [citado 2020 Feb 12]; 68. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2018167>.
10. Galiano-Blancart R, Navarré- Gimeno A, Sánchez-Cruz V, García-Escrig M, MirandaGozalvo V. Mioclonía palatina asociada a distrofia miotónica de tipo 1. *Rev Neurol* [Internet]. 2018[citado 2020 Feb 15]; 68:. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2018359>.
11. Rodríguez-Torres D, Jiménez-Jáimez J, Macías-Ruiz R, Álvarez-López M, Tercedor L. Manifestaciones cardíacas de las enfermedades neuromusculares. *Revista Española de Cardiología (English Edition)* [Internet]. 2018[citado 2020 Feb 16]; 71(7):[580-2 pp.]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2017.03.013>.
12. Takada H. Edited by Masanori P. Takahashi TM. Lipid metabolism in myotonic dystrophy: disease mechanism, current management and therapeutic development. In: Takahashi M, Matsumura T, editors. *Myotonic Dystrophy*. Singapore: Springer (2018). p. 161–70. doi: 10.1007/978-981-13-0508-5_10
13. Wang Y, Pfeiffer RM, Alsaggaf R, Meeraus W, Gage JC, Anderson LA. Risk of skin cancer among patients with myotonic dystrophy type 1 based on primary care physician data from the U.K. *Clinical Practice Research Datalink*. *Int J Cancer*. 2018[citado 2020 Feb 15];142:1174–81. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/ijc.31143>