

HIPOTONIA CONGÉNITA Y SÍNDROMES GENÉTICOS

CONGENITAL HYPOTONIA AND GENETIC SYNDROMES

Valeria Aillón López¹, Beatriz Luna Barrón², Gonzalo Taboada López³.

¹Médico Adscrito. Instituto de Genética. Universidad Mayor De San Andrés.

²Docente Investigador. Instituto de Genética. Universidad Mayor De San Andrés.

³Docente Investigador Emérito. Instituto de Genética. Universidad Mayor De San Andrés.

Correspondencia: blunab3@gmail.com

RECIBIDO: 24/11/2015

ACEPTADO: 19/08/2016

INTRODUCCIÓN

La hipotonía es la disminución del tono muscular en forma generalizada o focal, que generalmente se asocia a déficit en el desarrollo psicomotor¹. Se caracteriza por la presencia de posturas anormales y poco habituales, disminución de la resistencia de las articulaciones a los movimientos pasivos o amplitud durante los movimientos pasivos. La debilidad condiciona hipotonía, pero no siempre, la hipotonía ocasiona debilidad.¹

La hipotonía congénita (HC), por definición debe estar presente desde el nacimiento o ser evidenciada en etapa prenatal. Los recién nacidos (RN) que requieren asistencia ventilatoria para mantener la respiración además de hipotonía sugieren la presencia de debilidad muscular significativa². Los RN con síndromes pueden desarrollar signos de deterioro a nivel de conciencia, dificultades de alimentación, convulsiones, apneas, posturas anormales, anomalías de los movimientos oculares y de reflejos del tronco del cerebro. Los trastornos genéticos representan cerca del 60% de las causas de hipotonía.³

EPIDEMIOLOGIA

Se estima que el 80% de los casos de HC es de origen central y dentro de éste la etiología más frecuente es la encefalopatía hipóxico isquémica (EHI), seguida por síndromes genéticos, malformaciones del SNC, alteraciones metabólicas, infecciones congénitas (TORCH) y endocrinopatías⁴. En un estudio realizado en el Hospital de Strasburgo (Francia), donde

se describe hipotonía de origen central en un 82 %, de los cuales se atribuye a EHI un 39%, **aberraciones cromosómicas un 32%, trastornos sindrómicos 15% y alteraciones metabólicas y/o endócrinas 3-11%**⁵. Estos datos son llamativos por que demuestran que en conjunto los síndromes genéticos corresponden a más de 50% de los casos de HC.

El 18% restante corresponde a afecciones del sistema nervioso periférico, de estos el 6% son casos de Atrofia Espinal Muscular y el 4% corresponde a Distrofia Miotónica⁵ datos complementarios los ofrece Vilchis Z. et al, donde se observa que las miopatías representan el 5% de causas de hipotonía, distrofia miotónica 4% y errores innatos del metabolismo con el 3%³

CRITERIOS CLÍNICOS DE HIPOTONÍA CONGÉNITA

ORIGEN CENTRAL. Debilidad axial, preservación relativa de la fuerza muscular con hipotonía e hiperreflexia favorecen un origen central, al igual que dismorfias, microcefalia, deterioro cognitivo o Retraso del Desarrollo Psicomotor y progresión del cuadro.⁶

ORIGEN PERIFÉRICO. La combinación de debilidad en los músculos de las extremidades y la hipo / arreflexia favorecen un trastorno neuromuscular, al igual que atrofia muscular, fasciculaciones musculares, llanto débil, problemas en la deglución y Creatina Fosfoquinasa (CPK) elevada.⁶

Las características pueden superponerse en condiciones donde la patología afecta tanto al sistema nervioso central y los nervios periféricos (Enfermedad de Pelizaeus-Merzbacher, leucodistrofias)²

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL.

Se debe diferenciar Hipotonía de Hiperlaxitud articular, esta última se caracteriza por tener un rango excesivo de movimiento debido a la falta de apoyo de los tejidos blandos que rodean la articulación, esta característica es evaluada a través del score de Beighton; aproximadamente un 5-10% de los niños escolares son hiperlaxos, pero el porcentaje disminuye con la edad, siendo más común en el sexo femenino; cabe hacer mención que es un hallazgo diagnóstico del síndrome de Ehlers-Danlos y aparece en un 25% de los pacientes con Síndrome de Marfan.⁶

EXAMEN CLÍNICO

La evaluación debe incluir una genealogía detallada orientada a enfermedades neuromusculares o síndromes genéticos, factores de riesgo prenatales, exposición a teratógenos, reducción de movimientos fetales, polihidramnios, presentación podálica, hipoxia al nacimiento, complicaciones en el parto, APGAR (Tono muscular, Esfuerzo respiratorio, Frecuencia cardíaca, Reflejos, Color de la piel).²

En la exploración física es de mucha utilidad diferenciar entre hipotonía de origen central y periférica. La presencia de malformaciones congénitas en otros sistemas, deformaciones, rasgos dismórficos craneofaciales puede ayudar al médico a establecer un diagnóstico sindrómico, como por ejemplo:

- a) *Dismorfias craneofaciales*: Rasgos faciales característicos de síndromes genéticos específicos como los estigmas de síndrome de Down o Prader Willi. Macrocefalia (síndrome de Sotos).²
- b) *Alteraciones oculares* : Ptosis, oftalmoplejía externa (síndromes miasténicos), cataratas, retinopatía pigmentaria (trastornos peroxisomales), y la subluxación del cristalino (colagenopatías, oxidasa /molibdeno deficiencia de cofactor de sulfito).²

- c) *Alteraciones en la cavidad oral*: Paladar ojival se observa a menudo en niños con trastornos neuromusculares. Macroglosia en los trastornos de almacenamiento (déficit de maltasa ácida, enfermedad Pompe), fasciculaciones de la lengua sugieren la participación de células del asta anterior y denervación.²
- d) *Alteraciones en extremidades*: Artrogriposis, definida como la posición fija y limitación de la movilidad de las articulaciones (proximales y/o distales), sugiere hipotonía desde el desarrollo fetal temprano, que resulta en contracturas. Esta característica está presente en trastornos neurogénicos como miopáticos.²
- e) *Alteraciones viscerales*: Hepatomegalia y/o Esplenomegalia. Sugiere trastornos de almacenamiento. Quistes renales. Descartar trastornos peroxisomales.²
- f) Otras hallazgos a tener en cuenta son la lipodistrofia y pezones invertidos (trastornos congénitos de la glicosilación).²

SÍNDROMES GENÉTICOS ASOCIADOS A HIPOTONÍA CONGÉNITA

Estos síndromes se asocian a menudo con dismorfias craneofaciales y corporales distintivas. Las condiciones genéticas más frecuentes que cursan con hipotonía son:

- A. **Síndrome de Down**: Con una frecuencia de 1/600-700 RN, es una de las causas más frecuente de hipotonía neonatal. Se confirma fácilmente mediante cariotipo convencional.² Pavarino Bertelli y cols. describió hipotonía al nacimiento en un 93.4%⁷. De acuerdo con los criterios de Hall la hipotonía en el síndrome de Down se presenta en el 80 al 100% de los casos, y se manifiesta de varias formas, incluyendo reflejo de Moro débil, lengua protruyente, laxitud articular generalizada y hernia umbilical ⁸.
- B. **Síndrome de Prader Willy (PWS)**: Se presenta en 1/25.000 RNV, se caracteriza por hipotonía neonatal, problemas de alimentación, dismorfias faciales (ojos almendrados, pinzamiento bifrontal) y corporales (pies y manos pequeños). La hiperfagia, obesidad e hipogonadismo se presentan más tarde.

Presenta herencia no clásica (imprinting), se debe a una delección paterna 15q11.3 (70%), disomía uniparental materna (15-20%) u otras mutaciones de impronta raras. Los patrones de metilación nos permiten determinar la presencia de PWS (MLPA sensible a metilación), la Hibridación Fluorescente in situ (FISH) y el análisis de STR's ayuda a identificar la clase de mutación. Se ha descrito el PWS en el 10,7% de RN con hipotonía⁹

C. Síndrome Phelan-Mc-Dermid o microdelección 22q13 la incidencia del mismo no se ha reportado pero se considera la segunda más común de rearrreglos subtelo méricos después de la delección 1p36, caracterizado clínicamente por presentar DI y retraso global del desarrollo >98%, hipotonía >97%, retraso desarrollo del lenguaje >98% y rasgos craneofaciales característicos en más del 75%: pestañas largas, orejas displásicas y prominentes, manos carnosas y relativamente grandes, uñas hipoplásicas y/o displásicas; en más del 50% están: dolicocefalia, ceja plana, mejillas hinchadas, mandíbula puntiaguda, ojos profundos, ptosis, facies mediofacial plana, puente nasal ancho, nariz bulbosa.¹⁰⁻¹¹ Estos rasgos presentan una asociación fuerte de acuerdo al tamaño de la delección y el gen candidato para las características neurológicas del síndrome es el *SHANK3*¹²

D. Otras Delecciones subtelo méricas: Son una nueva categoría de trastornos que dan cuenta de Discapacidad Intelectual (DI) inexplicable, se detectan fácilmente por medio de citogenética molecular. En conjunto, estas microdelecciones representan alrededor del 5-7% de los casos inexplicables de DI donde la hipotonía en el período neonatal puede ser una característica.² Entre algunos síndromes subtelo méricos con hipotonía están: delección 1p36, delección 3p, delección 4p, delección 9p, delección 18p, delección 4q, delección 11q, delección 18q, delección 22q11.2¹⁰

E. Síndrome de Sotos: Trastorno autosómico dominante, se debe a mutaciones en el gen *NDS1*. Tiene una incidencia de 1/15 000 RNV.⁶ Se caracteriza por aceleración del crecimiento somático, macrocefalia, frente amplia, paladar

arqueado; manos y pies grandes. Los pacientes afectados suelen ser hipotónicos e hiperlaxos, motivo por el cual pueden confundirse con el síndrome X frágil. La gran mayoría presenta DI (leve a grave), con afectación marcada en el lenguaje y rasgos autistas¹³. La HC está presente en aproximadamente el 6,7% de estos pacientes.³

F. Síndrome de Rett. Es un trastorno del neurodesarrollo que afecta principalmente a las mujeres. Afecta a 1/10.000 nacidas vivas, el gen afectado es *MECP2* en Xq28. Durante los primeros 6-18 meses de vida, el desarrollo es aparentemente normal, seguido por el estancamiento y la pérdida de muchas habilidades adquiridas, además de microcefalia y conductas estereotipadas. Se han descrito mutaciones en *MECP2* en el 75% de RN mujeres hipotónicas¹⁴

G. Otros Síndromes Genéticos: Gran parte de los síndromes genéticos (cromosómicos, monogénicos, por impronta genómica) con afección del sistema nervioso central pueden manifestar alteraciones neurológicas como la HC en distintos grados y momentos de presentación, con variaciones hasta hipertonia axial (síndrome de Edwards o trisomía 18), la presencia de cromosomas marcadores.¹⁵ Se ha descrito HC en acondroplasia, síndrome de Angelman, síndrome cardiofaciocutáneo, síndrome de Coffin Lowry, Síndrome de Sprintzen Goldberg, síndrome de Cohen, síndrome de Kabuki⁽¹⁰⁾, etc. Cada una de estas entidades presenta un fenotipo característico que requiere una evaluación exhaustiva clínica y laboratorial.

H. Errores Innatos del Metabolismo (EIM). En este grupo de trastornos la HC es el síntoma neurológico más frecuente (60%)¹⁶ cuando debutan en periodo neonatal, acompañado de convulsiones, apnea y depresión neurosensorial. La hipotonía se hace más frecuente (75%) en el seguimiento de los 2 primeros meses de vida en estos pacientes¹⁶. Cabe destacar que la HC es un síntoma progresivo que se acompaña de rechazo al alimento y posterior coma. En el grupo de trastornos del metabolismo intermediario (por

intoxicación, ej. defectos ciclo de la Urea) se observa HC en el 60% de los casos, mientras en los pacientes con defectos energéticos (ej. Glucogenosis) la HC está precedida en frecuencia por dificultades respiratorias (47%). A su vez en el grupo de EIM por moléculas complejas se observa un 87%¹⁶. Como ejemplo de estas últimas están las **enfermedades Peroxisomales** que afectan 1/100.000 RN. Tienen tres variedades clínicas. La enfermedad de Refsum (menos severa), la adrenoleucodistrofia de severidad intermedia y el síndrome de Zellweger, que es la forma más grave.¹⁷⁻¹⁸ Por su parte la **Enfermedad de Pompe**, debida a la deficiencia de alfa-glucosidasa ácida (GAA), afecta a 1/40.000 RN, es una enfermedad por depósito lisosomal. El síntoma inicial es la HC¹⁹⁻²⁰

I. Atrofia Muscular Espinal (AME): Trastorno autosómico recesivo que implica la degeneración de las células del asta anterior. Se observa HC, neumonía e insuficiencia respiratoria², arreflexia miotáctica y posterior parálisis de la musculatura intercostal, abdominal, diafragmática que provoca deformidades torácicas. Trastornos deglutorios y disautonómicos. Se debe a una mutación *SMN* (5q11.1-13.3).²¹ Se ha clasificado según la edad de aparición: Enfermedad de Werdnig-Hoffmann (<6 meses), Tipo II (7-18 meses), Enfermedad de Kugelberg Welander (>18 meses) y Tipo IV (2º a 3º década de la vida).²¹ El diagnóstico es a menudo clínico, apoyado por la electromiografía (EMG) con potenciales de fibrilación espontáneas en reposo².

J. Distrofia Miotónica Congénita (DMC) o Enfermedad de Steinert: Condición multisistémica autosómica dominante, el recién nacido presenta HC, problemas respiratorios, deglutorios, debilidad facial y general, atrofia muscular, deformidades esqueléticas y paladar ojival (0,8/10.000 RNV), se caracteriza por una mutación dinámica por repetidos CTG en *DM* (19q13.3).⁹

K. Miopatías Congénitas: Corresponden al 46% de los casos de HC de origen periférico²². Se asocian a disminución de la intensidad de

los movimientos fetales, partos distócicos, artrogriposis, problemas de succión y deglución, cara alargada e inexpressiva con boca entreabierta (*facies miopática*) y alteración torácica con dificultades respiratorias. En los primeros meses de vida se observa retraso psicomotor.

Por su parte, las **Distrofias musculares congénitas (DMC)** corresponden al 30% de los casos de hipotonía neonatal periférica²². Están relacionados a ausencia o deficiencia de proteínas estructurales del músculo, la deficiencia de laminina (merosina) se ve en la forma clásica de DMC.² En conjunto presentan grave afección motora, alteraciones de migración neuronal y disgenesia cerebral, como el Síndrome Walker-Warburg (agiria, lisencefalia, hidrocefalia, afectación cerebelosa y ausencia total o parcial del cuerpo caloso, cataratas congénitas o microftalmia), Síndrome músculo-ojo-cerebro (DMC, paquigiria selectivamente frontoparietal, polimicrogria, hipoplasia cerebelosa, displasia cerebelosa y aplanamiento del tronco encefálico, además de glaucoma, miopía, atrofia retiniana y cataratas), DMC con afectación cerebelosa: (quistes, hipoplasia o displasia), DMC con retraso mental (DI sin anomalías estructurales encefálicas).²⁰

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

La Hipotonía congénita es un problema común en las unidades de neonatología y de pediatría, así como un motivo frecuente de consulta para el neurólogo pediatra y el genetista, ya que es una de las primeras manifestaciones de los cuadros sindrómicos genéticos y/o hereditarios.

Así como, Vincent Laugel, Mireille Cossée⁽⁵⁾, et al, concluyen que encontrar la causa real de hipotonía requiere todo un proceso diagnóstico complejo debido a la existencia de muchos trastornos que lo provocan, en este sentido el reconocimiento de hipotonía es relativamente sencillo, pero la determinación de la causa es un reto y un pilar importante en el pronóstico del paciente, el diagnóstico diferencial genético es amplio (2, 3, 4,6), abarcando distrofias musculares primarias, anomalías cromosómicas, neuropatías y errores congénitos del metabolismo^(10, 16, 21, 22,23)

En el caso de las anomalías cromosómicas, los síndromes polimalformativos y las metabopatías existe una probabilidad aumentada de asociación a Discapacidad Intelectual y afección multisistémica que empeoran con importantes repercusiones a nivel de morbilidad y mortalidad. (7, 9, 11, 13, 14, 17, 18, 19,20). Por ello es importante tomar en cuenta los síndromes genéticos asociados a hipotonía congénita ya que involucran afección multisistémica que incide de manera importante en el desarrollo de los pacientes.

Por tanto, se insiste en el interés diagnóstico de la genética médica, con la sospecha de un fenotipo clínico determinado, que permitirá llegar a una certeza diagnóstica y al correcto asesoramiento genético.

Se debe tener un enfoque organizado para la evaluación de hipotonía congénita, como ser el examen físico dirigido, la historia clínica junto con las pruebas de laboratorio específicas y la ayuda de imágenes en el diagnóstico diferencial; la identificación de la causa es esencial para determinar el pronóstico, morbilidades asociadas, y el riesgo de recurrencia. (2,6)

REFERENCIAS

1. Dra. Álvarez Diana, Dra. Espinosa Eugenia. *Guía de Manejo del Niño con Hipotonía*. 2000. *Revista Electrónica*. Acceso octubre 10, 2015. Vol 35 N°1. Disponible en: <https://encolombia.com/medicina/revistas-medicas/pediatria/vp-351/pediatria35100guiahipotonia/>
2. Asuri N. Prasada, Chitra Prasad. *The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders*. *Brain & Development* 27 (2003) 457–476.
3. Vilchis Z., Nájera N, Pérez-Duran J. *The High Frequency of Genetic Diseases in Hypotonic Infants Referred by Neuropediatrics*. *Am J Med Genet A*. 2014 Jul; 164^a (7):1702-5.
4. Núñez F. Alicia, Aránguiz R. Juan, Kattan S. Javier, Escobar H. Raül. *Síndrome hipotónico Del recién nacido*. *Rev Chil Pediatr* 2008; 79 (2): 146-151.
5. Laugel Vincent, Cossée Mireille, Matis Jacqueline, et al. *Diagnostic approach to neonatal hypotonia: retrospective study on 144 neonates*. *Eur J Pediatr* (2008) 167:517–523
6. Firth Helen V. y cols. *Floppy Infant*. *Oxford Desk Reference Clinical Genetics*. 2005.
7. Pavarino Bertelli Erika Cristina, Matos Biselli Joice, Bonfim Daiana y Goloni Bertollo Eny Maria. *Clinical profile of children with Down syndrome treated in a genetics outpatient service in the Southeast of Brazil*. *Rev Assoc Med Bras*. 2009 Sep-Oct; 55(5):547-52.
8. Scriver et Al. *The metabolic and Molecular bases of inherites disease*. 8va ed. Mc Graw Hill.2001. Parte 5. 63. 1223-56
9. Tuysuz B., Kartal N, Erener-Ercan T, et al. *Prevalence of Prader-Willi syndrome among infants with hypotonia*. *J Pediatr*. 2014 May;164 (5):1064-7
10. Smith. *Patrones Reconocibles de Malformaciones Humanas*. Sexta edición. Editorial Elsevier. 2013
11. Phelan MC. *Deletion 22q13.3 syndrome*. *Orphanet J Rare Dis*. 2008 May 27; 3:14.
12. Sarasua SM, Dwivedi A, Boccutto L, Rollins JD, et al. *Association between deletion size and important phenotypes expands the genomic region of interest in Phelan-McDermid syndrome (22q13 deletion syndrome)*. *J Med Genet*. 2011 Nov;48(11):761-6
13. Pallarés Artigas J., Vila Gabau E., Feliubadaló Guitar M. *El autismo sindrómico: II. Síndromes de base genética asociados a autismo*. *REV NEUROL* 2005; 40 (Supl 1): 151- 62

14. Bisgaard AM, Schönewolf-Greulich B, Ravn K, Rønde G. Is it possible to diagnose Rett syndrome before classical symptoms become obvious? Review of 24 Danish cases born between 2003 and 2012. *Eur J Paediatr Neurol*. 2015 Jul 21. pii: S1090-3798(15)00132-4.
15. Kocárek E1, Novotná D, Maríková T, Cernáková I. Case reports of patients with a marker chromosome. *Cas Lek Cesk*. 2004;143(10):708-11
16. Campiztol J., et al. Errores innatos del metabolismo con manifestaciones neurológicas en el periodo neonatal. *Revista de Neurología* 2005, 40: 321-6.
17. Dr. Prudencio Beltrán Rafael y cols. Caso clínico: Síndrome de Zellweger. *Rev. Bol. Ped.* v.49 n.1 La Paz 2010
18. Lee PR y Raymond GV. Child neurology: Zellweger syndrome. *Neurology*. 2013 May 14; 80 (20):e207-10
19. Howell RR, Byrne B, Darras BT, et al. Diagnostic challenges for Pompe disease: an under-recognized cause of floppy baby syndrome. *Genet Med*. 2006 May; 8(5):289-96.
20. Genzyme a Sanofy Company. (Página principal en Internet). Argentina. *Enfermedad de Pompe; 2015*. (actualizada en enero 2015); acceso octubre 20, 2015). Disponible en: <https://www.genzyme.es/areas-tratamiento/pompe.aspx>
21. Castiglioni Claudia, Levicán Jorge, Rodillo Eliana et al. Atrofia muscular espinal: Caracterización clínica, electrofisiológica y molecular de 26 pacientes. *Rev Med Chile* 2011; 139: 197-204
22. Floriach Robert y cols. Neonatal Hypotonia of muscular origin: 50 cases. *Neurologia* 2001. Jun-jul: 16(6): 245-53.
23. Scavone-Mauro Cristina, Barros Graciela. Distrofias musculares congénitas en el niño. *Rev Neurol* 2013; 57 (Supl 1): S47-52.