



ARTÍCULO ORIGINAL

Delineación epidemiológica y fenotípica de la distrofia miotónica de Steinert

Epidemiologic and phenotypic delineation of Steinert's myotonic dystrophy

Deysi Licourt Otero¹✉^{id}, Belkys Candelaria Gómez¹^{id}, Martha María Pérez Martín²^{id}
Yanet Hernández Triguero³^{id}, Laisi Sainz Padrón¹^{id}, Ilena Aurora Díaz Hernández⁴^{id}

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Departamento Provincial de Genética Médica. Pinar del Río, Cuba.

²Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Policlínico Universitario Augusto Turcios Lima. Pinar del Río, Cuba.

³Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Policlínico Universitario Pedro Borrás Astorga. La Palma. Pinar del Río, Cuba.

⁴Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Policlínico Universitario 1ero de enero. Consolación del Sur. Pinar del Río, Cuba.

Recibido: 2 de mayo de 2021

Aceptado: 5 de junio de 2021

Publicado: 7 de agosto de 2021

Citar como: Licourt Otero D, Candelaria Gómez B, Pérez Martín MM, Hernández Triguero Y, Sainz Padrón L, Díaz Hernández IA. Delineación epidemiológica y fenotípica de la distrofia miotónica de Steinert. Rev Ciencias Médicas [Internet]. 2021 [citado: fecha de acceso]; 25(4): e5089. Disponible en: <http://revcmpinar.sld.cu/index.php/publicaciones/article/view/5089>

RESUMEN

Introducción: la distrofia miotónica de Steinert es una enfermedad neuromuscular hereditaria, cuya prevalencia global es 1/8000. Tiene expresividad clínica muy variable.

Objetivo: delinear las características epidemiológicas y fenotípicas en la distrofia miotónica de Steinert.

Métodos: se realizó una investigación descriptiva, en Pinar del Río, desde el mes de enero del año 2019 hasta marzo del 2021. Se buscaron en bases de datos de Genética Clínica, los individuos con diagnóstico confirmado, y a partir de estos se confeccionaron las genealogías. Se realizó una pesquisa clínica activa para todos los miembros consanguíneos. Se usaron como instrumentos, la historia clínica genética y una planilla con datos del examen clínico.

Resultados: el 79,3 % de los casos se diagnosticaron después del estudio de las genealogías, en estas fueron identificadas 11 familias con 87 miembros. Se registró prevalencias de 6 y 4,1 x 10 000 habitantes en los municipios Minas de Matahambre y Viñales respectivamente, según el lugar natural de las personas, las cuales disminuyeron con la migración hacia el municipio Pinar del Río. Existe una correlación entre la edad de inicio y la del diagnóstico de la enfermedad. Entre las formas clínicas y el tipo de herencia no se encontraron diferencias significativas $X^2= 12,58$ $p=0,127220653$. Fenotípicamente la ptosis palpebral y la debilidad muscular están presentes en el 89,6 % y el 82,7 %.

Conclusiones: la delineación epidemiológica y fenotípica, mediante la pesquisa activa en las familias, permite el seguimiento y conductas individualizadas que redundan en mayor satisfacción y calidad de vida.

Palabras clave: Distrofia Miotónica; Proteína Quinasa; Fenotipo; Epidemiología; Enfermedad Neuromuscular.

ABSTRACT

Introduction: Steinert's myotonic dystrophy is a neuromuscular hereditary disease, which global prevalence is 1/8000. It has a very variable clinical expression.

Objective: to delineate the epidemiologic and phenotypic characteristics of Steinert's myotonic dystrophy.

Methods: a descriptive research was conducted in Pinar del Rio from January 2019 to March 2021. The databases of Clinical Genetics were reviewed, making the genealogies of the individuals with a confirmed diagnosis; an active clinical survey was carried out for all of the blood relative members. Clinical-genetic history and a form including the data of the clinical examination were used as instruments.

Results: the 79,3 % of the cases were diagnosed after the study of their genealogies, where 11 families with 87 members were identified. The prevalence reached 6 and 4,1 x 10 000 inhabitants in Minas de Matahambre and Viñales municipalities respectively and according to the place of birth of these individuals, which have decreased due to the immigration to Pinar del Rio municipality. Between the clinical forms and the type of inheritance, no significant differences were found $X^2= 12,58$ $p=0,127220653$. Palpebral ptosis and muscular weakness are phenotypically present in 89,6 % and 82,7 % of the individuals.

Conclusions: the epidemiologic and phenotypic delineation during the active survey in families allows carrying out the follow-up and to establish individualized actions which will result in greater satisfaction and quality of life.

Keywords: Myotonic Dystrophy; Eif-2 Kinase; Phenotype; Epidemiology; Neuromuscular Diseases.

INTRODUCCIÓN

La distrofia miotónica de Steinert, también llamada distrofia miotónica tipo 1(DM1) fue inicialmente descrita por el médico alemán Hans Steinert en 1909, fue la primera entidad clínica que se definió por miotonía (prolongación involuntaria en el tiempo de relajación de un músculo que se ha contraído). La primera asociación de la distrofia miotónica y cataratas fue realizada en el año 1911. En 1992 se identificó la mutación causante de la distrofia miotónica de Steinert (DMS), cuyo locus está en el cromosoma 19q13.3. A este gen se le denominó DMPK (dystrophy myotonic protein kinase).^(1,2)

Epidemiológicamente constituye el desorden neuromuscular más frecuente, se reporta una prevalencia de 1/7400 personas a nivel mundial, con una elevada prevalencia en el norte de España (Gipuzkoa) con 300 por millón de habitantes. Los niños afectados con la forma congénita representan del 10 al 30 % de todos los casos con la enfermedad.

En Europa se estima una prevalencia que varía desde 1 en 8 300 a 1 en 10 700. En la región canadiense de Saguenay-Lac-Saint-Jean (SLSJ), en la provincia de Quebec, se alcanzan los 158 casos de DM1 por 100 000 habitantes, es decir, una prevalencia 35 veces superior a la estimación media mundial.⁽³⁾

Es una enfermedad genética de herencia autosómica dominante, asociada a la repetición anormalmente elevada del triplete CTG. La población sana presenta alelos de entre cinco y 37 repeticiones del trinucleótido CTG, mientras que los individuos afectados tienen de 50 a más de 1.000 repeticiones. La DMS es una enfermedad progresiva, con expresión clínica muy variable intra e interfamiliar y presenta penetrancia incompleta.

La peculiar genética de la enfermedad, la consanguinidad y una alta fertilidad ponen a disposición una amplia cohorte de pacientes, en investigaciones que permiten observar fenómenos biológicos de interés. La variabilidad fenotípica de la enfermedad comprende desde individuos con expresión tardía leve, que se manifiesta en cataratas, hasta individuos que presentan la forma congénita.^(3,4)

El efecto pleiotrópico del gen explica el carácter multisistémico con compromiso muscular, respiratorio, cardíaco, endocrino, ocular y del sistema nervioso central; algunos pacientes presentan diferentes grados de discapacidad cognitiva, disfunción ejecutiva o trastornos de la personalidad. La enfermedad representa uno de los mejores ejemplos del fenómeno de anticipación genética debido a que, conforme se hereda la mutación a través de las generaciones, los síntomas de la enfermedad se manifiestan a una edad más temprana y aumenta la gravedad del cuadro clínico.

La inestabilidad de las repeticiones se relaciona directamente con su tamaño. Repeticiones de trinucleótidos dentro del intervalo normal son pequeños polimorfismos estables, con una tasa de mutación relativamente baja, y solo cuando sobrepasan el tamaño umbral se vuelven muy inestables, sobre las 40 repeticiones. Dichas repeticiones tienen más probabilidad de expandirse que de contraerse. Se ha encontrado una correlación inversa entre la edad en que empiezan a presentarse los primeros síntomas de la enfermedad y la longitud de la repetición.^(4,5,6)

El número de repeticiones aumenta con la transmisión de padres a hijos, lo que evidencia inestabilidad meiótica. 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 DMS, se hereda casi exclusivamente de una madre afectada. Por lo tanto, el sexo del padre es importante para determinar el tamaño del alelo mutante en los hijos.⁽⁷⁾

En las personas que padecen la enfermedad, la mortalidad puede ser alta, hasta el 50 % en los gravemente afectados, principalmente por insuficiencia respiratoria o por causa cardíaca (muerte súbita por alteraciones de la conducción o taquiarritmias). La esperanza de vida en las formas congénitas es de 45 años, se excluyen las muertes en período neonatal. Aún no existe tratamiento curativo de la enfermedad, por tanto, el asesoramiento genético es esencial para la planificación familiar.⁽⁸⁾

Es conocido en Pinar del Río, Cuba, la existencia de pacientes sin diagnóstico definido y/o con comorbilidades, quienes transitan de especialista en especialista, donde las responsabilidades e indicaciones de las diferentes especialidades se confunden o incluso colisionan. Pruebas complementarias innecesarias, interconsultas superfluas y desplazamientos injustificados, resultan especialmente difíciles para los pacientes con la enfermedad, en la su discapacidad progresa a medida que aumenta su comorbilidad.

En Pinar del Río, es poca la investigación sobre el comportamiento fenotípico de distrofia miotónica de Steinert en las personas que integran las diferentes generaciones de cada familia, y menos aún sobre el comportamiento epidemiológico.

El actual estudio tiene como objetivo delinear las características epidemiológicas y fenotípicas en la distrofia miotónica de Steinert.

MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal entre enero de 2019 hasta marzo de 2021, en la provincia de Pinar del Río, Cuba; tuvo como basamento la pesquisa activa dirigida hacia personas con distrofia miotónica de Steinert. La misma se inició a partir de casos conocidos con este diagnóstico que estaban registrados en las bases de datos de los servicios de genética comunitaria y del departamento provincial de genética médica (desde el año 1991), lugares estos que, unido a los Consultorios del Médico de la Familia, Policlínicos y/o los hogares de residencia actual de cada caso en las comunidades, constituyeron escenarios para la pesquisa activa, de casos y familias.

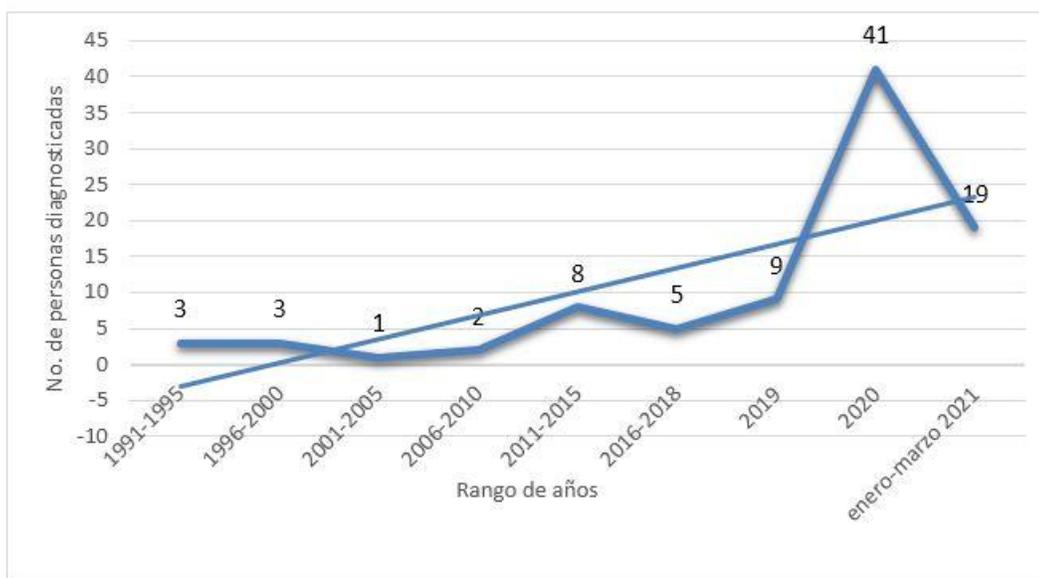
En una primera etapa se conformaron las genealogías al relacionar familias con líneas consanguíneas no conocidas anteriormente, las mismas conformaron once familias, constituidas por un universo de 675 personas; en algunas se alcanzó hasta seis generaciones. Lo anterior permitió conocer: individuos fallecidos, personas vivas probablemente sintomáticas y asintomáticas. En una segunda etapa, a partir de los antecedentes familiares de la enfermedad ya registrados, se procedió a la pesquisa activa clínica de las personas vivas que, mediante el método clínico, logró pesquisar 184 individuos asintomáticos y sin signos clínicos, así como 87 personas con síntomas y/o signos clínicos de la enfermedad, dato último que abarcó la muestra de la investigación.

No fue posible la pesquisa de 235 individuos por diferentes motivos (no se encontraban en el país o residían fuera de la provincia, no asistieron a citas de consultas planificadas y otros que, en las reiteradas visitas a las familias no se encontraban en sus hogares) y 169 personas que estaban fallecidas.

Se trabajó con un equipo multidisciplinario de la Atención Primaria de Salud, integrado por varias especialidades y profesionales del Departamento Provincial de Genética Médica. Se representó la distribución geográfica natural y de la residencia actual de individuos y familias con la utilización del programa informático Mapinfo. Para el presente estudio, se solicitó previamente el consentimiento informado a las personas de cada familia.

RESULTADOS

Se representa la cantidad de personas, que después de la confección de las genealogías, permitieron ampliar el registro de personas con fenotipo de distrofia miotónica de Steinert, por rango de años. Los resultados ascienden a 91, lo que refleja el notable aumento en el número de casos diagnosticados a partir del año 2019, con un total de 69 personas afectadas, que representa un 79,3 % del total de la muestra. De estos, nueve casos fueron diagnosticados en el 2019, 41 en el año 2020 y 19 hasta marzo del año 2021. De manera general se registra una tendencia creciente al diagnóstico de los casos, en los servicios de Genética Clínica de la provincia. (Gráf. 1)



Gráf 1. Cantidad de personas diagnosticadas, según rangos de años. Pinar del Río, Cuba 1991- 2021.

En el mapa de la provincia de Pinar del Río, los 11 municipios que la conforman, en el que además se representan las 87 personas con el fenotipo de la distrofia miotónica de Steinert. Se distribuyen por municipios según la cantidad y se tiene en cuenta el número de familias existentes en cada municipio. Se destacan los municipios de donde son naturales las personas y familias (figura 1A), y el lugar de residencia actual (figura 1B). Se destaca con el color gris oscuro aquellos municipios con mayor número de personas afectadas, en aquellos municipios con menor cantidad de personas enfermas se identifican en gris claro, y el color blanco significa que no se reportan personas con DMS.

Se puede observar en la 1A que el mayor número de casos son naturales de la región norte de la provincia, las mayores prevalencias se alcanzan en los municipios Minas de Matahambre y Viñales con 6 y 4,1 x 10 000 habitantes respectivamente. Mientras que en la 1B, se observa la dispersión del número de casos desde el municipio Viñales y Minas de Matahambre, que disminuyen sus prevalencias en dos veces su valor, hasta el municipio Pinar del Río que incrementa en cinco veces su prevalencia para tener en la actualidad 1,0 x 10 000 habitantes.

El total de personas que integran la muestra, están distribuidas en 11 familias; sin embargo en la figura 1A, se representan 12 familias, lo anterior se explica por las diferencias en el lugar natal de los diferentes miembros que integran una misma familia. (Fig. 1)

Figura 1A. Residencia natal

Figura 1B. Residencia actual

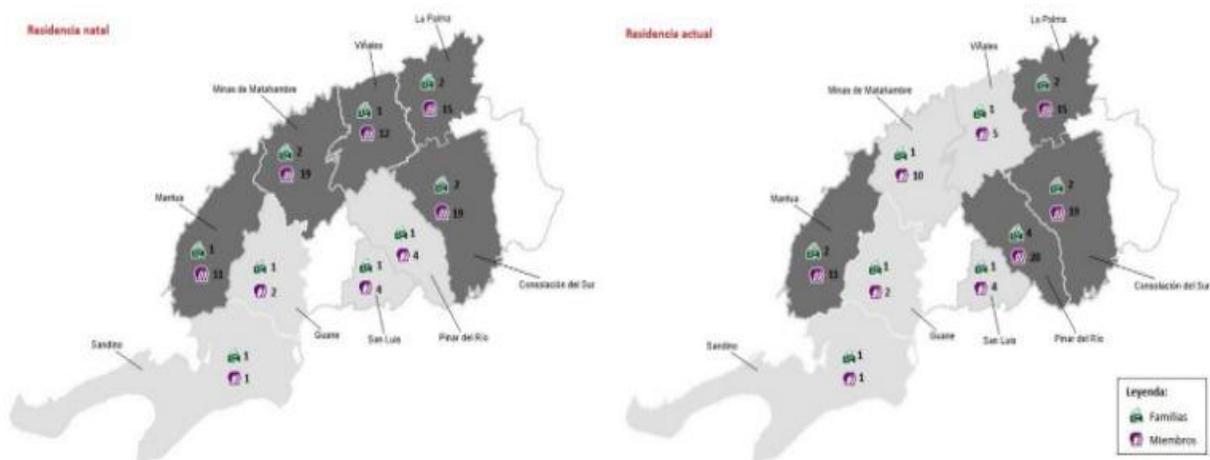


Fig. 1 Distribución de personas con distrofia miotónica de Steinert y familias, según municipios y residencias natal y actual.

Se representa el sexo, la prevalencia, la edad de inicio de los síntomas y/o signos clínicos, así como la edad promedio a la que se realizó el diagnóstico definitivo según las diferentes formas clínicas de la entidad. Las mayores prevalencias, según el número total de personas de la población en la provincia, corresponden para las formas del adulto y la tardía. (Tabla 1)

Con respecto a los síntomas y signos clínicos, que aparecen en estas personas, se encontró que la edad promedio en la que se manifiestan los primeros síntomas y signos es a los 36,6 años de edad, sin embargo, el diagnóstico definitivo de la entidad se realiza a los 40,6 años como promedio. No obstante, en la forma congénita de la enfermedad, los signos clínicos se observaron como promedio desde los dos meses de edad y en un caso fueron observados, varios signos clínicos durante la etapa prenatal.

Tabla 1. Sexo, tasa de prevalencia, edad promedio de inicio de los síntomas y/o signos clínicos, edad promedio al diagnóstico según las formas clínicas.

Formas clínicas	No. de pacientes		%	Tasa de prevalencia x 100 000 hab	Edad (años) promedio de inicio de los síntomas y/ signos clínicos	Edad (años) promedio al diagnóstico de la enfermedad
	F	M				
Congénita	8	5	15	2,2	0,2*	11,7
Infantil	3	3	7	1,0	5	17,3
Juvenil	4	5	10,3	1,5	15,5	21,4
Adulto	13	12	28,7	4,3	30,5	39,4
Tardía	20	14	39	5,8	52,4	57,3
Total	48	39	100	14,8	36,6	40,6
						R=0,892576296

Fuente: Base de datos de personas con DMS y Oficina Nacional de Estadísticas e Información en Pinar del Río (ONEI)
*2 meses de edad

Los resultados anteriores están condicionados por la pesquisa familiar a partir de un individuo afectado, se realizaron las genealogías que corresponden y se determinó por cada individuo afectado, la línea materna o paterna de segregación de la enfermedad (Tabla 2).

En la forma clínica congénita, los casos son heredados a partir de madres afectadas en un 13,8 % en relación con el total de casos y los heredados por el padre corresponde con un 1,1 %, sin embargo, no se encuentran diferencias significativas entre las formas clínicas y la herencia parental.

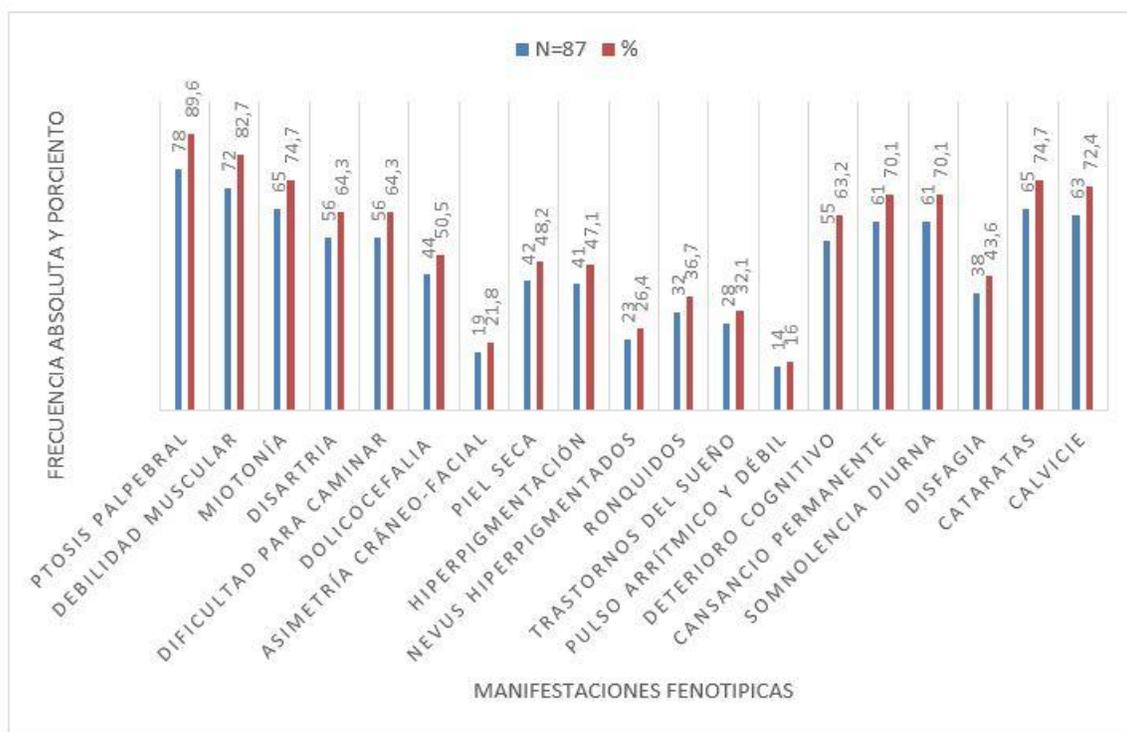
Tabla 2. Herencia materna o paterna según las formas clínicas de la enfermedad. Pinar del Río 2019- 2021.

Formas clínicas	Herencia N=87		
	Materna	Paterna	Desconocida
Congénita	12	1	0
Infantil	4	4	1
Juvenil	5	4	0
Adulto	12	12	1
Tardía	16	14	1
Total	49	35	3

Fuente: Base de datos de personas con DMS $X^2= 12,58$ $p=0,127220653$

Se evaluó la frecuencia con la que aparecen algunas manifestaciones fenotípicas según sistemas de órganos afectados (Gráf. 2). Se destaca la ptosis palpebral (89,6 %), la debilidad muscular (82,7 %) y el fenómeno miotónico (74,7 %). Las cataratas precoces y la calvicie también constituyen signos muy frecuentes. Otras características fenotípicas, no descritas en la literatura se observan en estos pacientes como la eversión del labio inferior en el 29,2 % de los casos y el labio inferior grueso en un 25,6 %, como parte de la hiperpigmentación en diferentes zonas corporales, la hiperpigmentación periorbital ocupa el 12,1 % de los casos.

La forma de v invertida en el labio superior está presente en el 20,7 %, este último es un signo observado en la etapa neonatal y en el presente estudio fue observado en otras edades. Con respecto a las manifestaciones en piel, está descrito en la literatura la piel seca, que en el presente estudio fue observado en el 48,3 % de los casos, en algunas personas del estudio se encontraron manifestaciones en la piel que recuerdan la ictiosis, este último no se reporta en la literatura revisada como que pueda formar parte de la variabilidad clínica descrita en la piel. Los pilomaxitromas, otro hallazgo poco frecuente, se presenta en el 13,4 % de los casos.



Gráf. 2 Frecuencia de las manifestaciones fenotípicas.

Las características fenotípicas fueron relacionadas según género, las manifestaciones del sistema osteomioarticular dadas por: ptosis palpebral (55,1 %), debilidad muscular (55,5 %) y la dificultad para caminar (60,2 %) son más frecuentes en las mujeres. Otras características fenotípicas frecuentes en este género son la disfagia (57,8 %) y la somnolencia diurna está presente en el 55,7 %.

La distrofia miotónica congénita es la forma clínica de la enfermedad de Steinert que produce la expresión fenotípica más grave. Se describen 13 casos con expresión clínica de distrofia miotónica congénita. Los pacientes que conforman la serie presentada tenían historia reproductiva de partos pretérminos en el 38,5 %. El 69,2 % tenían un parto distócico y en esta misma frecuencia se encontró depresión neonatal. El 46,1 % de los casos referían movimientos fetales disminuidos y en cinco casos no fue posible evaluar este dato ya que no tenían referencia anterior o no recordaban esta parte de la historia prenatal. Se diagnosticó la hipotonía en el 92,3 % y el 100 % de los casos exhibían dismorfias faciales. Un caso tenía el

padre afectado y el 46,1 % de los casos se relacionan a partir de un abuelo materno afectado. (Tabla 3)

Tabla 3. Descripción de los casos con expresión clínica de distrofia miotónica congénita.

Casos													
Variables	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13
Sexo	F	M	M	F	F	F	M	F	F	M	F	F	M
Edad gestacional (semanas)	35	31	33	32	42.2	41.3	39.1	37.1	39.1	39	36.4	38.1	37.5
Parto/presentación	Cesárea /pelv	Eutócico/cef	Cesárea/p elv	Cesárea/pelv	Cesárea/cef	Cesárea/p elv	Distócico (fórceps)/cef	Cesárea /cef	Distócico (fórceps)/cef	Eutócico/cef	Eutócico/cef	Cesárea /pelv	Eutócico/cef
Peso al nacer (gramos)	2 450	1 800	2 500	2 000	2960	2944	3220	3312	4370	3220	3210	3170	3050
Apgar	2-5-6	2-3-6	3-3-3	2-4-6	2-5-7	3-5-6	3-4-7	5-8	2-3-4	3-5-7	7-7	9-9	7-9
Antecedentes prenatales													
Infecciones/trastornos maternos	ITU/HTA	ITU/anemia depresión	-	-/HTA	-	-	-	-	-	-	-	HTA	-
Amenaza de: aborto/parto inm/pretérn	+/-/-	+/-/-	+/-/-	+/-/-	-/-/-	-/-/-	+/+/-	¿?	-/-/-	-/-/-	-/-/+	+/+/+	+/-/-
Polihidramnios	+	-	-	+++	+	-	+	-	-	-	-	-	-
Movimientos fetales disminuidos	++	+	¿?	-	+	+	¿?	¿?	-	+	¿?	¿?	+
Otros hallazgos ultrasonográficos	-	Ventriculo megalia	Ventriculo megalia, aquinesia fetal	-	Ventriculo megalia	Ventriculo lomegalia	Ventriculo megalia	-	-	Ventriculo lomegalia	-	-	-
Fenotipo posnatal													
Hipotonía generalizada	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
Dismorfias faciales	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+	+
Paladar ojival/enciás gruesas	+/+	+/-	+/-	+/+	+/-	+/-	+/+	+/-	+/+	+/-	+/-	-/-	+/-
Deformidades en extremidades	-	+	+	+	+	-	+	-	+	+++	+	-	-
Antecedentes familiares													
Madre	+	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+
Abuela/Abuelo	+/-	+/-	+/-	+/-	-/+	-/+	-/+	+/-	+/-	+/-	+/-	+/-	-/+

M: masculino; F: femenino; pelv: pelviano; cef: cefálico; parto inm: parto inmaduro; pretérn: amenaza de parto pretérmino; ITU: infección del tracto urinario; HTA: Hipertensión Arterial
 Fuente: Base de datos de personas con DMS

DISCUSIÓN

La DMS, forma parte de las enfermedades raras, tiene un origen genético. (8) Algunos signos clínicos pueden pasar inadvertidos si no se tiene conocimientos y no se conocen los antecedentes familiares o también puede existir un carácter disociado de los signos clínicos (ej. Afección cardiaca sin compromiso muscular).(9,10) Estas realidades constituyen una problemática para la pesquisa activa dirigida a individuos y familias, en las cuales el interrogatorio para la confección de las genealogías con no menos de tres generaciones, la interpretación de la historia de síntomas y/o signos, el examen físico según la edad, así como la descripción dismorfológica y de las características fenotípicas hacen que el método clínico alcance hasta un 80 % de efectividad para el diagnóstico.(11) Lo anterior constituyó un pilar fundamental, en esta investigación, para el diagnóstico de la enfermedad en la provincia, y sobre todo en el período en el que se realizó la pesquisa familiar.

La identificación de personas sintomáticas y asintomáticas permite aplicar un plan de seguimiento multidisciplinar e individualizado. En la literatura revisada no se recogen estudios de pesquisa activa realizadas en la Atención Primaria de Salud, los estudios son enfocados durante muchos años, pero solo en los casos que llegan a instituciones de salud.(12,13)

El conocimiento de las genealogías, la identificación de individuos, familias, permite ubicar geográficamente la población en estudio, conocer la dispersión de la cantidad de individuos que padecen la enfermedad o son asintomáticos en el momento del estudio, migran hacia otras regiones de la misma provincia u otras regiones de Cuba. Es la migración poblacional uno de los fenómenos que puede cambiar las frecuencias génicas y genotípicas de las poblaciones,⁽¹⁴⁾ lo cual pudiera suceder en el municipio Pinar del Río. En la presente investigación no es posible estimar las frecuencias alélicas y genotípicas ya que los estudios moleculares no están disponibles.

La distrofia miotónica de Steinert tiene una amplia distribución en todo el mundo (Japón, China, India, población afroamericana, población caucásica, etc.). Las estimaciones de su prevalencia oscilan entre 1:100.000 en algunas áreas de Japón hasta aproximadamente 1:10.000 en Islandia. En la región del Saguenay-Lac-St-Jean en Québec (Canadá), se estima 189 afectados/100.000 habitantes.^(15,16) En Europa la prevalencia es de 3-20 por 100.000, esta última similar a la del presente estudio con 14.8 por 100 000 habitantes.^(12,16,17,18)

La forma clínica mejor caracterizada, es la del adulto, cuya prevalencia oscila entre 0,5 a 18,1 x 100 000.^(12,17,18,19) El presente estudio en la provincia de Pinar del Río, Cuba, muestra un comportamiento similar con 4,3 x 100 000 habitantes. La forma clínica congénita representa del 10 % al 30 % de la población, la prevalencia se estima en 2 x 100 000.⁽²⁰⁾ En este trabajo se evidencia una frecuencia y prevalencia similar para esta última forma clínica. Es posible que la frecuencia de la forma congénita de la enfermedad tenga un subregistro que podría estar influenciada por problemas en el diagnóstico, sobre todo de las formas más leves de la enfermedad, así como por el alto grado de pérdidas fetales por aborto espontáneo, parto prematuro y muerte neonatal precoz que ocasiona la enfermedad (principalmente por asfixia perinatal y dificultad respiratoria). Se han demostrado tasas de prevalencia superiores al doble cuando se aplican técnicas de diagnóstico molecular, lo anterior puede permitir la identificación de personas asintomáticas o paucisintomáticos.⁽¹³⁾

Se han propuesto varias clasificaciones para abordar las formas clínicas según la edad de comienzo de los síntomas y/o signos clínicos. En la forma clínica congénita las manifestaciones comienzan antes del año de edad, en el caso de la infantil y la juvenil a los uno a nueve años y de 10-19 años de edad respectivamente. En la forma del adulto los síntomas y signos clínicos comienzan entre los 20 y los 39 años de edad y en la forma tardía a partir de los 40 años.^(13,20) Esta clasificación más amplia fue la usada en el presente estudio, que permite una mejor observación del fenómeno de anticipación generacional; en el cual se aprecia niños menores de un año de edad en los cuales se presentaron signos clínicos precoces, que como promedio, comienzan desde los dos meses de edad y en un caso fueron observados varios signos clínicos durante la etapa prenatal que unido al conocimiento del antecedente de la enfermedad en la madre, hizo posible el diagnóstico clínico prenatal.

En la enfermedad se presentan complicaciones que pueden no ser identificadas, no ser relacionadas con la enfermedad o pueden ser minusvaloradas.^(13,20) Todos estos factores son algunos de los que contribuyen a que transcurran como promedio cinco a seis años (rango de 0-48 años), entre el inicio de los síntomas y/o signos y el diagnóstico de la enfermedad.⁽¹³⁾ En el presente estudio transcurren menos años para el diagnóstico, dado el estudio y evaluación amplia de las genealogías, por la pesquisa activa a las familias y la asociación con los síntomas y/o signos clínicos más frecuentes a encontrar.

En la DMS se observan diferencias en el comportamiento de la expansión del triplete CTG durante su transmisión según sea el sexo del progenitor afectado, donde de manera general, el incremento del tamaño del alelo durante la transmisión es mucho mayor cuando el progenitor afectado es la madre, pues provoca formas congénitas de la enfermedad. Hay que destacar que, si bien esta forma de distrofia miotónica, se ha considerado de transmisión exclusivamente materna, se han documentado varias transmisiones paternas que han dado lugar a formas congénitas.^(12,13,19) Todo lo anterior puede explicar la herencia materna de la mayor parte de los casos con la forma congénita en el presente estudio que, aunque no fue posible realizar el diagnóstico molecular, se comporta clínicamente de forma similar.

La DMS, es una enfermedad pleótopa. Estudios realizados muestran como manifestaciones más frecuentes como la debilidad muscular, la fatiga, la ptosis palpebral, la miotonía; se presentan entre el 70 y más del 90 % de las personas con la enfermedad.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ En el presente estudio también constituyeron estos los hallazgos más frecuentes, seguidos de los sistémicos como las cataratas y la calvicie. La literatura reporta que las cataratas suelen ser observadas antes de los 50 años de edad.^(15-17,20)

En algunas personas del estudio se encontraron manifestaciones en la piel que recuerdan la ictiosis, este último no se reporta en la literatura revisada como parte de la variabilidad clínica descrita en la piel. En la entidad se describen tumores benignos de la piel en un 12,4 % de los casos;⁽¹⁶⁾ en la presente publicación se encontraron los mismos, pero en forma de pilomaxitomas.

La forma congénita presenta una alta tasa de mortalidad perinatal, son frecuentes la prematuridad, los fetos pequeños para la edad gestacional u otras alteraciones del crecimiento.^(4,19) Las complicaciones durante el embarazo y el parto pueden ser los primeros signos de alerta sobre la presencia de DMS en la madre. Se reporta que más de un 54 % de los pacientes con la forma congénita nacen por cesárea.^(4,20) Lo anterior coincide con el presente estudio que reporta más del 50 % de los casos nacidos por partos distócicos.

Los aspectos dismorfológicos de la distrofia miotónica congénita dados por facies poco expresiva, alargada, labio superior en V invertida con paladar ojival, la atrofia temporal y otros como la hernia inguinal, criptorquidia, y/o deformidades en extremidades como pie equinovaro o artrogriposis; obedecen a la secuencia de aquinesia/hipo-quinesia.^(4,19,20) Algunos de estos signos son observados en la mayoría de los casos del presente estudio.

La asfixia perinatal puede ser la causa que origina los hallazgos neuroradiológicos de estos casos, entre ellos la dilatación de los ventrículos laterales.⁽¹⁹⁾ En el presente estudio este hallazgo es frecuente encontrarlo.

En el 90 % de los casos la transmisión es materna, lo cual es similar a este estudio. En muchas de las familias donde se ha presentado la forma congénita a partir de una madre afectada, se ha logrado determinar que era el abuelo materno quien había portado la mutación y se identificó como la persona que inició la transmisión del alelo con la mutación. En esta investigación se reportan casos que se transmiten a partir del abuelo materno afectado. Este hecho sugiere que el alelo o la mutación, en el abuelo, necesita pasar a través de una hija para alcanzar el grado de inestabilidad responsable de las expansiones intergeneracionales subsecuentes.^(10,18,20)

La DMS es una entidad 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 como la congénita, por tanto conformar las genealogías y tener registrados los casos sintomáticos y asintomáticos en su variabilidad fenotípica, permite el seguimiento y la toma de conductas según corresponda a cada grupo de personas y familias, de manera individualizada por regiones o municipios de la provincia, lo cual redundará en mayor satisfacción y calidad de vida para estas familias.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribución de Autoría

DLO y BCG: conceptualización, investigación, administración del proyecto, supervisión, visualización, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

MMPM y YHT: conceptualización, investigación, visualización, redacción - borrador original, redacción - revisión y edición.

LSP y IADH: conceptualización, investigación, redacción - borrador original.

Financiación

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

Material Adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en: www.revcompinar.sld.cu/index.php/publicaciones/rt/suppFiles/5089

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. 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. Neurología [Internet]. 2020 [citado 14/03/2020]; 35(39): [aprox. 22p.]. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-pdf-S0213485319300192>
2. Wei Wanga C, Liang Liua Y. Targeting myotonic dystrophy by preimplantation genetic diagnosis karyomapping. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology [Internet]. 2019 [citado 10/01/2019]; 58: [aprox. 4p.]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1028455919302372?via%3Dihub>.
3. Roque M, López-Argüelles J, Sánchez-Lozano A, Herrera-Alonso D, Sosa-Águila L, Rodríguez-Ramírez Y. Distrofia miotónica de Steinert 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. Nicholas E. Johnson et al. Consensus-based care recommendations for congenital and childhood-onset myotonic dystrophy type 1. NeurologyClin [Internet]. 2019 oct [citado 11/01/2019]; 9(5): [aprox. 11p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6814415/>.

5. Charles A. Thornton. Myotonic Dystrophy. *NeurolClin* [Internet]. 2014 [citado 11/01/2019]; 32(3): [aprox. 14p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4105852/pdf/nihms-589998.pdf>
6. Pérez-Rosillo MA, Martínez-Barbero JP, Gómez-Huertas M. Utilidad de la resonancia magnética craneal para el diagnóstico de la distrofia miotónica de tipo 1. *RevNeurol* [Internet]. 2019 [citado 12/01/2019]; 68: [aprox. 2p.]. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2018167>
7. Galiano-Blancart RF, Navarré- Gimeno A, Sánchez-Cruz V, García-Escrig M, MirandaGozalvo V. Mioclonía palatina asociada a distrofia miotónica de tipo 1. *RevNeurol* [Internet]. 2018 [citado 11/01/2019]; 68: [aprox. 3p.]. Disponible en: <https://www.neurologia.com/articulo/2018359>
8. 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 09/01/2019]; 100(3): [aprox. 17p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5339342/>.
9. Rosado Bartolomé A, GutiérrezGutiérrez 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): [aprox. 5p.]. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=5518707>
10. MYOTONIC DYSTROPHY 1. DM1. # 160900. 2009. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/160900>
11. Álvarez Sintés R. Pesquisa activa. En: *Medicina General Integral II*. Capítulo 45. La Habana: ECIMED[Internet]. 2014[citado 09/01/2019]: [aprox. 4p.]. http://aulavirtual.sld.cu/pluginfile.php/74420/mod_resource/content/1/medicina_gral_tomo2.pdf
12. LoRusso S, Weiner B, Arnold D. Myotonic Dystrophies: Targeting Therapies for Multisystem Disease. *Neurotherapeutics*[Internet]. 2018 [citado 09/01/2019]; 15(4): [aprox. 12p.]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30341596/>
13. Hagerman K, Howe S, Heatwole C. The myotonic dystrophy experience: a Noerth American cross-sectional study. *Muscle Nerve*[Internet]. 2019[citado 09/01/2019]; 59(4): [aprox. 8p.]. Disponible en:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6590656/>
14. Lardoeyt FR. Las migraciones y el flujo génico. En: Bello Álvarez D, eds. *Fundamentos de Genética Médica poblacional*. La Habana: ECIMED[Internet]. 2016 [citado 09/01/2019]: [aprox. 12p.]. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros/fundamento_genetica/cap_14.pdf
15. Erik Landfeldt et al. Disease burden of myotonic dystrophy type 1. *JNeurol*[Internet]. 2019 [citado 09/01/2019]; 266(4): [aprox. 8p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6420885/>
16. Wenninger S, Montagnese F, Schoser B. Core Clinical Phenotypes in Myotonic Dystrophies. *Front Neurol*[Internet]. 2018 [citado 09/01/2019]; 9: [aprox. 4p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5941986/>

17. Thomas D Bird MD. Myotonic Dystrophy Type 1. GeneReviews [Internet]. 2019 [citado 20/03/2020]; 17: [aprox. 10p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/>
18. DystrophiaMyotonica, Steinert Disease, DM1. Baltimore: Johns Hopkins University. 2020 [citado 20/03/2020]. Disponible en: <https://www.omim.org/entry/160900>
19. Informes Periódicos de Orphanet. Prevalencia de las enfermedades raras: Datos bibliográficos Inserm [Internet]. 2020 [citado 20/02/2020]; 2: [aprox. 57 p.]. Disponible en: https://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/ES/Prevalencia_de_las_enfermedades_raras_p_or_prevalencia_decreciente_o_casos.pdf
20. Sánchez C, Villares L, Domínguez M. Mateo S, Hernández F. Enfermedad de Steinert congénita, la forma más grave de distrofia miotónica tipo 1. Bol pediater[Internet]. 2017 [citado 09/01/2019]; 57: [aprox. 3p.]. Disponible en: http://sccalp.org/uploads/bulletin_article/pdf_version/1505/BolPediater2017_57_307-310.pdf