

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

Título: Reporte de familias con distrofia
miotónica de Steinert pesquisadas en la Atención
Primaria de Salud

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

Introducción: la distrofia miotónica de Steinert. Es una enfermedad heredo familiar con patrón de transmisión autosómico dominante.

Objetivo: describir familias con distrofia miotónica de Steinert pesquisadas en la Atención Primaria de Salud.

Presentación de familias: se trata de una muestra de 126 miembros pertenecientes a dos familias, residentes en la provincia Pinar del Río, Cuba, en la que varios de sus miembros tenían diagnosticada la enfermedad. Se realizó un pesquijaje durante el año 2019, y entre enero y marzo del 2020, a cada miembro de ambas familias, se les completó las genealogías y evaluaron las características clínicas. Se trabajó con algunas variables relacionadas con las formas clínicas de la enfermedad según las generaciones.

Resultados: se presentaron mediante el árbol genealógico dos familias, con 40 y 86 miembros, de los municipios de Minas de Matahambre y Pinar del Río respectivamente. En el primer municipio se registraron nueve personas con la forma leve y clásica de la enfermedad, de estas más de la mitad no conocían su condición, 21 personas eran aparentemente sintomáticas. En el segundo municipio, 21 casos fueron evaluados con alguna forma clínica de la enfermedad, que con respecto al total de casos pesquisados representaron el 26,5 %.

Conclusiones: es esencial la pesquisa a las familias con distrofia miotónica de Steinert, ya que existe una disociación de los signos clínicos y expresión variable de la enfermedad. Es la Atención Primaria de Salud el escenario que permite el diagnóstico precoz y manejo multidisciplinario.

Palabras clave: Distrofia Miotónica; Atención Primaria De Salud.

INTRODUCCIÓN

La distrofia miotónica de Steinert (DMS), fue descrita clínicamente por primera vez en 1902, por Steinert y colaboradores. Sin embargo, no es hasta 1992 donde se determina la anomalía genética responsable de la enfermedad de Steinert. Es una enfermedad heredo familiar con patrón de transmisión autosómico dominante, de expresividad variable; causada por una expansión (repetición) del trinucleótido CTG (citosina, timidina y guanidina), que provoca la alteración del gen DMPK (proteína quinasa de distrofia miotónica), y codifica la kinasa miosina, expresada en los músculos esqueléticos. Las repeticiones, del triplete CTG, entre 37 y 49 dan lugar a una pre mutación, con riesgo alto de transmisión a los hijos, debido a que el número de repeticiones aumenta con las generaciones sucesivas. (1,2)

Los alelos con penetrancia completa para la enfermedad se han identificado con repeticiones mayores a 50 y se ha asociado con la manifestación fenotípica de la enfermedad. En este tipo de alteración ya que la repetición es inestable, los hijos de padres que tienen la afección pueden presentar una expansión con un número mayor de repeticiones y, por lo tanto, dar lugar al fenómeno de anticipación. La severidad de la enfermedad, depende del tamaño de la repetición y del sexo del progenitor que transmite la mutación. (1,3)

Según los aspectos genéticos descritos, puede tener diferentes formas clínicas de presentación entre las personas de una misma familia, que va desde la asintomática o de inicio tardío, la forma clásica del adulto, la distrofia miotónica de la infancia y la congénita. (3,4)

La distrofia miotónica asintomática o de inicio tardío, se caracteriza por un número reducido de repeticiones del trinucleotido CTG y se presentan casi como únicos signos ligeros, cataratas prematuras y calvicie, excepcionalmente puede presentar miotonía. (4,5)

El análisis de la genealogía, en la Atención Primaria de Salud (APS), mediante la pesquisa activa a cada persona que integran estas familias, a partir de un caso como propósito, permite el diagnóstico precoz en casos aparentemente asintomáticos, lo cual abre pasos a la dispensarización y a la atención multidisciplinaria en la propia APS.

Las fortalezas y potencialidades del modelo de medicina familiar cubano, los equipos básicos de salud y los servicios de Genética Médica, han tenido un indiscutible impacto en la población cubana, en aras de mayor salud y calidad de vida de la población. (5)

El trabajo tiene como objetivo presentar familias con distrofia miotónica de Steinert pesquisadas en la Atención Primaria de Salud en Pinar del Río.

PRESENTACIÓN DE CASO

Se trata de dos familias extensas, pertenecientes a los municipios de Minas de Matahambre y Pinar del Río, ambos pertenecientes a la Provincia de Pinar del Río, Cuba. Para su mejor estudio se utilizó el árbol genealógico, (Fig. 1 y 2), como herramienta fundamental para la representación de familias, en la que algunos de sus miembros padecen DMS, se destacan mediante símbolos (ver leyenda) algunas condiciones que pueden formar parte de la enfermedad y que a su vez permiten el diagnóstico clínico de DMS.

Se describe también en cada familia la distribución según forma clínica de la DMS en cada generación. (Tabla 1 y 2).

La representación de 40 miembros a través de cuatro generaciones, incluyen los individuos afectados con la enfermedad y a través de diversos símbolos se muestran signos clínicos que forman parte de la DMS. (Fig. 1)

En la 2ª generación hay una persona con cáncer de mama, que se incluyó en la forma asintomática, dada la no presencia de otros signos clínicos compatibles con la enfermedad. (Fig. 1 II-1). Es necesario resaltar que en la 4ª generación aparece un caso no pesquisado hijo de una madre con la enfermedad, nacido con asfixia perinatal que falleció en las primeras horas después del parto, el que probablemente presentaba la forma congénita. (Fig. 1 IV-6) El resto de los miembros de la familia no pesquisados es porque fallecieron o no residen en el municipio, pero sus antecedentes patológicos y datos clínicos fueron aportados por otros familiares.

Tabla 1. Distribución según forma clínica de la DMS en cada generación.

Generación	Formas clínicas					No pesquisados
	Asintomáticos	Leve	Clásica	Pediátrica	Congénita	
1ª	0	2	0	0	0	6
2ª	3	2	1	0	0	0
3ª	8	1	3	0	0	1
4ª	10	0	0	0	2	1
Total	21	5	4	0	2	8

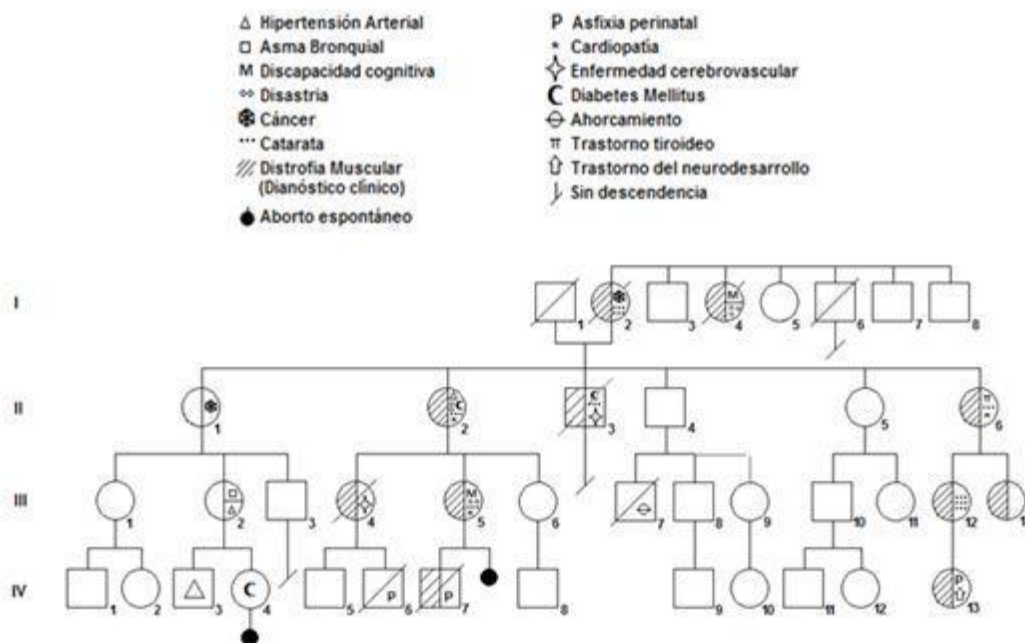


Fig. 1 Árbol genealógico de la familia del municipio de Minas de Matahambre, provincia de Pinar del Río, Cuba. 2020.

En la familia representada mediante el segundo árbol genealógico hay un total de 86 miembros, entre los cuales se incluyeron, los fallecidos, no se incluyeron como miembros los casos IV 25, IV 26 y abortos espontáneos. Se muestran cinco generaciones, en cada una de ellas aparece algún miembro afectado, excepto en la generación I, en la que se desconocen datos clínicos del matrimonio. (Fig. 2)

Entre todas las generaciones, un total de 85 casos le fueron asignadas formas clínicas de presentación de la enfermedad, (tabla 2). Los siete casos no pesquisados, se encontraban fuera del país o fallecieron. Un caso presentó trastorno tiroideo por lo que no se incluye en ninguna de las formas de presentación de la enfermedad, pero se precisó su seguimiento periódico ya que los trastornos tiroideos se asocian en la enfermedad (Fig. 2 IV-18).

Se incluyeron como expresión de la forma congénita: dos casos que constituyeron interrupciones de embarazo por defectos congénitos compatibles con DMS, en una misma mujer que padece la enfermedad, y tres abortos espontáneos de otra

paciente en la que se excluyeron otras enfermedades como causa de fallas reproductivas. (Fig. 2 IV 25-26, respectivamente)

Tabla 2. Distribución según forma clínica de la DMS en cada generación. Familia del municipio de Pinar del Río, provincia de Pinar del Río, Cuba.

Generación	Formas clínicas					No pesquizados
	Asintomáticos	Leve	Clásica	Pediátrica	Congénita	
1era	0	0	0	0	0	2
2da	1	6	0	0	0	1
3era	18	0	5	0	0	0
4ta	23	0	0	3	2	4
5ta	20	0	0	2	0	0
6ta	0	0	0	0	3	0
Total	62	6	5	5	5	7

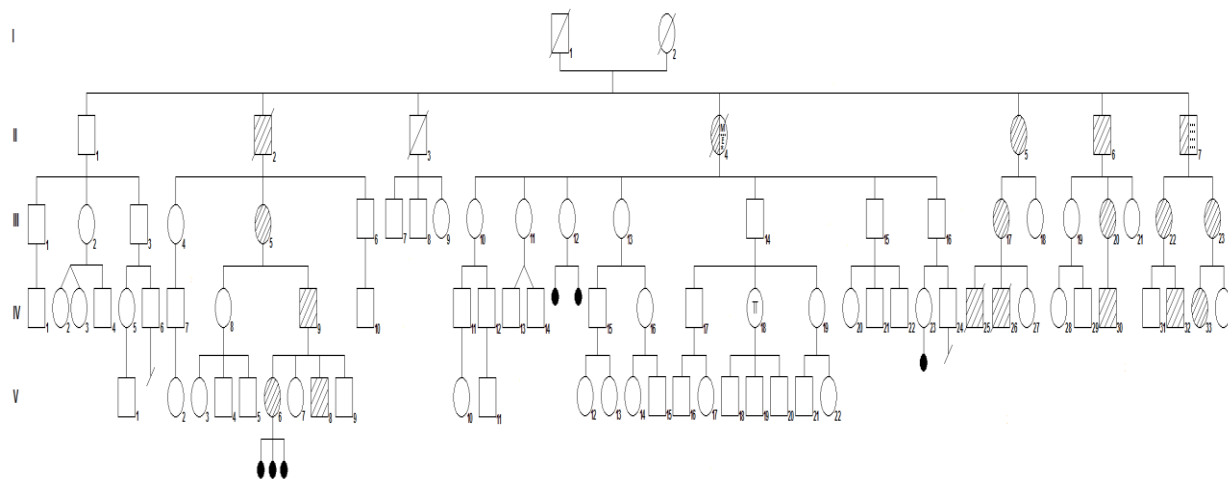


Fig. 2 Árbol genealógico de la familia del municipio de Pinar del Río y provincia de Pinar del Río, Cuba.

DISCUSIÓN

En general, las distrofias miotónicas son objeto de una amplia investigación debido a su importancia clínica e intrigante biología molecular. La degeneración progresiva de los músculos que lleva a la debilidad incapacitante y pérdida del tono muscular, en combinación con afectación multisistémica, son las principales características de la DMS. (2,6)

La investigación demostró la existencia de varios miembros que en el curso de la enfermedad tuvieron afectación en varios órganos o sistemas. Esto se debe a que la DMS es una enfermedad pleiotrópa que puede afectar a varios sistemas como el muscular, respiratorio, cardíaco, endocrino, ocular y sistema nervioso central. (7,8)

Sus manifestaciones características comprenden una pérdida progresiva de fuerza muscular más distal que proximal, ptosis palpebral, debilidad de los músculos faciales, de la mandíbula y parte anterior del cuello, miotonía, somnolencia diurna, cansancio y cataratas.(8) Habitualmente, los síntomas se hacen más evidentes en el período medio de la vida, pero los signos pueden ser detectables en la primera o segunda década. Muchos de los rasgos clínicos, metabólicos y endocrinos del fenotipo de la distrofia miotónica tipo 1, afectan al anciano normal, pero aparecen a una edad más precoz en los pacientes con enfermedad de Steinert.(9,10)

En términos clínicos la enfermedad de Steinert puede clasificarse en cuatro diferentes subtipos: a) suaves o leve, b) clásicos o de la edad adulta, c) juvenil o pediátrica, y d) tipo congénito.(11) En la presente investigación se representan por cada generación la cantidad de miembros que presentan alguna de estas formas clínicas. Se incluyó miembros de las diferentes generaciones en una forma clínica asintomática, ya que no se dispone en Cuba del estudio molecular que permita caracterizar el genotipo en estas personas, y, por tanto, es preciso mantener el seguimiento periódico ante la posible aparición de signos clínicos.

Se trata de una alteración autosómica dominante con expresividad clínica muy variable y penetrancia incompleta debida a una expansión de la repetición inestable del trinucleótido citosina-timina-guanina [CTG]_n, localizada en la región 3' no codificante del cromosoma 19q13.3. Aunque existen casos esporádicos, presenta en ocasiones fenómeno de anticipación, por el que las sucesivas generaciones

suelen estar más afectadas que el primer caso familiar y su enfermedad debuta de forma precoz. (2,8,9,10)

En las familias del estudio se evidenció el patrón de herencia autosómico dominante, aunque no fue posible describir los antecesores de los miembros de la generación I. Así mismo sucede con la segunda familia representada, en la que no hubo referencia de las condiciones de salud del matrimonio de la generación I.

La APS, en Cuba, se estructura y funciona para solucionar las necesidades del individuo. La familia y la comunidad constituyen el cimiento y el escenario básico para llevar a cabo la pesquisa activa de cada miembro que integran las genealogías de familias en las que se presenta uno o más miembros con la distrofia miotónica de Steinert.(12,13)

El equipo básico de salud está integrado por el médico y enfermera de la familia, se complementa con un grupo de especialistas de Medicina Interna, Pediatría, Ginecología y Obstetricia, psicólogos, profesionales o técnicos de estadísticas, higiene y epidemiología, y trabajo social que unido a las acciones de promoción y prevención de salud permiten el manejo multidisciplinario a estas personas con DMS. (12,13)

En el área de salud se suman a esta atención integral los servicios de Genética Comunitaria que asumen el programa de diagnóstico, manejo y prevención de enfermedades genéticas. Un sistema de salud basado en la APS no descansa exclusivamente en la perspectiva individual, sino que emplea la perspectiva de la salud pública y hace uso de la información comunitaria para valorar riesgos, identificar problemas, y priorizar las intervenciones en cada familia. (14)

El presente estudio fue posible por la pesquisa activa realizada en la APS, apoyada en la dispensarización de cada miembro de la familia. En esta pesquisa activa se integraron los profesionales de otras especialidades quienes hicieron posible el hallazgo de condiciones multisistémicas descritas en la enfermedad y que complementan el diagnóstico clínico.

La distrofia miotónica de Steinert es una enfermedad en la que es esencial la pesquisa a cada miembro de las familias en las que se diagnostique un caso afectado, ya que existe una disociación de los signos clínicos y formas clínicas

variadas de la enfermedad, desde asintomáticas hasta severas. En esta investigación se incluyó la forma clínica congénita. Es la APS el escenario propicio, pues su estructura permite el diagnóstico precoz y el manejo multidisciplinario individualizado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dystrophia Myotonica, Steinert Disease, DM1 [Internet]. Baltimore: Johns Hopkins University; 2020 [actualizado 20 Feb 2020; citado 20/03/2020]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/160900>.
2. Thomas D Bird MD. Myotonic Dystrophy Type 1 [Internet]. GeneReviews ;1999 [citado 20/03/2020]: [aprox. 10p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/>.
3. Roque M, López-Argüelles J, Sánchez-Lozano A, Herrera-Alonso D, Sosa-Águila L, Rodríguez- Ramírez Y. Distrofia miotónica de Steiner en una familia. Presentación de casos. Medisur [Internet]. 2020 [citado 26/03/2020]; 18(1): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.medisur.sld.cu/index.php/medisur/article/view/4431>
4. Informes Periódicos de Orphanet. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos Inserm [Internet]. 2020 [citado 20/02/2020]; (2): [aprox. 25 p.]. Disponible en: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_por_prevalencia_decreciente_o_casos.pdf
5. Gutiérrez Gutiérrez G, Díaz Manera J, Almendrote M, Azriel S, Eulalio Bárcena J, Cabezudo García P, et al. Guía clínica para el diagnóstico y seguimiento de la distrofia miotónica tipo 1, DM1 o enfermedad de Steinert. Med Clin [Internet]. 2019 [citado 14/03/2020]; 35(3): [aprox. 15p.]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-avance-resumen-guia-clinica-el-diagnostico-seguimiento-S0213485319300192>
6. Flores-López EN, Tovilla-Ruiz CK, García-Padilla E, Sandoval-Gutiérrez RB, Álvarez-Torrecilla LC. Distrofia miotónica de Steinert: caso clínico de una familia y revisión de la bibliografía. Med Int Méx [Internet]. 2014 [citado 14/03/2020]; 30:195-203. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2014/mim142j.pdf>
7. Lorenzo Comas R, Valdespino A, Landrian D, Serra Ruíz M. Distrofia miotónica de Steinert. Presentación de un caso. Medisur [Internet]. 2017 [citado 14/03/2020]; 15(1): 120-125. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2017000100016

8. Johnson NE, Aldana EZ, Angeard N, Ashizawa T, Berggren KN, Marini Bettolo C, et al. Consensus based care recommendations for congenital and childhood onset myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract* [Internet]. 2019 [citado 25/03/2020]; 9(5): 443–454. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6814415/>
9. Rosado Bartolomé A, Sierra Santos L. Distrofia miotónica de Steinert. *Rev Clin Med Fam* [Internet]. 2015 [citado 25/03/2020]; 8(1): 79-83. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2015000100012
10. Rosado Bartolome A, Gutierrez Gutierrez G, Sierra Santos L, Sueiro Juste J. Distrofia miotónica de Steinert. *Nuevos paradigmas Asistenciales. Cad Aten Primaria* [Internet]. 2015 [citado 25/03/2020]; 21(4): 38-42. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5518707>
11. Barbe L, Lanni S, Lopez-Castel A, Franck S, Spits C, Keymolen K, et al. CpG methylation, a parent-of-origin effect for maternal-biased transmission of congenital myotonic dystrophy. *Am. J. Hum. Genet* [Internet]. 2017 [citado 25/03/2020]; 100(3): 488–505. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5339342/>
12. Martínez Calvo S. Logros y retos de la Atención Primaria de Salud en Cuba. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2018 [citado 25/03/2020]; 17(2):157-160. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/2325>
13. González Cárdenas LT, Cuesta Mejías L, Pérez Perea L, Presno Labrador MC, Fernández Díaz IE, Pérez Díaz TC, et al. El Programa del médico y enfermera de la familia: desarrollo del modelo de atención médica en Cuba. *Rev Panam Salud Pública* [Internet]. 2018 [citado 25/03/2020]; 42: [aprox. 5p.]. Disponible en: <https://iris.paho.org/handle/10665.2/34902>
14. OPS/OMS. La renovación de la Atención Primaria de Salud en las Américas. Documento de posición de la Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS) [Internet] Washington, DC; 2008 [Citado 03/03/2020]. Disponible en: <https://cursos.campusvirtualsp.org/file.php/118/Modulol/md3-lp-renovacion-APS-spa2007.pdf>