

## Distrofia miotónica tipo 1 y embarazo. Asesoramiento genético. Presentación de caso

 Alisandra Morales de Machín,<sup>1</sup>  Enrique Machín,<sup>2</sup>  Ana Bracho .<sup>1</sup>

### RESUMEN

*Se describe el caso clínico de una mujer embarazada con distrofia miotónica tipo 1 y asesoramiento genético. Se trata de una paciente de 28 años con distrofia miotónica tipo 1, antecedente de tres gestaciones, con dos muertes neonatales tempranas. A las 38 semanas de gestación se realizó cesárea obteniendo recién nacido femenino sin signos ni síntomas de distrofia miotónica congénita. Se concluye que el embarazo y puerperio en una madre con distrofia miotónica tipo 1 suelen ser complicados y existe la posibilidad de concebir un hijo con distrofia miotónica congénita. El asesoramiento genético y el manejo eficaz pueden reducir la morbilidad y la mortalidad de las pacientes y ayudarlas a planificar sus embarazos.*

**Palabras clave:** Distrofia miotónica tipo 1, Embarazo, Asesoramiento genético.

### *Myotonic dystrophy type 1 and pregnancy. Genetic counseling. A case presentation.*

### SUMMARY

*The clinical case of a pregnant woman with myotonic dystrophy type 1 and genetic counseling are described. This is a 28-year-old patient with myotonic dystrophy type 1, a history of three pregnancies, with two early neonatal deaths. At 38 weeks of gestation, a cesarean section was performed, obtaining a female newborn without signs or symptoms of congenital myotonic dystrophy. It is concluded that pregnancy and puerperium in a mother with myotonic dystrophy type 1 are usually complicated and there is the possibility of conceiving a child with congenital myotonic dystrophy. Genetic counseling and effective management can reduce morbidity and mortality for women and help them plan their pregnancies.*

**Keywords:** Myotonic dystrophy type 1, Pregnancy, Genetic counseling.

## INTRODUCCIÓN

La distrofia miotónica tipo 1 (DM1) es la enfermedad neuromuscular degenerativa más común en los adultos, con incidencia en la población general de 1 en 8000 habitantes (1, 2).

Las características clínicas han sido agrupadas en afectación del sistema muscular, cardíaco, respiratorio, nervioso central, digestivo y endocrino; de expresión variable. Se caracteriza por miotonía progresiva,

distrofia muscular (degeneración, pérdida de masa y debilidad muscular); la debilidad muscular comienza afectando la musculatura distal, produce alteraciones en la conducción cardíaca, cardiomiopatía, disfagia, diarrea crónica, estreñimiento, dolor abdominal, infecciones respiratorias frecuentes, apnea del sueño, somnolencia diurna, fertilidad reducida más frecuente en hombres, diabetes, cataratas y calvicie frontal (3 - 5).

Según la edad de inicio y gravedad de los síntomas, se divide en tres grados (leve, clásico y grave) y cuatro o cinco categorías clínicas: distrofia miotónica congénita (DMC), infantil/juvenil, de inicio en la edad adulta o clásica y de inicio tardío (6).

La DMC con inicio prenatal es la forma más grave, cursa con hipotonía neonatal e infantil, insuficiencia

<sup>1</sup>Instituto de Investigaciones Genéticas. Facultad de Medicina. Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela. <sup>2</sup>Clínica de ojos. Maracaibo, Venezuela. Correo para correspondencia: alisandra\_machin@hotmail.com

**Forma de citar este artículo:** Morales A, Machin E, Bracho A. Distrofia miotónica tipo 1 y embarazo. Asesoramiento genético. Presentación de caso. Rev Obstet Ginecol Venez. 2025; 85(3):493-504. DOI: 10.51288/00850320

respiratoria, discapacidad intelectual (5, 7 - 9). Saito y cols. (10) citan que la tasa de mortalidad por DMC oscila entre el 16 % y el 41 % y la mortalidad neonatal oscila entre el 30 % y el 40 %. La DM1 pediátrica, separada en dos grupos: infantil (1 a 10 años) y juvenil (> 10 a 20 años) producen grados variables de deterioro cognitivo, dificultad de aprendizaje, degeneración muscular y somnolencia (11 - 13). La DM1 del adulto que inicia entre los 20 a 40 años y la DM1 de inicio tardío o leve que aparece después de los 40 años (6, 7, 14).

Es causada por una expansión del trinucleótido citosina, timina, guanina (CTG), estas secuencias son inestables tanto en células germinales como somáticas, y su tasa de mutación, está relacionada con el número de repeticiones; así, la mutabilidad de la secuencia después de un cambio en el número de repeticiones difiere de la de su predecesor, está situada en la región 3' transcrita, pero no traducida del gen de la proteína quinasa de la DM (DMPK), está situado en el brazo largo del cromosoma 19, banda 13.3 (19q13.3) (1, 2). Se expresa en el tejido muscular esquelético y en las fibras musculares de tipo 1, las más afectadas, cardíaco, cerebro y en tejidos endocrinos (15). En músculo esquelético DMPK regula la miogénesis su ausencia provoca atrofia muscular, miopatía, defectos cardíacos, alteraciones en la homeostasis del calcio y alteración en la sensibilidad a la insulina en modelos murinos (16 - 18).

El número de repeticiones CTG en la población normal varía entre 5 y 34, siendo la transmisión intergeneracional estable, en los individuos con repeticiones  $\geq 35$ , la transmisión intergeneracional es inestable. Entre 35 y 49 se consideran con premutación y no tienen síntomas; con más de 50 repeticiones se presentan síntomas: con 50 a 150 tienen manifestaciones leves en la sexta década de la vida o después; los casos clásicos tienen 100 - 1000, la DMC tiene más de 1000 (5); esta correlación no es absoluta y no puede explicar las distintas características clínicas

y el sesgo de transmisión materna en la DMC (7). En individuos con repeticiones CTG de hasta 100, se ha observado que las expansiones ocurren en 92 % y en 44 % según si la han heredado por vía paterna o materna, respectivamente. El aumento de la expansión es mayor si se hereda por vía paterna (19).

Con más de 100 repeticiones es más probable que el alelo se expanda si se hereda por vía materna. Las mayores expansiones intergeneracionales se dan cuando el alelo transmitido viene de la madre (efecto del origen del progenitor), se conoce como impronta genómica, y se cree que la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) es el principal mecanismo por el que se modifica la expresión (3, 20, 21).

Uno de los complejos remodeladores de cromatina, que puede verse alterado por el estado de metilación en sus sitios de unión, corresponde a factores que reconocen elementos aisladores, como el caso del factor de unión a CCCTC (CTCF) (22). Para el locus de DM1, dos sitios de unión para CTCF han sido descritos, ubicados adyacentes a cada uno de los extremos de la repetición CTG (23). Se ha sugerido que la metilación en el sitio 1 de CTCF (CTCF1), localizado corriente arriba de la repetición, está inhibiendo la unión adecuada de la proteína aislante CTCF y puede alterar la estructura de la cromatina y la expresión génica en el locus (24). Se ha determinado que la región anterior a DMPK presenta niveles superiores de metilación, mientras que las regiones donde se introduce el triplete y la región posterior a DMPK no están metiladas (25), proponiéndose este patrón de metilación como un marcador diagnóstico de la enfermedad (26).

Se ha observado que 3 % - 10 % de pacientes tiene interrupción de la expansión CTG por secuencias CCG, CTC y/o GGC y se han asociado a contracciones en la longitud de la secuencia, y a rasgos clínicos leves o manifestaciones clínicas atípicas y se dan preferentemente cuando el alelo patogénico es heredado por vía paterna (27, 28).

En el mecanismo fisiopatológico de la DM1, se ha propuesto:

- 1) La haploinsuficiencia lleva a pérdida de función del alelo con la mutación del gen DMPK, disminuyendo la producción de proteína funcional y en donde la contribución de un alelo normal no es suficiente para prevenir la enfermedad (29). Los transcritos de DMPK que contienen las repeticiones expandidas quedan retenidos en el núcleo, bloqueando su transporte al citoplasma, donde deberían traducirse para dar lugar a la proteína funcional (30).
- 2) La expresión alterada de genes vecinos sugiere que la expansión lleva a una estructura alterada de la cromatina y a la unión anormal de los nucleosomas. Esto podría producir un efecto a gran escala en la transcripción génica, disminuyendo la expresión del gen DMPK y otros genes vecinos, tales como el gen *SIX homeobox* homólogo 5 (*SIX5*), y el gen de la proteína con repeticiones triptófano (*W*), aspartato (*D*) asociada con la DM (*DMWD*) (3, 31). El gen *SIX5* se ha relacionado con la formación de cataratas, se ha descrito que tiene un papel en la espermatogénesis (32, 33). El gen *DMWD* podría explicar la atrofia testicular en los pacientes con DM1 (31).
- 3) La ganancia de función basada en la toxicidad del ARN sugiere que la información contenida en el gen DMPK mutado es transcrita en ARN, el cual contiene la expansión citosina, uracilo, guanina (*CUG*); este ARN se pliega sobre sí mismo a nivel de las repeticiones, formando una horquilla de doble cadena y forma agregados o *foci* dentro del núcleo de las células que interfiere con su propio procesamiento y con el de otros ARN (34). Estos agregados de ARN secuestran a las proteínas de unión al ARN con la repetición *CUG*, haciendo imposible que lleven a cabo su función citosólica

normal. La pérdida de estas proteínas por parte del citoplasma, produce una desregulación de varios ARN (29).

Magaña y cols. (35) citan que la alteración de la cantidad disponible de reguladores de corte y empalme alternativo del ARN, tales como proteínas de la familia *muscle blind-like* (*MBNL*), la proteína 1 de unión a regiones con repetidos *CUG* (*CUG-BP1*), interfiere con el proceso de transcripción de otros genes haciéndolos incapaces de producir proteínas de manera normal, tales como la del gen del receptor de la insulina (*IR*) que explica la resistencia frente a la insulina, el gen de la troponina T cardíaca (*TNNT2*) que explica las alteraciones cardíacas, y el gen de la proteína 1 relacionada con la miotubularina (*MTMR1*), que codifica la distrofina y explica la atrofia muscular, el gen de la troponina T de músculo esquelético (*TNNT3*), el gen del receptor de rianodina (*RyR*), y el gen componente del canal de cloro1 (*CIC-1*) se han relacionado con la miotonía, y el gen de la N-metil-D-aspartato (*NMDAR1*) y del precursor de la proteína amiloide (*APP*) en el cerebro (35). Esto refleja el pleiotropismo que caracteriza la enfermedad (la afectación de varios sistemas, aunque este mutado un único gen) (3).

La DM1 puede complicar el embarazo, debido a debilidad materna, riesgos de la anestesia periparto y complicaciones neonatales. Los pacientes con DM1 tienen riesgo incrementado de complicaciones reproductivas, de aborto espontáneo, embarazo ectópico, placenta previa, parto prolongado, parto pretérmino, polihidramnios y hemorragia posparto (5, 36, 37).

El objetivo de este trabajo fue describir el caso clínico de una mujer embarazada con distrofia miotónica tipo 1 y asesoramiento genético.

## CASO CLÍNICO

Paciente de 28 años, con diagnóstico de DM1 y embarazo de 18 semanas. Se realizó historia clínica genética y genealogía de tres generaciones (Figura 1). A través de los antecedentes familiares se obtuvo la edad de inicio de los síntomas de la enfermedad, edad en la que ocurrió la muerte y causa, y la edad al momento de realizar la historia (Tabla 1), número total de embarazos, y muerte neonatal con signos registrados. Se identificaron 11 individuos afectados con DM1 en la familia y se clasificaron en diferentes grupos de manifestación, teniendo en cuenta el fenotipo por clínica y la edad de inicio: Caso índice (II13) con DM1 del adulto, cinco familiares en primer grado: padre (I1) con DM1 tardía (cardiopatía), tres hermanos (II1, II3, II8) y una hermana (II5) todos con DM1 del adulto; tres familiares en segundo grado: tío (I3) con DM1 tardía, tía (I6) con DM1 del adulto, fallecidos ambos con infarto de miocardio (IM), y un sobrino (III3) con DM1 infantil; dos familiares en tercer grado con DM1 del adulto: primo hermano (II15) fallecido con neumonía y prima hermana (II18).

El diagnóstico de DM1 del caso índice (II13), fue realizado por clínica característica que inició a los

21 años de edad, con debilidad muscular expresada como cansancio, agotamiento durante su actividad diaria, apatía (sin ganas de hacer nada, ni de caminar) y dificultad de relajar los músculos, causado por la miotonía, considerado como rigidez, torpeza motora, dificultad para la escritura y para los movimientos finos, como abrochar botones, caídas frecuentes, y problemas de movilidad que le impide caminar distancias largas. El examen neurológico mostró: facies inexpresiva, sensibilidad conservada, miotonía de agarre, reflejos osteotendinosos de miembros superiores e inferiores presentes.

Electromiografía: hallazgos compatibles con proceso miopático con fenómeno miotónico y los trazados voluntarios logran un trazado interferencial completo con algunos polifásicos en el músculo abductor corto del pulgar, y deltoides derecho. Electrocardiograma normal. CK: 91,4 UI (9-77 UI).

Menarquia: 16 años. Ciclos infrecuentes de cinco días de duración, III gestas: un parto prematuro a las 34 semanas, recién nacido (RN) masculino (III7) falleció dentro de las dos horas de nacido; cesárea a las 34 semanas, por ruptura prematura de membranas y distocia de dilatación. Ecografía obstétrica reportaba:

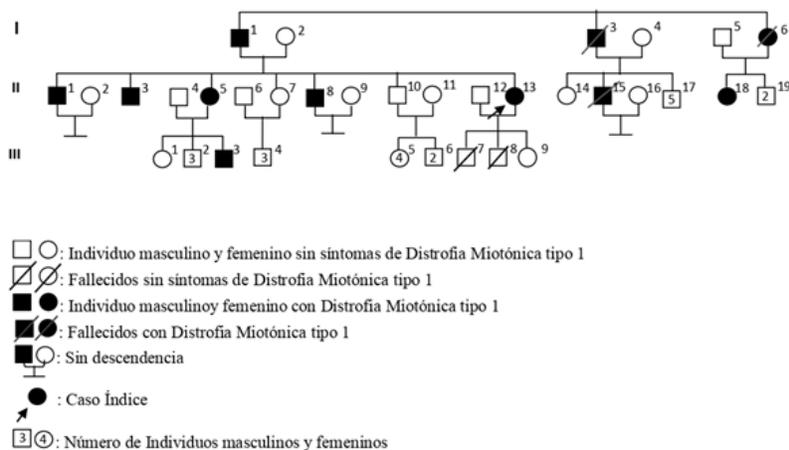


Figura 1. Genealogía distrofia miotónica tipo 1

*DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO 1 Y EMBARAZO. ASESORAMIENTO GENÉTICO.  
PRESENTACIÓN DE CASO*

Tabla 1. Antecedentes de pacientes con distrofia miotónica tipo 1

Paciente	Inicio de síntomas (años)	Muerte (años)	Momento de realizar la historia (años)	Categoría clínica de DM1
Caso índice	21	NA	28	Adulto
Padre	50	NA	72	Tardía
Tío paterno	40	59	---	Tardía
Tía paterna	38	62	---	Adulto
Hermano	38	NA	47	Adulto
Hermano	30	NA	45	Adulto
Hermana	25	NA	39	Adulto
Hermano	28	NA	34	Adulto
Primo hermano	28	49	---	Adulto
Prima hermana	35	NA	54	Adulto
Sobrino	9	NA	15	Infantil

DM1: distrofia miotónica tipo 1; NA: no aplica

embarazo de 34 semanas; feto con dorso a la derecha, presentación cefálica. Polihidramnios grave (máximo bolsillo vertical: 13,2 cm / índice de Phelan: 39,5 cm). Intestino fetal dilatado grado II. Se obtuvo RN masculino (III8), que falleció dentro de las dos horas de nacido. Puerperio complicado con sangrado abundante, se realizó transfusión sanguínea.

Embarazo controlado desde las 18 semanas. Ecograma obstétrico a las 22 - 23 semanas mostró embarazo de 22,5 semanas. Feto en presentación cefálica, dorso a la izquierda. Movimientos fetales activos y tono muscular adecuado. Recibió tratamiento con betametasona 12 mg intramuscular interdiario durante dos días) en la semana 34 del embarazo. Peso: 64 Kg. Talla: 1,60 cm. Circunferencia cefálica (CC): 56 cm. Tensión arterial: 90/50 mm de Hg. Cesárea por cesárea anterior y trabajo de parto; realizada a las 38 semanas. Anestesia peridural. RN femenino (III9), con APGAR al minuto 7 puntos, a los 5 minutos 9 puntos. Peso al nacer: 2700 g. Talla: 45 cm. CC: 34 cm. El examen neurológico realizado al nacer y al año de edad: normal. Sin signos ni síntomas de DMC. Ambos egresaron al tercer día.

Se obtuvo consentimiento informado de la paciente y aprobación del comité de bioética del Instituto de Investigaciones Genéticas de la Universidad del Zulia.

## DISCUSIÓN

La DM1 es una enfermedad autosómica dominante. Se caracteriza por penetración incompleta, se cree que la no penetración del alelo mutado es excepcional si se presta atención a los síntomas leves, especialmente en los individuos de los grupos de mayor edad, algunos podrían tener premutación (38).

La inestabilidad meiótica se observa como una variación intergeneracional del número de repeticiones, estas aumentan con la transmisión de progenitores a hijos, y es la explicación molecular del fenómeno de anticipación que se observa en las familias afectadas (39); la gravedad y la edad de aparición de los síntomas en los pacientes con DM1 se correlacionan

con el número de repeticiones, a mayor longitud del triplete los pacientes presentan sintomatología precoz y más grave (6, 20, 27).

La inestabilidad mitótica provoca mosaicismo somático (20) y se refleja por heterogeneidad en el número de repeticiones del triplete CTG en el ADN en los diferentes tejidos del mismo individuo, que se incrementa a lo largo de su vida, característica que se asocia con la naturaleza progresiva de la enfermedad (39). El número de repeticiones en las células musculares es, usualmente, mayor a la que se observa en los linfocitos circulantes y puede depender de la inestabilidad mitótica específica de cada célula (20).

En el caso índice (III3), la mutación fue heredada del padre, el rango de edad para todos los miembros afectados al momento de realizar la historia clínica fue de 15 años a 72 años y la edad promedio fue de 41,75 años. El rango de edad para el inicio de síntomas fue de nueve años a 50 años. La edad promedio al inicio de los síntomas fue de 31,09 años. La edad promedio al inicio de los síntomas para los pacientes con DM1 tardía fue de 45 años y para los pacientes con DM1 adulto fue de 30,38 años. Hubo un paciente con DM1 infantil (III3), con inicio de síntomas a los nueve años de edad.

Los hallazgos clínicos indican el diagnóstico, la prueba de ADN que mide la expansión del trinucleótido CTG en el gen DMPK lo confirma. La proteína muscular creatina kinasa (CK) indica como de activo está el proceso muscular. La electromiografía permite observar un patrón característico de la descarga eléctrica que es la base de la miotonía clínica y que no se ve en otras causas de debilidad muscular (4).

No hay tratamiento específico, se necesita equipo multidisciplinario para el cuidado coordinado que requiere, los síntomas específicos pueden ser tratados a medida que surjan y la intervención educativa mejora la calidad de vida de los pacientes.

Es importante mantenerse saludable y activo, se recomienda natación, se debe evitar el uso de drogas ilícitas, alcohol, tabaquismo, el exceso de peso, el confinamiento en cama, los traumatismos y caídas, y si ocurren, mantenerse lo más activo posible durante el periodo de recuperación. Los aparatos ortopédicos como férulas de plástico moldeado de tobillo-pie, bastones, andadores y sillas de ruedas pueden ayudar a las personas a mantener su independencia y movilidad. Se recomienda que sean evaluados por un terapeuta ocupacional y fisioterapeuta (4, 5).

El pronóstico de la DM1 de inicio en edad adulta varía en función de los síntomas, la mayoría tienen solo algunos. La debilidad y atrofia muscular es la principal causa de discapacidad, y tiende a afectar algunos músculos (mandíbula, rostro, oculares, cuello, garganta, lengua, tórax, respiratorios, diafragma, músculos distales, de la pantorrilla). Empeora con el tiempo, el ritmo de deterioro es lento, y varía entre personas con DM1, incluso, entre miembros de la misma familia. En ocasiones, después de varias décadas de enfermedad, esta progresa y se puede necesitar silla de ruedas. Los efectos comunes incluyen: reducción de la expresión facial, hablar poco claro, problema con la articulación de la mandíbula, caída del párpado, deficiencia en los movimientos oculares, postura de la cabeza baja; dificultad para mantener una postura correcta, en la escritura a mano, para levantar el pie y los dedos (genera la marcha de arrastre); inestabilidad de los tobillos, dificultad para mantenerse en pie, caídas frecuentes, falta de aire a causa de la debilidad de los músculos respiratorios y del diafragma (4, 5).

Puede asociarse con dolor, y se origina en el interior de los músculos, en las articulaciones, los ligamentos o en la columna. La aparición de cataratas puede causar síntomas visuales a cualquier edad, pero generalmente entre los 30 y los 40 años. Se pueden observar endocrinopatías que incluyen hiperinsulinismo, disfunción tiroidea, diabetes mellitus, desregulación del calcio, posibles anomalías en la secreción de

*DISTROFIA MIOTÓNICA TIPO I Y EMBARAZO. ASESORAMIENTO GENÉTICO.  
PRESENTACIÓN DE CASO*

la hormona del crecimiento, el hipogonadismo es la manifestación del sistema endocrino más frecuente, describiéndose atrofia testicular en hasta 80 % de los varones y junto con la insuficiencia ovárica presente en las mujeres, condiciona baja fertilidad y aumento en las pérdidas gestacionales (4, 5, 36, 40).

Puede ocurrir hipomotilidad del esófago y colon, disfga y esteatosis hepática (13, 41). Pueden aparecer pilomatrixomas y epitelomas, especialmente en el cuero cabelludo. La alopecia androgénica también es común. Pueden tener mayor riesgo de sufrir melanoma de tiroides, cáncer de útero, coroides, colon, testículo, próstata y piel (5).

La mediana de supervivencia para pacientes con DM1 de inicio en la edad adulta, se ha reportado de 60 años para los hombres y de 59 años para las mujeres (42).

La afectación respiratoria constituye la primera causa de muerte y la cardíaca la segunda (43), es, junto con los déficits del sistema nervioso central (SNC) y la debilidad muscular, uno de los factores que más influyen en el deterioro de la calidad de vida en ellos (41).

Las manifestaciones del SNC son variables e incluyen déficit cognitivo (44), apatía, fatiga y las alteraciones en el sueño que se caracterizan por dificultad para mantenerse despiertos, sobre todo tras las comidas (45). Las formas más graves se presentan con discapacidad intelectual, déficit de atención, trastornos del lenguaje y trastornos del espectro autista (46).

En esta familia el rango de la edad en la que ocurrió la muerte en los afectados fue entre 49 y 62 años y la edad promedio fue de 56,66 años. En la primera generación, los pacientes I3 y I6 fallecieron a los 59 y 62 años respectivamente, ambos por IM; en la segunda generación II15 no tuvo descendencia y falleció a los 49 años de edad con neumonía. III1 de 47 años de edad

y II8 de 28 años, ambos con DM1 de inicio en edad adulta no han tenido descendencia.

La DM1 puede complicar el embarazo y este puede influir en la progresión de la enfermedad materna, especialmente en la limitación de actividad y movilidad, fatiga, dolor y puede aumentar el riesgo de apnea del sueño y el esfuerzo cardíaco. La diabetes gestacional es más común en personas con DM1 (36, 47). Cuando se produce exacerbación de la debilidad muscular durante el embarazo, es más probable que existan complicaciones como pérdida fetal o neonatal, parto prematuro, parto prolongado (9, 48).

Se ha reportado en embarazadas con DM1 tasa de aborto espontáneo 32,5 % (36), embarazo ectópico 4 % (40), placenta previa 9 % (40), infección urinaria 19 % (40), preeclampsia 10,4 % (36), parto prematuro en 27,8 % - 68,2 % (9, 10, 36, 47, 49), presentación fetal anormal 34,6 % (47), hemorragia periparto en 13,95 % - 57,1 % (9, 36). El riesgo de hemorragia posparto se ha descrito en 5 % - 10 % de estas gestaciones debido a una inadecuada contracción uterina o debido a alteraciones de la placenta (retención, placenta ácreta) (40, 47, 50, 51). Se ha reportado la utilización de tecnología reproductiva en 35 % - 57,1 % (9, 36).

En los fetos con DMC se ha reportado durante la ecografía prenatal: movimientos fetales reducidos en 37,5 % de los casos (9) y es consecuencia tanto de la miotonía muscular que afecta a estos fetos como del polihidramnios asociado que dificulta la percepción materna de los movimientos fetales (37), polihidramnios en 17 % - 68,2 % (9, 10, 40, 49) y se produce como resultado de deglución fetal reducida o ausente, secundaria a motilidad faringo-esofágica disminuida y a enlentecimiento del vaciado gástrico; suele ser grave y predispone al parto prematuro, inercia uterina y hemorragia posparto, además agrava la dificultad respiratoria materna y requiere amniorreducción (47); pie equino-varo (26,6 %) (37), ventriculomegalia leve (13,3 %) (37), y el típico labio superior en forma de V

invertida, que es una característica de debilidad facial grave y causa llanto débil y la imposibilidad de succionar (9, 10, 37).

El diagnóstico prenatal de DMC es posible mediante el análisis de ADN materno y fetal, pero, es complejo, debido a la falta de correlación entre el número de repeticiones CTG en los amniocitos y vellosidad corial (VC) que supone una limitación para el diagnóstico (10, 50).

Se ha identificado, hipermetilación en CTCF1 de la expansión de CTG en células de tejidos de DMC. El mismo sesgo de metilación para el alelo heredado de la madre se ha observado en muestras de VC, y sustenta una marca epigenética específica de ovocitos maternos para DMC. Si se confirma en una cohorte mayor de pacientes, la evaluación de la hipermetilación de CTCF1 en VC puede ser un indicador para diagnóstico prenatal de DMC (26).

Los pacientes con DM1 pueden presentar durante el período perioperatorio complicaciones asociadas a los anestésicos, retención de las secreciones y reducción de la presión espiratoria máxima, lo que puede provocar aspiración, atelectasia y bronconeumonía. Puede producirse depresión respiratoria como respuesta a los barbitúricos (48).

La administración de relajantes despolarizantes puede provocar espasmos miotónicos graves. Se debe evitar el uso de succinilcolina (suxametonio cloruro). El propofol (diisopropilfeno) puede inducir miotonía. Se han asociado riesgos con el uso de tiopentona, neostigmina y halotano. Se ha reportado hipertermia maligna durante la anestesia (5).

Es obligatorio el seguimiento durante el período posoperatorio temprano, protección de las vías respiratorias superiores, fisioterapia torácica y la espirometría incentivada en todos los pacientes sintomáticos. Los

marcapasos cardíacos o los desfibriladores automáticos implantables pueden prevenir arritmias potencialmente mortales (5).

Las pacientes en trabajo de parto no deben recibir sedación intensa y los anestésicos locales y regionales son preferibles a la anestesia general (48). Cheonga y cols. (9) citan que la ritodrina, puede empeorar o precipitar la miotonía en mujeres embarazadas con DM1 y que la infusión de MgSO<sub>4</sub> puede provocar compromiso respiratorio materno.

El caso índice (III3) tiene antecedente de dos muertes neonatales tempranas, y durante el embarazo del segundo hijo, el ecograma prenatal reportó polihidramnios grave, intestino fetal dilatado grado II, se practicó cesárea segmentaria a las 34 semanas, por ruptura prematura de membranas y distocia de dilatación, el RN masculino falleció dentro de las dos horas de nacido; en embarazada con DM1, la evolución sugiere feto con DMC (no se realizó prueba de ADN). El puerperio se complicó con sangrado abundante que requirió transfusión sanguínea.

En el tercer embarazo se realizó ecograma prenatal y reportó embarazo de 22,5 semanas. Feto presentación cefálica, dorso a la izquierda. Movimientos fetales activos y tono muscular adecuado. A las 38 semanas se realizó cesárea por cesárea anterior. Recibió anestesia peridural, y no hubo complicaciones. El RN femenino (III9), tuvo un APGAR al minuto de 7 puntos y a los 5 minutos de 9 puntos. El examen neurológico al nacer y al año de edad resultó normal, sin signos ni síntomas de DMC.

El asesoramiento genético (AG) debe ser realizado de manera clara, objetiva y no directiva, permitiendo a los pacientes tiempo suficiente para comprender y tomar decisiones informadas, se realiza a través de atención personalizada que se adecúe a la condición de cada paciente y proporciona a individuos y familias información sobre la naturaleza, tipo de herencia y las implicaciones de la enfermedad genética, incluyendo vigilancia (3, 5).

Se han proporcionado pautas para la vigilancia de los pacientes con DM1: Electrocardiograma anual para detectar defectos de conducción cardíaca; algunos centros realizan monitorización Holter anual durante 24 horas de personas con DM1 que no presentan síntomas cardíacos; medición anual de la concentración de glucosa sérica en ayunas y de la concentración de hemoglobina glicosilada; examen oftalmológico cada dos años, atención al estado nutricional, incluida la masticación y los problemas para comer; seguimiento polisomnográfico de las molestias del sueño; se debe evitar las estatinas utilizadas para reducir el colesterol porque, a veces, pueden causar dolor y debilidad muscular (5).

En el AG realizado al caso índice (III3), quien presenta DM1 de inicio en edad adulta, se proporcionó información acerca de los aspectos clínicos de la DM1, el diagnóstico, mecanismo de transmisión hereditario, tratamiento, pronóstico, riesgo de recurrencia, opciones reproductivas y vigilancia. Se indicó la necesidad de informar al resto de familiares ya que cada caso de DM1 es diferente y los pacientes necesitan diferentes enfoques en función de la gravedad de sus problemas particulares y de su edad.

El riesgo de recurrencia en cada embarazo es de 50 % de tener un niño con DM1, y presenta mayor posibilidad de que la enfermedad se inicie de forma más temprana y grave que en sus padres.

Koch y cols. (38) citan que el riesgo de que cualquier mujer heterocigota con DM1 tenga un hijo con DMC es del 3 % - 10 %. Sin embargo, después de haber tenido un hijo con DMC, el riesgo aumenta al 20 % - 41 % (38).

Se informó al caso índice (III3), que el RN (III9) no tiene signos ni síntomas de DMC y debe recibir vigilancia por riesgo de 50 % de presentar otro fenotipo de DM1.

Para un futuro embarazo, se asesoró acerca de la posibilidad de realizar diagnóstico prenatal, técnicas de reproducción asistida tales como: fertilización *in*

*vitro*, diagnóstico genético preimplantacional. Se indicó referencia para vigilancia por especialista en genética, neurología, cardiología, neumología, endocrinología, oftalmología, fisioterapia, nutrición; y para el RN, referencia a genética, pediatría y neurología.

**Sin conflictos de interés.**

## REFERENCIAS

1. Aslanidis CH, Jansen G, Amemiya CH, Schutler G, Mahadevan M, Tsilfidis C, *et al.* Cloning of the essential myotonic dystrophy region and mapping of the putative defect. *Nature*. 1992; 355:548-551. DOI: 10.1038/355548a0.
2. Mahadevan M, Tsilfidis C, Sabourin L, Shutler G, Amemiya C, Jansen G, *et al.* Myotonic Dystrophy mutation: an unstable CTG repeat in the 3' untranslated region of the gene. *Science*. 1992; 255(5049): 1253-5. DOI: 10.1126/science.1546325
3. Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Genética en medicina de Thompson & Thompson* [Internet]. 7a ed. España: Elsevier Masson Editores; 2016 [consultado 04 de septiembre de 2024]. Disponible en: <https://telemedicinadetampico.wordpress.com/wp-content/uploads/2011/11/libro-de-genetica.pdf>
4. Harper P. *Distrofia miotónica. Los hechos* [Internet]. 2a ed. España. 2009 [consultado 04 de septiembre de 2024] Disponible en: [https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/pub/Ext/es/DistrofiaMiotonica\\_UK\\_es\\_PUB\\_ORPHA206647.Pdf](https://www.orpha.net/pdfs/data/patho/pub/Ext/es/DistrofiaMiotonica_UK_es_PUB_ORPHA206647.Pdf).
5. Bird TD. Myotonic dystrophy type 1 En: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *Gene reviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1999 [actualizado 21 de marzo de 2024; consultado 21 de junio de 2024]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1165/>
6. De Antonio M, Dogan C, Hamroun D, Mati M, Zerrouki S, Eymard B, *et al.* Unravelling the myotonic dystrophy type 1 clinical spectrum: a systematic registry-based study with implications for disease classification. *Rev Neurol*. 2016; 172:572-580. DOI: 10.1016/j.neurol.2016.08.003.
7. Lanni S, Pearson CH. Molecular genetics of congenital dystrophy. *Neurobiol Dis*. 2019; 132. DOI: 10.1016/j.nbd.2019.104533.

8. Shin Y, Kim D, Park S, Chung J, Lee y, Ryu H. Myotonic dystrophy diagnosed during the perinatal period: A case series report. *J Genet Med.* 2016;13(2):105-10. DOI: 10.5734/JGM.2016.13.2.105
9. Cheonga Y, Suk J, Soo O, Chang K, Cheong R, Jong K. Clinical characteristics of pregnancies complicated by congenital myotonic dystrophy. *Obstet Gynecol Sci.* 2017; 60(4):323-28. DOI: 10.5468/ogs.2017.60.4.323
10. Saito Y, Matsumura K, Kageyama M, Kato Y, Ohta E, Sumi K, *et al.* Impact of prematurity and the CTG repeat length on outcomes in congenital myotonic dystrophy. *BMC Res Notes.* 2020; 13:350-55. DOI:10.1186/s13104-020-05186-z
11. Johnson N, Ekstrom A, Campbell C, Hung M, Adams H, Chen W, *et al.* Parent-reported multi-national study of the impact of congenital and childhood onset myotonic dystrophy. *Dev Med Child Neurol.* 2016; 58(7): 698-705. DOI: 10.1111/dmcn.12948
12. Ho G, Carey K, Cardamone M, Farrar M. Myotonic dystrophy type 1: clinical manifestations in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2019;104:48–52. DOI: 10.1136/archdischild-2018-314837
13. Lagrue E, Dogan C, De Antonio M, Audic F, Bach N, Barnerias C, *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.
14. Gourdon G, Meola G. Myotonic dystrophies: state of the art of new therapeutic developments for the CNS. *Front Cell Neurosci.* 2017; 11: 101. DOI: 10.3389/fncel.2017.00101.
15. Ueda H, Ohno S, Kobayashi T. Myotonic dystrophy and myotonic dystrophy protein kinase. *Prog Histochem Cytochem.* 2000; 35(3):187-251. DOI: 10.1016/s0079-6336(00)80002-9.
16. Reddy S, Smith D, Rich M, Leferovich J, Reilly P, Davis B, *et al.* Mice lacking the myotonic dystrophy protein kinase develop a late onset progressive myopathy. *Nat Genet.* 1996; 13(3):325-35. DOI: 10.1038/ng0796-325.
17. Berul C, Maguire C, Aronovitz M, Greenwood J, Miller C, Gehrman J, *et al.* DMPK dosage alterations result in atrioventricular conduction abnormalities in a mouse myotonic dystrophy model. *J Clin Invest.* 1999; 103(4):R1-7. DOI: 10.1172/JCI5346.
18. Llagostera E, Catalucci D, Marti L, Liesa, M, Camps M, Ciaraldi T, *et al.* Role of myotonic dystrophy protein kinase (DMPK) in glucose homeostasis and muscle insulin action. *PLoS One.* 2007; 2(11):e1134. DOI: 10.1371/journal.pone.0001134.
19. Brunner H, Bruggenwirth H, Nillasen W, Jansen G, Homel B, Hoppe R, *et al.* Influence of sex of the transmitting parent as well as of parental allele size on the CTG expansion in myotonic dystrophy (DM). *Am J Hum Genet* [Internet]. 1993 [consultado 1 de octubre de 2024];53:1016-23. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1682295/>
20. Lavedan C, Hoffman H, Shelbourne P, Rabes J, Duros C, Savoy D, *et al.* Myotonic dystrophy: size-and-dependent dynamics of CTG meiotic instability, and somatic mosaicism. *Am J Hum Genet.* [Internet]. 1993 [consultado 1 de octubre de 2024]; 52:875-83. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC1682032/>
21. Tomé S, Gourdon G. DM1 Phenotype Variability and Triplet Repeat Instability: Challenges in the Development of New Therapies. *Int J Mol Sci* 21. 2020;21(2):457. DOI: 10.3390/ijms21020457
22. Ohlsson R, Renkawitz R, Lobanenkova V. CTCF is a uniquely versatile transcription regulator linked to epigenetics and disease. *Trends Genet.* 2001;17(9): 520-527. DOI: 10.1016/s0168-9525(01)02366-6.
23. Filippova G, Thienes C, Penn B, Cho D, Hu Y, Moore J, *et al.* CTCF-binding sites flank CTG/CAG repeats and form a methylation-sensitive insulator at the DM1 locus. *Nat Genet.* 2001; 28(4):335-43. DOI: 10.1038/ng570.
24. Nakamori M, Hamanaka K, Thomas J, Wang E, Hayashi Y, Takahashi M, *et al.* Aberrant Myokine Signaling in Congenital Myotonic Dystrophy. *Cell Rep.* 2017;21(5):1240-52. DOI: 10.1016/j.celrep.2017.10.018.
25. Ghorbani M, Taylor S, Pook M, Payne A. Comparative (computational) analysis of the DNA methylation status of trinucleotide repeat expansion diseases. *J Nucleic Acids.* 2013; 689798. DOI: 10.1155/2013/689798.
26. Barbé L, Lanni S, López 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.* 2017; 100(3): 488-505. DOI: 10.1016/j.ajhg.2017.01.033.
27. Cumming S, Jimenez C, Okkersen K, Wenninger S, Daidy F, Hogart F, *et al.* Genetic determinants of disease severity in the myotonic dystrophy type 1 optimistic cohort. *Neurology.* 2019; 93(10): 995-1009. DOI:10.1212/WNL.0000000000008056.
28. Tome S, Dandelot E, Dogan C, Bertrand A, Genevieve D, Pereon Y, *et al.* Unusual association of a unique CAG interruption in 5' of DM1 CTG repeats with intergenerational contractions and low somatic mosaicism. *Hum Mutat.* 2018; 39(7):970-982. DOI: 10.1002/humu.23531.

29. Morrone A, Pegoraro E, Angelini C, Zammarchi E, Marconi G, Hoffman E. RNA metabolism in myotonic dystrophy. Patient muscle shows decreased insulin resistance. *J Clin Invest*. 1997; 99(7):1691-8. DOI: 10.1172/JCI119332
30. Sznajder L, Swanson M. Short Tandem Repeat Expansions and RNA-Mediated Pathogenesis in Myotonic Dystrophy. *Int J Mol Sci*. 2019; 20(13):3365. DOI: 10.3390/ijms20133365.
31. Alwazzan M, Newman E, Hamshere M, Brook D. Myotonic dystrophy is associated with a reduced level of RNA from the DMWD allele adjacent to the expanded repeat. *Hum Mol Genet*. 1999; 8(8):1491-7. DOI: 10.1093/hmg/8.8.1491.
32. Sato S, Nakamura M, Cho D, Tapscott S, Ozaki H, Kawakami K. Identification of transcriptional targets for Six5: implication for the pathogenesis of myotonic dystrophy type 1. *Hum Mol Genet*. 2002; 11(9):1045-58. DOI: 10.1093/hmg/11.9.1045.
33. Sarkar P, Paul S, Han J, Reddy S. Six5 is required for spermatogenic cell survival and spermiogenesis. *Hum Mol Genet*. 2004; 13:1421-31. DOI: 10.1093/hmg/ddh161
34. Michalowski S, Miller JW, Urbinati CR, Paliouras M, Swanson MS, Griffith J. Visualization of double-stranded RNAs from the myotonic dystrophy protein kinase gene and interactions with CUG-binding protein. *Nucleic Acids Res*. 1999; 27(17):3534-42. DOI: 10.1093/nar/27.17.3534.
35. Magaña J, Leyva N, Cisnero B. Patogénesis de la distrofia miotónica tipo 1. Artículo de revisión. *Gac Méd Méx* [Internet]. 2009 [consultado 20 de julio de 2024]; 145(4):331-337. Disponible en: [https://www.anmm.org.mx/GMM/2009/n4/66\\_vol\\_145\\_n4.pdf](https://www.anmm.org.mx/GMM/2009/n4/66_vol_145_n4.pdf)
36. Johnson N, Hung M, Nasser E, Hagerman K, Chen W, Ciafaloni E, *et al*. The impact of pregnancy on myotonic dystrophy: A registry-based study. 2015; 2(4): 447-52. DOI: 10.3233/JND-150095.
37. Zaki M, Boyd PA, Impey L, Roberts A, Chamberlain P. Congenital myotonic dystrophy: prenatal ultrasound findings and pregnancy outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2007; 29(3):284-8. DOI: 10.1002/uog.3859.
38. Koch M, Grimm T, Harley H, Harper P. Genetic risks for children of women with myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet* [Internet]. 1991 [consultado 23 de junio de 2024]; 48:1084-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1683098/pdf/ajhg00090-0069.pdf>.
39. Martorell L, Monckton D, Gamez J, Johnson K, Gich I, Lopez de Munain A, *et al*. Progression of somatic CTG repeat length heterogeneity in the blood cells of myotonic dystrophy patients. *Hum Mol Genet*. 1998; 7(2):307-12. DOI: 10.1093/hmg/7.2.307.
40. Rudnik-Schoneborn S, Zerres K. Outcome in pregnancies complicated by myotonic dystrophy: A study of 31 patients and review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004; 114(1): 44-3. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2003.11.025.
41. Thornton C. Myotonic dystrophy. *Neurol Clin*. 2014; 32(3):705-179. DOI: 10.1016/j.ncl.2014.04.011.
42. de Die-Smulders C, Howeler C, Thijs C, Mirandolle J, Anten H, Smeets H, *et al*. Age and causes of death in adult-onset myotonic dystrophy. *Brain*. 1998; 121 (8): 1557-63. DOI: 10.1093/brain/121.8.1557
43. Ashizawa T, Gagnon C, Groh W, Gutmann L, Johnson N, Meola G, *et al*. Consensus-based care recommendations for adults with myotonic dystrophy type 1. *Neurol Clin Pract*. 2018; 8(6):507-20. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000531.
44. Labayru G, Aliri J, Zulaica M, López de Munain A, Sistiaga A. Age-related cognitive decline in myotonic dystrophy type 1: An 11-year longitudinal follow-up study. *J Neuropsychol*. 2020 ;14(1):121-34. DOI: 10.1111/jnp.12192.
45. Laberge L, Begin P, Montplaisir J, Mathieu J. Sleep complaints in patients with myotonic dystrophy. *J Sleep Res*. 2004; 13(1):95-100. DOI: 10.1111/j.1365-2869.2004.00385.x.
46. Labayru G, Arenzana I, Aliri J, Zulaica M, López de Munain A, Sistiaga A. Social cognition in myotonic dystrophy type 1: Specific or secondary impairment? *PLoS One*. 2018; 13(9):e0204227. DOI: 10.1371/journal.pone.0204227.
47. Awater C, Zerres K, Rudnik-Schöneborn S. Pregnancy course and outcome in women with hereditary neuromuscular disorders: comparison of obstetric risks in 178 patients. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2012;162:153-9. DOI:10.1016/j.ejogrb.2012.02.020
48. Khan ZA, Khan SA. Myotonic dystrophy and pregnancy. *J Pak Med Assoc* [Internet]. 2009 [consultado 14 de agosto de 2024]; 59(10):717-19. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/26880435\\_Myotonic\\_dystrophy\\_and\\_pregnancy](https://www.researchgate.net/publication/26880435_Myotonic_dystrophy_and_pregnancy)

49. Rudnik-Schoneborn S, Nicholson G, Morgan G, Rohrig D, Zerres K. Different patterns of obstetric complications in myotonic dystrophy in relation to the disease status of the fetus. *Am J Med Genet* [Internet]. 1998 [consultado: 22 de junio de 2024]; 80(4):314-321. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9856556/>
50. Geifman-Holtzman O, Fay K. Prenatal diagnosis of congenital myotonic dystrophy and counseling of the pregnant mother: case report and literature review. *Am J Med Genet* [Internet]. 1998 [consultado 08 de agosto de 2024];78(3):250-3. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9677060/>
51. Rudnik-Schoneborn S, Rohig D, Zerres K. Increased risk for abnormal placentation in women affected by myotonic dystrophy. *J Perinat Med*. 1998; 26:192-95. DOI: 10.1515/jpme.1998.26.3.192.

Recibido 16 de febrero de 2025  
Aprobado para publicación 28 de mayo de 2025