

Hipotonía en el recién nacido a término

Hypotony in full-term newborns

John Jairo Silvestre Avendaño

RESUMEN

El recién nacido hipotónico, se constituye en un verdadero reto para el clínico en la búsqueda de su etiología. Lo primero es descartar entidades sistémicas como hipotiroidismo, hipoglicemia, hipocalcemia y sepsis entre otras; y el efecto de fármacos sedantes y relajantes. La hipotonía se debe intentar clasificar de acuerdo a su origen en central (motoneurona superior) o periférica (motoneurona inferior). El origen central es el más frecuente y de ellas la encefalopatía hipóxico-isquémica las más común. Ya existen pruebas disponibles para enfermedades como atrofia muscular espinal, distrofia miotónica, síndrome de Prader-Willi, y neuropatías hereditarias. Es de resaltar el grupo de hipotonías “benignas” en donde todas las pruebas realizadas son negativas y tienen buen pronóstico. El RN hipotónico requiere un manejo multidisciplinario.

PALABRAS CLAVES: hipotonía neonatal, neuropatía, miopatía.

(John Jairo Silvestre Avendaño. Hipotonía en el recién nacido a término. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S15-S20).

SUMMARY

The hypotonic newborn represents a real challenge for the clinician in search of the etiology. Perinatal antecedents and a proper physical examination are fundamental to exclude frequent pathologies.

The first step thing is to rule out systemic disorders such as hypothyroidism, hypoglycemia, hypocalcemia and sepsis, and that the newborn is not under the effect of sedative or relaxant drugs.

It is important to classify the hypotony according to its origin in central (upper motor neuron) or peripheral (lower motor neuron). Central origin is more frequent and among these, hypoxic-ischemic encephalopathy the most common. Genetic test became the progress for these entities, and now there are available tests for disorders such as spinal muscular atrophy, myotonic dystrophy, Prader-Willi syndrome and hereditary neuropathies. Particularly important is the group of “benign” hypotonies, where all tests are negative and the prognosis is good. The hypotonic newborn requires a multidisciplinary management.

KEY WORDS: neonatal hypotony, neuropathy, myopathy.

(John Jairo Silvestre Avendaño. Hypotony in full-term newborns. *Acta Neurol Colomb* 2008;24:S15-S20).

INTRODUCCIÓN

La hipotonía neonatal se define como aquel recién nacido a término, que pasados sus primeros días del proceso de adaptación postnatal, se encuentra con una disminución del tono postural. Algunos autores han definido al tono muscular como “la resistencia que los tendones y músculos ofrecen al movimiento por una fuerza sostenida y de baja intensidad,

como la fuerza de gravedad o manipulación pasiva de los miembros y cuello”. Cuando se habla de hipotonía no se están incluyendo otros síntomas como debilidad muscular, hiperlaxitud ligamentaria o aumento de la movilidad de las articulaciones, aunque pueden coexistir.

La lista de enfermedades que causan hipotonía es larga e incluye enfermedades neurológicas y sistémicas. Estas últimas pueden tener su

Recibido: 29/02/08. Revisado: 04/03/08. Aceptado: 04/03/08.

John Jairo Silvestre Avendaño. Neuropediatra. Hospital universitario San Jorge de Pereira. Hospital infantil de la Cruz Roja Manizales.

Correspondencia: johnsilvestre@hotmail.com

origen en enfermedades cardíacas, respiratorias, infecciosas o endocrinológicas, exigiéndole al clínico un análisis minucioso de la historia clínica, seguido de examen físico detallado.

El tono muscular es el resultado final en la interacción de diferentes estructuras neurológicas, entre las que podemos destacar: cerebro, cerebelo, tallo cerebral, médula espinal, motoneuronas del asta anterior, nervio, placa neuromuscular y músculo. La interrupción de algunas de estas vías puede alterar la modulación final del tono y producir hipotonía. Se considera normal que el tono muscular esté disminuido en el RN de 33 semanas de gestación, pero es patológico en el RN a término, en el cual se esperaría un ligero hipertono de predominio flexor.

CLASIFICACIÓN

Existen tres tipos de hipotonía de acuerdo al sitio comprometido:

Central (cerebro, tallo cerebral, cerebelo), periférica (células del asta anterior, nervio periférico, unión neuromuscular, músculo) y mixta (compromiso de ambas estructuras). El hipotono central es el más frecuente.

1. Hipotonía de origen central: pueden estar presentes parcial o completamente los siguientes hallazgos:
 - a. Reflejos musculotendinosos normales o aumentados.
 - b. Signos piramidales: Babinski, Hoffman.
 - c. Deterioro de funciones cognitivas.
 - d. Convulsiones.
 - e. Rasgos dismórficos.
 - f. Signo de la tijera en suspensión ventral.
 - g. Microcefalia.
2. Hipotonía de origen periférico: orientan a investigar su causa los siguientes signos:
 - a. Reflejos musculotendinosos: hipo o arreflexia.

- b. Fasciculaciones musculares.
 - c. Debilidad muscular.
 - d. Atrofia muscular.
 - e. Historia familiar de enfermedades neuromusculares: distrofia miotónica todas las madres están afectadas.
 - f. Reducción o ausencia de movimientos antigravitatorios espontáneos.
 - g. Fascias miopáticas: boca abierta, falta de expresión facial, ptosis, alteración de los movimientos oculares.
3. Hipotonía mixta: tiene características de las dos anteriores:
 - a. Enfermedades periféricas que pueden cursar con asfixia al nacimiento.
 - b. Afectación de sistema nervioso central y periférico: pelizaeus-Merbacher.
 - c. Enfermedades lisosomales.
 - d. Enfermedades de almacenamiento de lípidos.
 - e. Enfermedades mitocondriales: déficit de piruvato deshidrogenasa, síndrome de Leigh.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

En el momento de evaluar el tono en el RN se debe tener en cuenta: la edad gestacional, si fue alimentado recientemente, estado de conciencia, si está bajo el efecto de algún medicamento sedante o relajante muscular; todas estas condiciones pueden afectar su examen físico. Cuando está hipotónico, el RN adopta una postura clásica descrita como en libro abierto: manos abiertas la mayor parte del tiempo, boca entreabierta, y disminución de la resistencia a los movimientos pasivos.

En el bebé con hipotonía se debe descartar presencia de debilidad muscular, que es el marcador más importante para enfermedad neuromuscular. Dos hallazgos clínicos son sugestivos de enfermedad periférica: disminución de los reflejos musculotendinosos y poca

movilidad de las extremidades en contra de la gravedad. La artrogriposis puede estar presente en ambos tipos de hipotonía: central y periférica. La presencia de diplejía facial y ptosis palpebral puede hacer pensar en alteraciones de la unión neuromuscular.

La presencia de hepatomegalia, macroglosia, cardiomegalia, falla cardíaca e hipotonía debe hacer pensar en enfermedades de almacenamiento del glucógeno como la enfermedad de Pompe.

Al encontrar hipotonía, debilidad simétrica de predominio proximal, falla ventilatoria, se debe considerar el diagnóstico de atrofia muscular espinal. Otros hallazgos son la presencia de fasciculaciones en la lengua y temblor en manos.

En caso de trauma craneano se pueden encontrar: contusiones del cuero cabelludo, equimosis, cefalohematoma, fractura de cráneo, o depresión en la bóveda craneana.

El RN hipotónico con hipotiroidismo presenta ictericia, macroglosia y fontanelas amplias; aunque no es una causa frecuente de hipotonía y su diagnóstico es más tardío.

En un paciente con hipotonía marcada, fontanela anterior amplia, frente ancha, ausencia de bordes supraorbitarios, dorso nasal aplanado, se debe considerar el diagnóstico de enfermedad peroxisomal.

Es importante examinar a los padres, en especial a la madre, en busca de enfermedades que orienten al origen de la hipotonía, como distrofia miotónica, en la cual la madre casi siempre presenta algunos síntomas de la enfermedad. La distrofia miotónica se asocia con antecedente perinatal de disminución de los movimientos fetales y polihidramnios.

ETIOLOGÍAS MÁS COMUNES

1. ORIGEN CENTRAL

- a. Encefalopatías agudas: hipóxico-isquémica, hipoglicemia, trastornos hidroelectrolíticos, traumas obstétricos.

- b. Malformaciones cerebrales: trastorno de migración neuronal, atrofia cerebelosa.
- c. Enfermedades genéticas: síndrome de Prader-Willi, trisomía 21, síndrome de Joubert, microdelecciones y delecciones subteloméricas etc.
- d. Errores innatos del metabolismo: aminoacidurias, acidemias orgánicas, enfermedades de almacenamiento del glucógeno.
- e. Enfermedades peroxisomales: enfermedad de Zellweger, adrenoleucodistrofia neonatal.

2. ORIGEN PERIFÉRICO

- a. Atrofia muscular espinal.
- b. Neuropatías periféricas: neuropatía sensitivo-motora hereditaria, neuropatía hipomielinizante congénita.
- c. Miopatías congénitas: nemalínica, core central, minicore, miotubular, miopatías metabólicas (enfermedad de Pompe, enfermedades mitocondriales, etc).
- d. Distrofias musculares congénitas: Walter-Warburg, Fukuyama, enfermedad músculo-ojo-cerebro, mersosina positiva, distrofia miotónica congénita.
- e. Enfermedades de la unión neuromuscular: botulismo, miastenia neonatal transitoria, miastenia autoinmune y síndromes miasténicos congénitos.

Hay un grupo de pacientes no muy bien clasificados, denominado hipotonía congénita con resultado variable que tiene las siguientes características: hipotonía temprana, usualmente desde el nacimiento, movimientos activos de las extremidades y reflejos musculotendinosos normales, desarrollo normal o con leve retardo, estudios de extensión normal (enzimas musculares, electromiografía, neuroconducción, biopsia muscular). Los resultados del estudio realizado por Carboni con 41 niños con este tipo de hipotonía sugieren que existe correlación con hiperlaxitud ligamentaria, el autor recomienda que estos pacientes, a pesar de tener un buen pronóstico, deben adoptar un plan de ejercicios continuos, para evitar alteraciones musculares.

Se han realizado estudios sobre cuáles son las principales causas de hipotonía; en una unidad de cuidados intensivos neonatales; Richer realizó en el 2001 un estudio con 50 recién nacidos (RN) hipotónicos con seguimiento durante once años, encontrando que 33 casos (66 por ciento) eran de origen central y 17 (34 por ciento) de origen periférico. La principal causa fue encefalopatía hipóxico-isquémica (n=13), seguida de distrofia miotónica (n=6) y síndrome de Prader-Willi (n=6), otros desórdenes musculares (n=6), desórdenes cromosómicos (n=4) y desórdenes de nervio periférico (n=3). Su estudio confirma que la principal causa de hipotonía es la central y de ellas la encefalopatía hipóxico-isquémica.

EXÁMENES A REALIZAR

De acuerdo a las características clínicas, determinar si la hipotonía es central o periférica. Los estudios iniciales son: electrolitos séricos, incluyendo magnesio en hijos de madres pre-eclámpicas que recibieron sulfato de magnesio, ya que pueden presentar hipotonía debido a niveles altos de magnesio, glicemia y pruebas de función tiroidea.

Si se sospecha un origen central es indispensable la realización de resonancia magnética cerebral, en busca de malformaciones cerebrales. De acuerdo al resultado imagenológico, continuar con estudios metabólicos (aminoácidos en sangre y ácidos orgánicos en orina). Deben considerarse evaluaciones adicionales por oftalmología en busca de enfermedades que comprometan retina o nervio óptico y genéticas para estudio de enfermedades cromosómicas y genéticas.

Si la sospecha es una enfermedad periférica, realizar creatincinasa, deshidrogenasa láctica, lactato y piruvato.

La electromiografía y las neuroconducciones buscan diferenciar un patrón electromiográfico miopático (potenciales de acción de pequeña amplitud) de uno neuropático (potenciales de acción de gran amplitud). El test de estímulo repetitivo se debe solicitar si se sospecha una *miastenia gravis* o una enfermedad de la unión neuromuscular. La atrofia muscular espinal y la distrofia miotónica muestran unidades motoras

miopáticas, con actividad de inserción aumentada. A pesar que la EMG se puede realizar a cualquier edad, hay que ser prudente en la interpretación del estudio en las primeras seis a ocho semanas, principalmente en prematuros. En caso de ser necesario, realizar estudios seriados de control.

En las miopatías estructurales, la creatincinasa (CPK) es normal o ligeramente aumentada. La miopatía nemalínica y de core central son observadas frecuentemente. Algunos autores recomiendan hacer una biopsia muscular, así los estudios de aguja sean normales. En la biopsia de músculo se deben realizar estudios histológicos, inmunohistoquímica, microscopía electrónica y análisis de enzimas de la cadena respiratoria, en busca de miopatías, enfermedades mitocondriales y distrofias musculares entre otras. Si se sospecha miopatía metabólica como la enfermedad de Pompe, se deben hacer una creatincinasa, deshidrogenasa láctica, pruebas de función hepática y medición de alfa-glucosidasa en leucocitos.

ESTUDIOS GENÉTICOS

Cuando se piense en cromosomopatía como el síndrome de Down, Cri du Chat, se debe realizar cariotipo.

Mención aparte tiene el papel de la genética en el diagnóstico del síndrome de niño hipotónico. El conocimiento de las mutaciones genéticas hace posible en la actualidad el diagnóstico de ciertas entidades, se comentaran algunas de ellas:

Las deleciones subteloméricas son detectadas por hibridación in situ, detectan entre cinco y siete por ciento de casos de retardo mental, no explicable por otras causas. Algunos de estos pacientes cursan con hipotonía desde el nacimiento como es el caso del síndrome de deleción 22q13.3.

En el caso del síndrome de Prader-Willi, que es una de las principales causas de obesidad genética, la causa es la ausencia en la expresión de genes en la región 15q11-q13, el 70 por ciento por deleción en genes paternos, el 28 por ciento por disomía uniparental materna y el 2 por

ciento por otras mutaciones en la impronta genética. Los rasgos fenotípicos propios de esta entidad como son obesidad, estatura corta, manos y pies pequeños, ojos en forma de almendra, no son vistos en el recién nacido; en algunos casos la hipotonía es el único signo evidente. La obesidad, que es una de las características más importantes ocurre al parecer por alteraciones en el centro de la saciedad, solo se observa después de los seis meses de vida. Se debe sospechar este síndrome en aquellos neonatos con hipotonía generalizada, que tengan pocos movimientos espontáneos, asociada a criptorquidia en RN varones.

El síndrome de Lowe u oculocerebrorenal cursa con cataratas, megalocórnea, glaucoma, frente prominente, protrusión de lengua, criptorquidia, proteinuria, acidosis metabólica; se trasmite por herencia recesiva ligada al cromosoma X. El defecto básico está presente en el aparato de Golgi mostrando limitación para el metabolismo del inositol.

La atrofia muscular espinal, esta caracterizada por una degeneración de motoneuronas alfa en el tallo cerebral y el cordón espinal, para algunos autores es la principal causa de hipotonía de origen neuromuscular; es un desorden autosómico recesivo, donde hay dos genes identificados en el cromosoma 5q13, llamados SMNt y SMNc (gen de supervivencia de neuronas motoras). Los pacientes con atrofia espinal tipo 1 o enfermedad de Werdnig-Hoffman son los más severamente afectados y presentan síntomas desde el nacimiento hasta antes de los seis meses de vida, siendo su curso fatal a muy temprana edad. En el momento está disponible un test de diagnóstico rápido que analiza el DNA, detectando delección del exón 7; el 95 por ciento de los individuos son homocigotos para esta delección.

En las neuropatías hereditarias se ha podido determinar a nivel molecular que están involucrados varios genes: la proteína mielínica periférica (PMP22), respuesta de crecimiento temprano (EGR), proteína de mielina 0 P0 y conexina 32. El defecto de estos genes produce las diferentes neuropatías hereditarias y por medio de varias técnicas como el secuenciamiento del DNA ya es posible clasificar el gen involucrado.

La distrofia miotónica es causada por una mutación en la protein-quinasa distrofica miotónica (DMPK 19q13.2-q13.3.), genéticamente originada por una expansión de tripletes, lo cual significa que un aumento en el número normal de las tripletes en el gen, genera la enfermedad y el número de repeticiones de CTG se correlaciona con la gravedad de ésta. Este desorden muestra fenómeno de anticipación, lo cual significa un aumento en la severidad de la enfermedad, con nuevas generaciones, apareciendo la enfermedad a edades más tempranas. Este mecanismo genético lo comparten otras enfermedades como el síndrome de X frágil, la enfermedad de Huntington y algunas ataxias espinocerebelosas.

Se ha avanzado en el conocimiento muscular de las distrofias musculares, se distinguen cuatro tipos y muy pronto se contará con pruebas clínicas de rutina: deficiencia de la cadena 2 de alfa laminina (merosina), distrofia de Fukuyama, síndrome de Walter-Warburg, enfermedad músculo-ojo-cerebro.

ESTUDIOS ENZIMÁTICOS

En este momento ha ganado importancia especial el diagnóstico de enfermedad de Pompe, una enfermedad lisosomal, autosómica recesiva de compromiso multisistémico y que en el momento se trata con terapia de reemplazo enzimático, mejorando el pronóstico de estos pacientes. El curso de la enfermedad sin tratamiento es la muerte en el primer año de vida.

El síndrome de Zellweger o síndrome cerebro-hepato-renal, es una de las enfermedades peroxisomales más severas, caracterizado por dismorfismo craneofacial, opacidad corneal, convulsiones, inmovilidad, hipoplasia del maxilar, hepatoesplenomegalia, quistes renales, anomalías esqueléticas en rótulas y acetábulos. El diagnóstico se realiza con la determinación de ácidos grasos de cadena muy larga en suero y fibroblastos; el ácido fitánico no se encuentra aumentado en los primeros meses de edad. Se recomienda además una biopsia hepática para demostrar la ausencia de peroxisomas.

CONCLUSIONES

El síndrome de niño hipotónico en el RN a término, le exige al clínico establecer un diagnóstico diferencial amplio. La historia clínica completa sigue siendo la principal herramienta diagnóstica para orientar los estudios que se deben realizar. Los estudios genéticos se perfilan como una ayuda fundamental para el estudio de estos pacientes.

LECTURAS RECOMENDADAS

- **Alfonso I, Papazian O, Valencia P.** Hipotonía neonatal generalizada. *Rev Neurol* 2003;37:228-239.

- **Bodensteiner J, Byler D, Jaynes M.** The utility of the determination of Trinucleotide Repeat Length in Hypotonic Infants. *Seminars in Pediatric Neurology* 1999; 6: 243-246.

- **Cacers C, Vaquerizo J, Giros M, Ruiz F, Roels F.** Síndrome de Zellweger. Presentación de dos nuevos casos. *Rev Neurol* 2003; 36:1030-4.

- **Carboni P, Pisani F, Crescenzi A, Villani C.** Congenital Hypotonia With Favorable Outcome. *Pediatr Neurol* 2002; 26:383-386.

- **Curran A, Jardine P.** The floppy infant. *Current pediatrics* 1998; 8: 37-42.

- **Darras B, Kang P.** Clinical trial in spinal muscular

atrophy. *Current Opinion in Pediatrics* 2007;19: 675-679.

- **Erazo-Torricelli Erazo.** Hipotonía neonatal. *Rev Neurol* 2000; 31:252-62

- **Fernandez M, Vargas M, Santano M, Moya J, Garnacho M.** Hipotonía neonatal por síndrome de Prader Willi debido a t(15;16). *Rev Neurol* 2000; 31: 496-500

- **Gowda V, Parr J, Jayawant S.** Evaluation of the floppy infant. *Paediatrics and child health* 2008;18:17-21

- **Howell R, Byrne B, Darras B, Kishnani P, Nicolino M, et al.** Diagnostic challenges for Pompe disease: An under-recognized cause of floppy baby syndrome. *Genet Med* 2006; 8: 289-296.

- **Igarashi M.** Floppy Infant Syndrome. *J Clin Neuromusc Dis* 2004; 6: 69-90.

- **Johnston H. M.** The floppy weak infant revisited. *Brain & Development* 2003; 25:155-158.

- **Prasad A, Prasad Chitra.** The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain & Development* 2003; 27: 457-476.

- **Richer L, Shevell M, Miller S.** Diagnostic profile of Neonatal Hypotonia: An 11- year study. *Pediatr Neurol* 2001;25: 32-37.

- **Sender P, Jayawant S.** Evaluation of the floppy infant. *Current Paediatrics* 2003; 13: 345-349.

- **Tein I.** Neonatal Metabolic Myopathies. *Seminars in perinatology* 1999;23: 125-151

- **Vascudevan P, Quarrell O.** Prader-Willi and Klinefelter syndrome: a coincidence or not? *Clinical Dysmorphology* 2007; 16:127-129.