

Neonato Hipotónico



Dr. Gerardo Flores

Dr Justo Ibaceta

Interno Francisco Rojas

Interno Claudio Urra

Puerto Montt - Chile

Chaitén - Chile

Universidad San Sebastián

Universidad San Sebastián



CASE OF THE MONTH

- > Introduction
- > Submission of cases
- > Case of the year
- > Current case of the month
- > **Archive**

Floppy neonate

[Print Page](#) 

Rochat M, Boltshauser E, Klein A, Frey B, Bänziger O, Children's Hospital of Zurich, Switzerland

Published: June 1, 2007

Introducción

El síndrome hipotónico neonatal tiene numerosas etiologías y algunas muy mal pronóstico y los tests diagnósticos a menudo demoran semanas en ser confirmados por lo que se debe conocer las características clínicas para manejo precoz.

Dadas las numerosas etiologías existen algoritmos como ayuda para aproximarse al recién nacido hipotónico.

Se presentan 3 casos y un algoritmo diagnóstico para ayudar a llegar a un diagnóstico clínico rápido.

Reporte de caso 1

Madre de 28 años , G2/P1 . En su embarazo actual debido a hipertensión del embarazo se indujo maduración pulmonar a las 27 semanas de gestación.

Nace niño masculino prematuro por parto vaginal a las 33 semanas de gestación. PN 1710 g , talla 45 cm y CC 31.5 cm. Apgar 1, 2, 2 a 1, 5, y 10 minutos y pH sanguíneo arterial de cordón fue 7.23.

Intubado a los 5 min por ausencia de respiración espontánea y ventilación difícil bolsa-máscara.

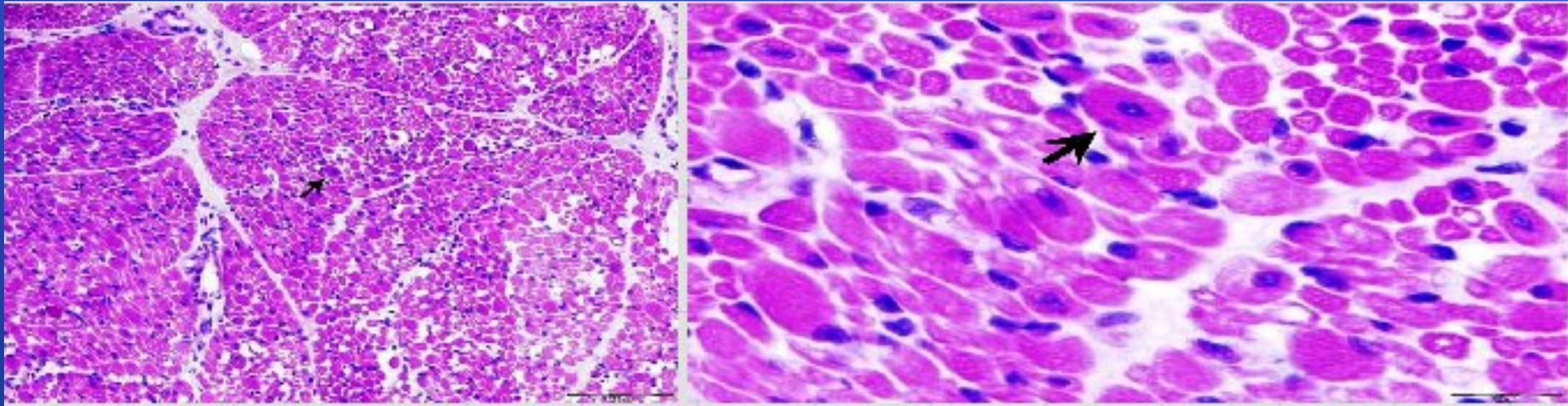
Posteriormente se observó hipotonía muscular extrema con insuficiencia respiratoria que requirió V Mec. continua, ausencia de : deglución, reflejos de tos y reflejos tendíneos , movimientos espontáneos descoordinados de las extremidades y ojos parcialmente abiertos.

No se encontraron malformaciones.

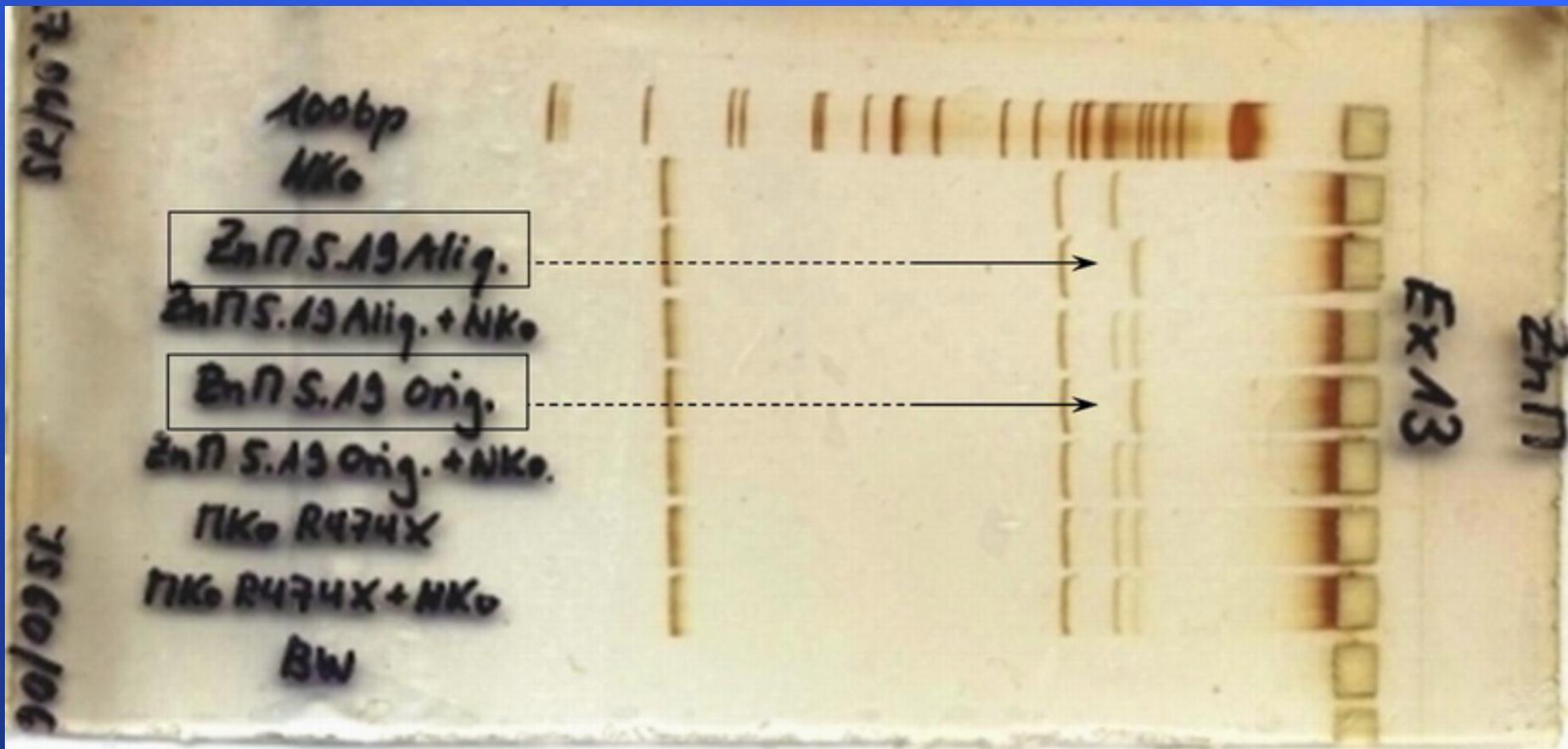
Se sospechó enfermedad neuromuscular y se descartaron distrofia miotónica (enfermedad de Steinert), atrofia muscular espinal y síndrome de Prader-Willi.

La velocidad de conducción del nervio, ecografía cerebral , ecocardiografía , screening de aminoácidos y de ácidos orgánicos mostraron resultados normales.

Se realiza biopsia muscular al 1 y medio mes que mostró miopatía miotubular y se detecta mutación en gen MTM1 en el cromosoma X .



Biopsia muscular : muestra núcleo colocado centralmente en las fibras musculares (flechas)



Electrophoresis gel after PCR amplification of the MTM1-gene on the X-chromosome : note the missing band in ZnM5.19. These missing bands are due to the mutación en exon 13 del gen MTM1 en cromosoma X.

Con deseo explícito de madre, a los 3 y medio meses se realizó traqueostomía y se dio de alta con ventilación domiciliaria a los seis meses.

Tiene ahora 5 años de edad y depende de ventilación mecánica constante. No tiene discurso expresivo y tiene compromiso cognitivo severo y neumopatía crónica por episodios repetitivos de aspiración.

Se alimenta inicialmente por sonda yeyunal y luego por gastrostomía. Tiene contracturas progresivas de extremidades, ptosis, miopía y oftalmoplegia externa, sordera de oído medio, dermatitis atópica y osteopenia progresiva, crecimiento y edad ósea acelerados, con adrenarquia prematura. Ha tenido convulsiones generalizadas desde la edad de dos años.

Reporte Caso 2

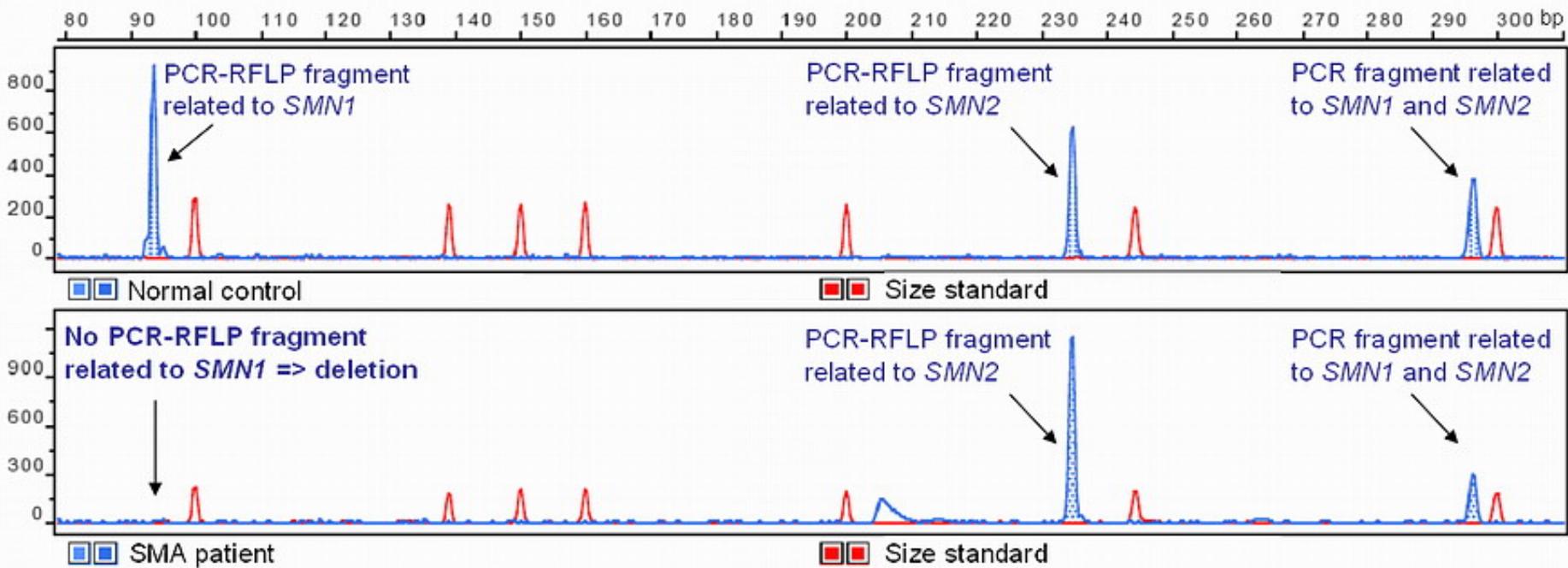
Segundo hijo de padres consanguíneos en cuarto grado sin antecedentes familiares de enfermedades genéticas. Madre de 28 años de edad , G2/P2 con embarazo normal excepto movimientos fetales levemente disminuídos, dió a luz RNTAEG por cesárea debido a presentación transversa a 39 1/7 semanas de gestación.

PN 3980 g , talla 50 cm y CC 35 cm . Apgar 8, 8, 9, a los 1, 5, y 10 minutos . Requirió suplementación de oxígeno con mascarilla por dos horas después del parto. Aunque era levemente hipotónico fue dado de alta a su domicilio después de algunos días en buenas condiciones.

Sus padres consultaron al pediatra a los 11 días debido a hipotonía muscular. El niño fué entonces ingresado a UCIN debido a hipotonía muscular generalizada, movimientos espontáneos disminuídos, arreflexia y esfuerzos respiratorios espontáneos irregulares. La alimentación al pecho materno no fue un problema.

Screening de aminoácidos y ácidos orgánicos, ecografía abdominal y cerebral fueron normales. Se descartó síndrome de Prader-Willi.

Una delección homocigota en gen SMN1 en exon 7 del cromosoma 5 confirmó sospecha clínica de atrofia muscular espinal (tipo 1, Werdnig-Hoffman) (figura).



Antes de que el diagnóstico fuera genéticamente confirmado, el niño fue dado de alta a su domicilio debido a su buena condición de desarrollo y el seguimiento está siendo ahora realizado por los neurólogos en su país de origen.

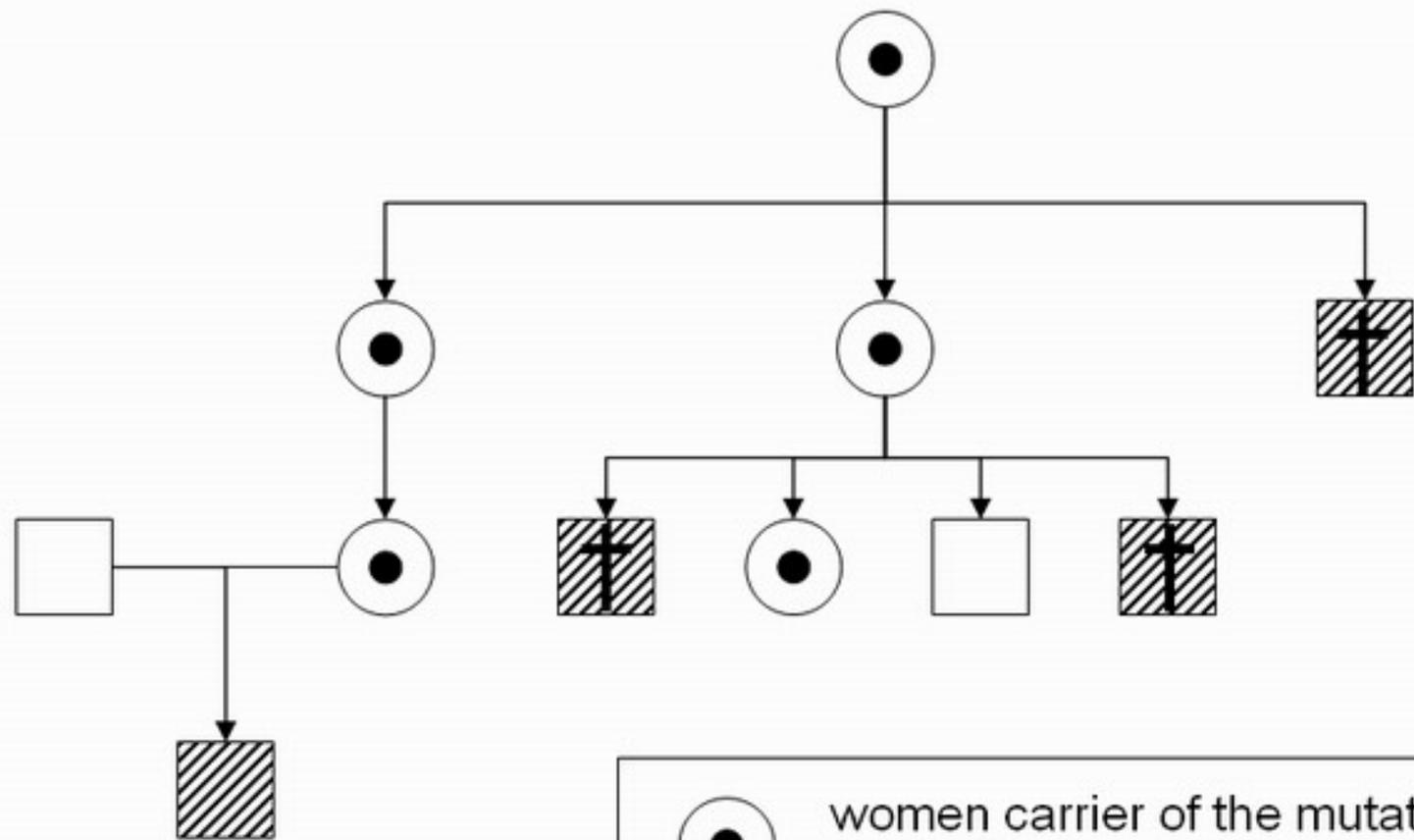
Reporte de caso 3

Una mujer de 22 años, G1/P1 con un embarazo complicado por movimientos fetales levemente disminuídos y polihidramnios tuvo una segunda cesárea a las 41 3/7 semanas debido a bradicardia fetal por un período de 8 minutos.

Postnatalmente, el niño masculino estaba débil, hipotónico, bradicárdico , sin respiración espontánea y fue por lo tanto intubado. Su PN fue 3430 g , talla 54 cm y CC 36.5 cm . No se registró el score de Apgar; el pH sanguíneo arterial de cordón fue 7.29.

En los antecedentes familiares (recordados después del parto) había habido numerosos niños que habían fallecido de "debilidad y ninguna fuerza para respirar, unos pocos días después de nacer (fig. 4).

Un análisis de mutación de la mayoría de mujeres en la familia realizado 20 años antes había demostrado una mutación en el gen MTM1 en cromosoma X, confirmando así el diagnóstico de miopatía miotubular .



patient
case 3



women carrier of the mutation
on the X-chromosome



Boys with myotubular myopathy
mutation and died as neonates

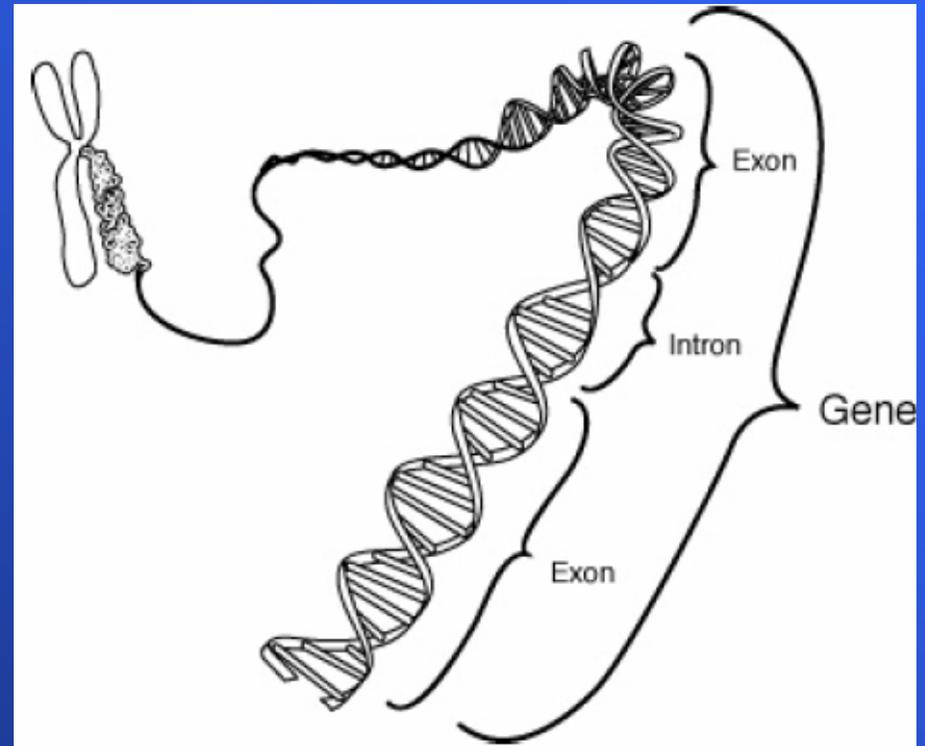
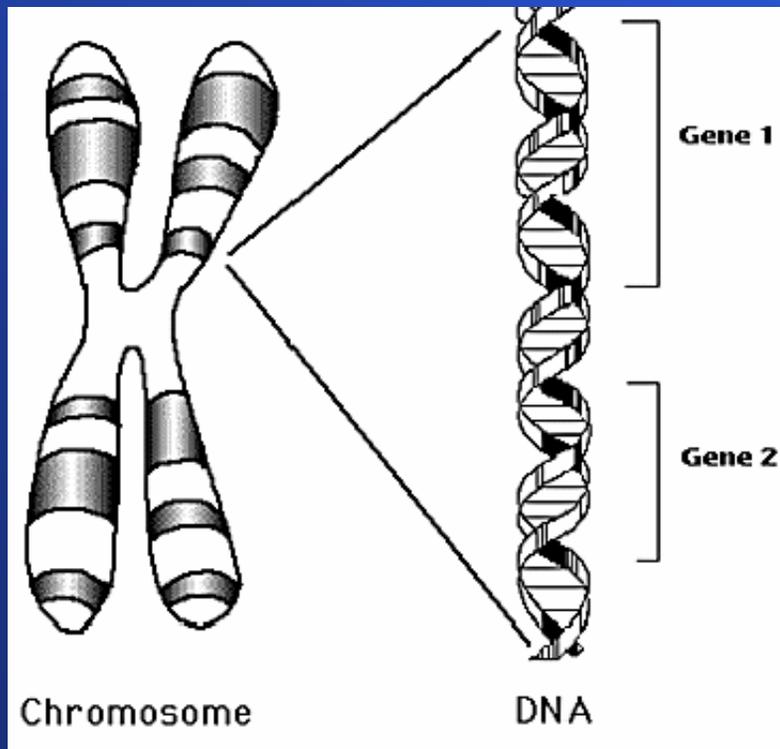
El niño tenía hipotonía muscular extrema, insuficiencia respiratoria que requirió ventilación mecánica continua, falta de deglución, de reflejos de tos y de reflejos tendíneos, movimientos espontáneos descoordinados de las extremidades y solamente ojos parcialmente abiertos.

Después de discusiones éticas con la familia y el equipo de cuidado intensivo, el niño fue extubado al 9no día de vida y murió de insuficiencia respiratoria tres horas más tarde.

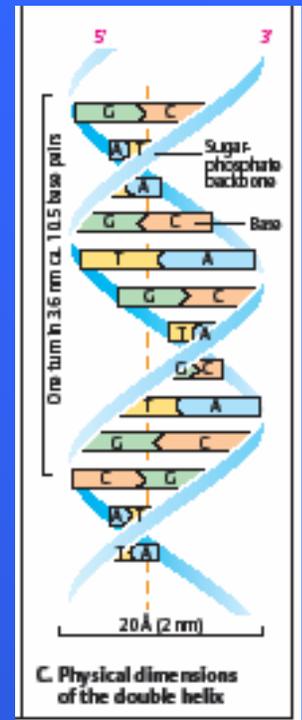
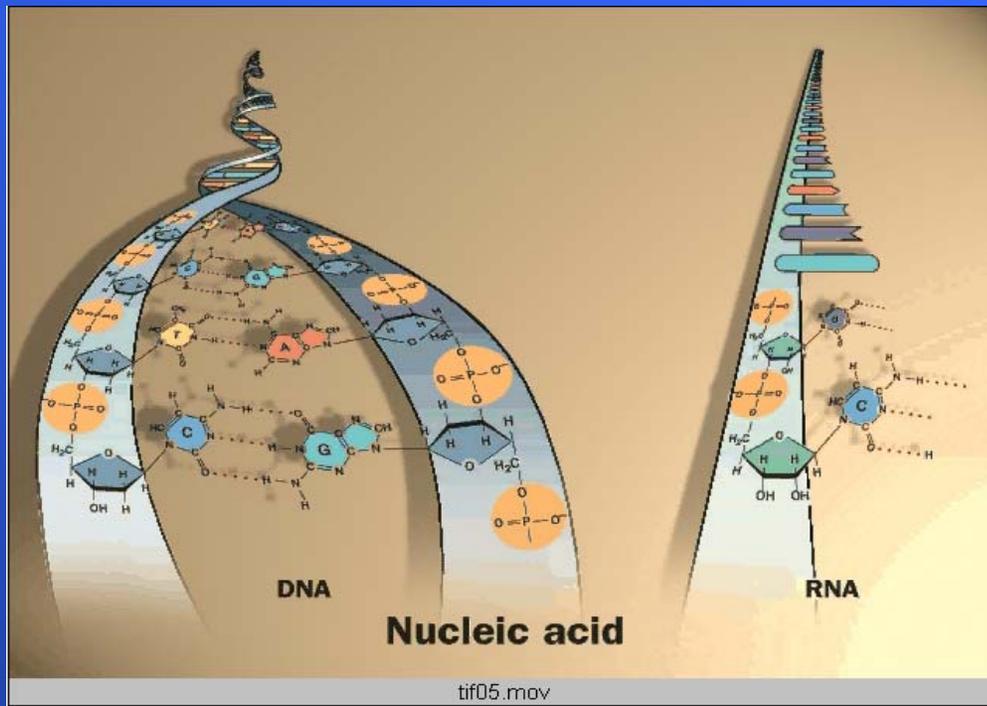
La mutación del gen MTM1 de la madre diagnosticada 10 años antes fue confirmada post mortem en el niño.

GENETICA

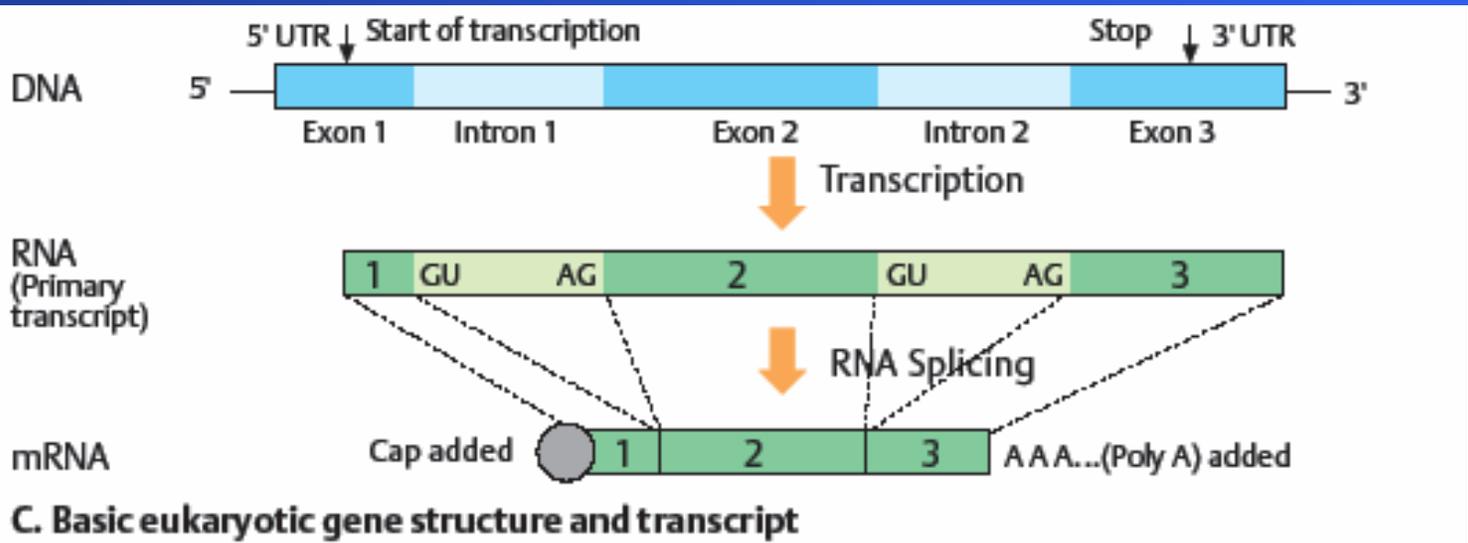
Bases moleculares y genética: cromosoma, DNA, gen.



- Nucleótidos

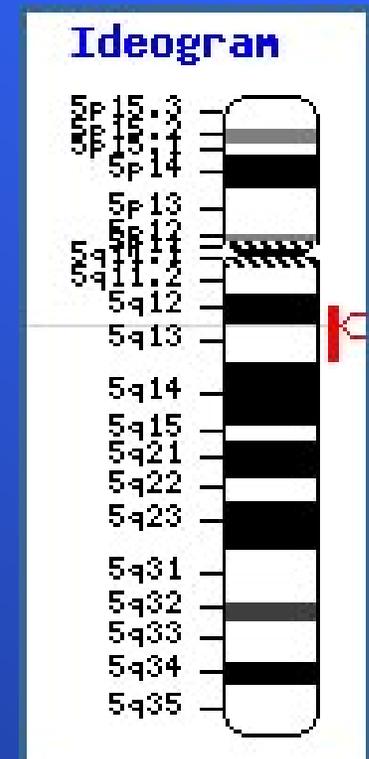


- Exón
- e
- Intrón



Atrofia Muscular Espinal

- ❖ Herencia autosómica recesiva.
- ❖ Gen se llama SMN (Survival Motor Neuron) y se encuentra en cromosoma 5 (5q 11.2-13.3).
- ❖ El gen SMN está duplicado (genes SMN 1 y 2).
- ❖ Proteína codificada por gen SMN participa en formación del ARN mensajero (splicing) en todas las células.



Exón 7 del gen SMN1 no se detecta → Delección.

Exclusión del exón en la transcripción del mRNA.

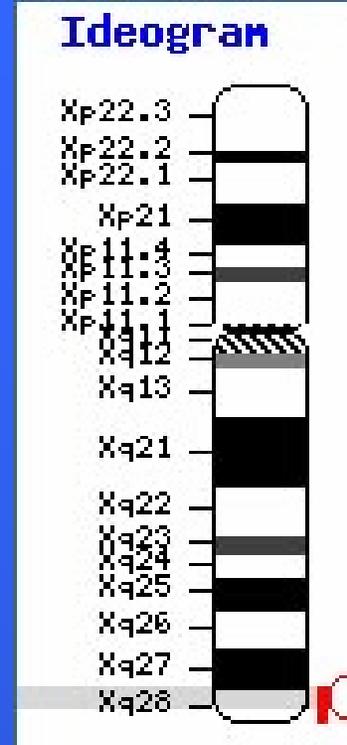
Formación de un mRNA incompleto.

Proteína incompleta e inestable.

En los pacientes con AME → disminución severa de los niveles de proteínas SMN en todos los tejidos de pacientes con AME tipo I y moderadamente reducidos en pacientes con AME tipo II y III

Miopatía Miotubular

- **Ligado al Sexo**
- **Gen se llama MTM1 (“detención de miogenesis”)** ; se ubica en cromosoma **Xq28** y codifica enzima **miotubularina**.
- **Más de 200 mutaciones en 5 exones de los 14 en total.**
- **Defecto estructural de mantención de la célula que afecta a los músculos con deficiencia de miotubularina.**



Análisis de Fish

Neonato sexo masculino con :

- **Profunda hipotonía**
- **Sin distress respiratorio**
- **Letargia**
- **Pobre alimentación**
- **Criptorquidia**

Se plantea diagnóstico Observación Síndrome de Prader-Willi

Cuál de los siguientes tests se debe solicitar ?

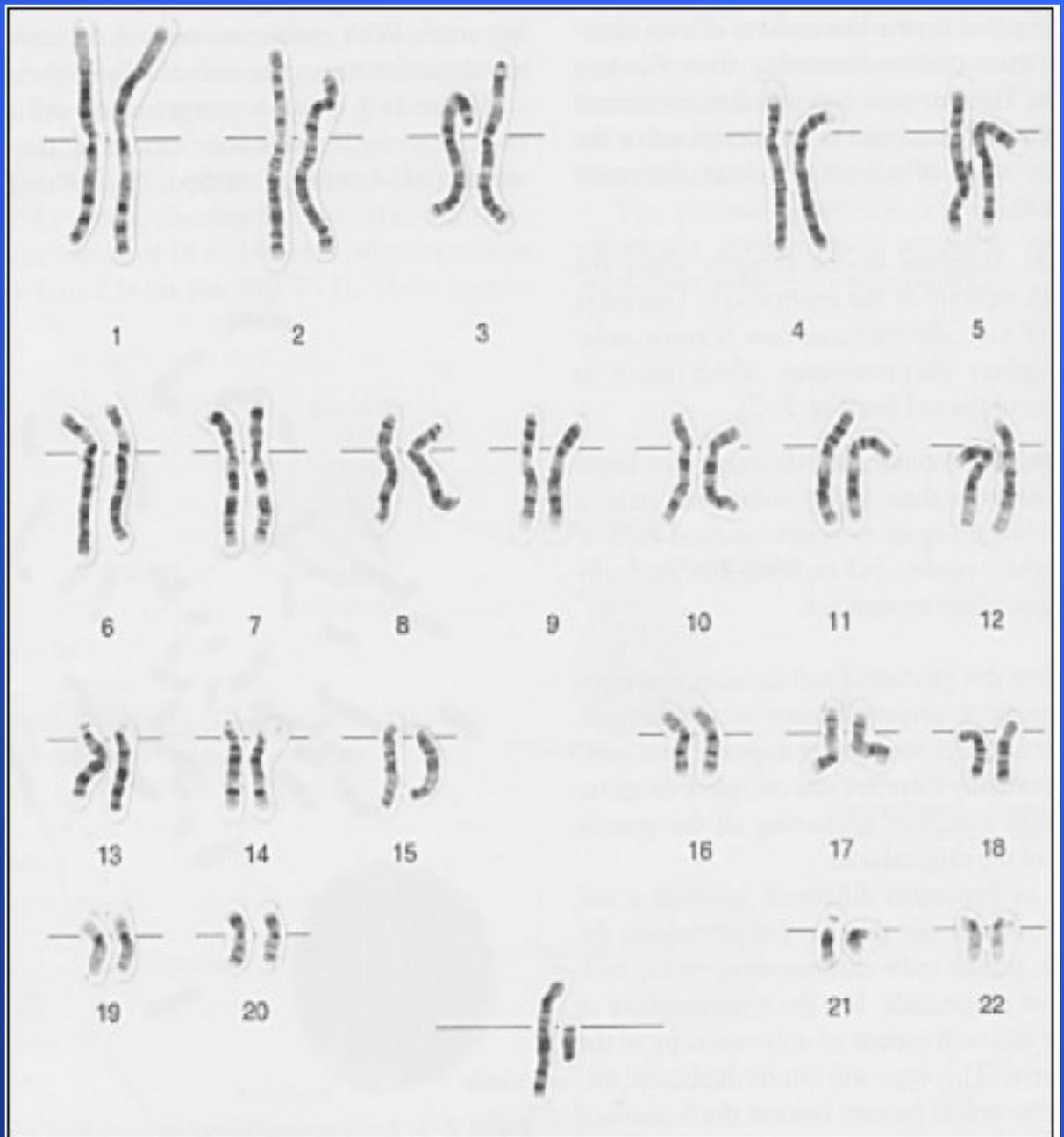
A. - Cariotipo ó Cariograma

B. - Análisis de FISH

C. - Test de disomía uniparental

D. - Análisis de Metilación

Cariograma



Reprinted from Thompson & Thompson Genetics in Medicine, 6th Edition; RL Nussbaum, RR McInnes, HF Willard, *Chromosomal Basis of Heredity*, pg 8, Copyright 2001, with permission from Elsevier.

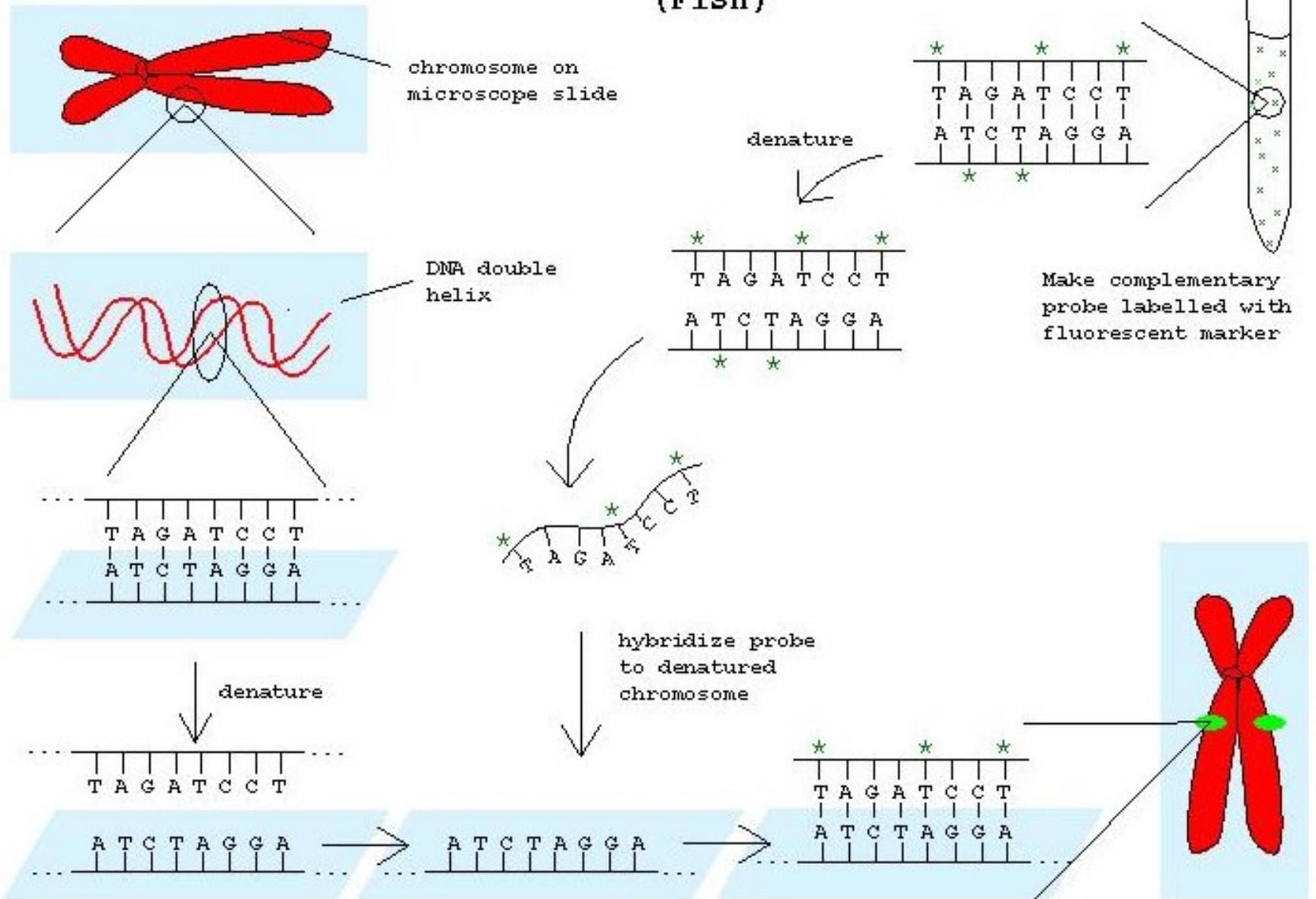
Cariograma detecta:

- **Número anormal de cromosomas**
- **Grandes (visibles) anomalías cromosómicas :**
 - + **Duplicaciones**
 - + **Delecciones**
 - + **Translocaciones**
 - + **Inversiones**

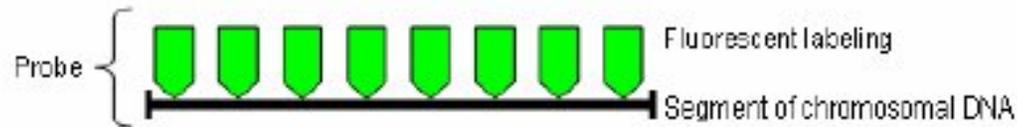
FISH : fluorescent in situ hybridization :

Técnica usada para identificar la presencia de cromosomas específicos ó regiones del cromosoma a través de hibridización (adherencia) de sondas de DNA marcadas con fluoresceína a DNA cromosómico desnaturado.

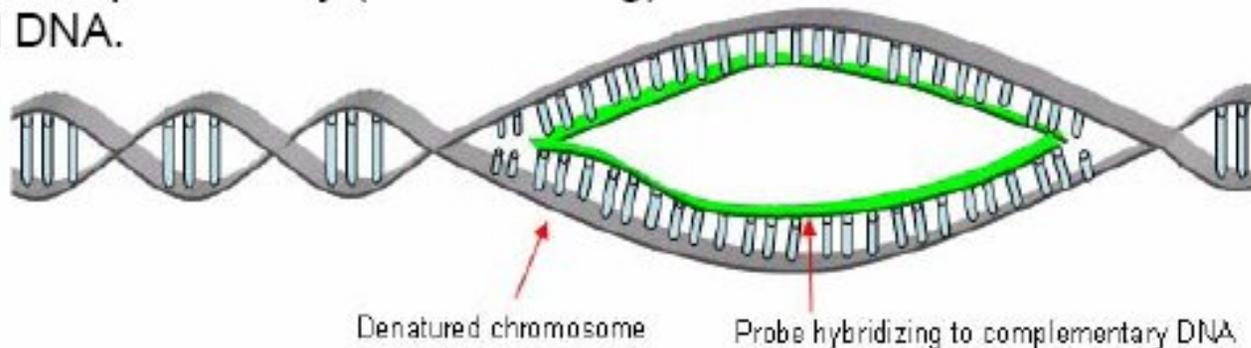
Fluorescence In-Situ Hybridization (FISH)



Step 1. Preparation of probe. A probe is a fluorescently-labeled segment of DNA complementary to a chromosomal region of interest.



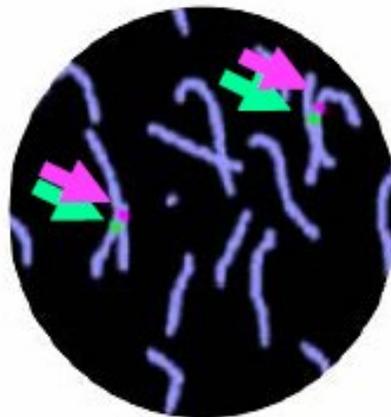
Step 2. Hybridization. Denatured chromosomes fixed on a microscope slide are exposed to the fluorescently-labeled probe. Hybridization (attachment) occurs between the probe and complementary (i.e., matching) chromosomal DNA.



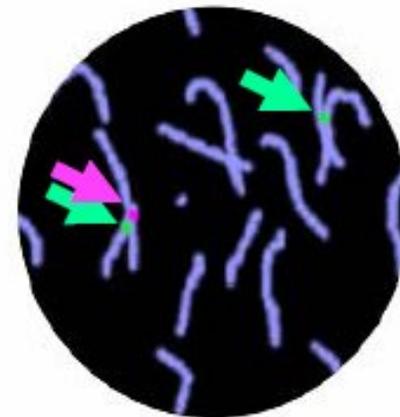
Step 3. Visualization. Following hybridization, the slide is examined under a microscope using fluorescent lighting. Fluorescent signals indicate the presence of complementary chromosomal DNA; absence of fluorescent signals indicate absence of complementary chromosomal DNA.

Green signal =
Normal control

Pink signal =
Chromosome region of interest



Normal control:
Two green signals
Two pink signals



Patient with deletion:
Two green signals
One pink signal

FISH detecta pequeñas (submicroscópicas)

- **Delecciones :**
 - + **Delección en 15q11.2 en Síndrome de Prader-Willi y Angelman syndrome**
 - + **Delección en 22q11.2 en síndrome velocardiofacial**
- **Duplicaciones.**

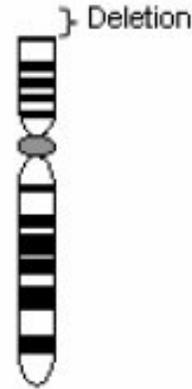
Karyotype

Deletion of a portion of a chromosome

Homologous chromosome pair



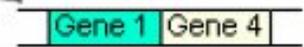
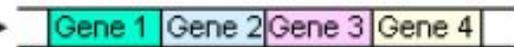
Normal chromosome



Abnormal chromosome with deletion of distal short arm

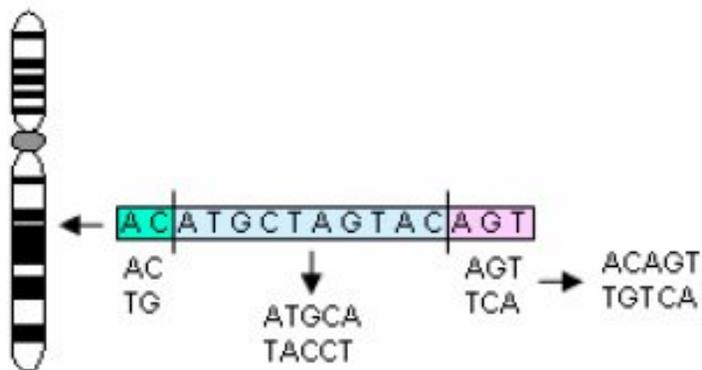
FISH

Microdeletion



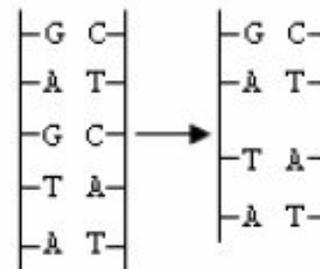
Intragenic deletion

Deletion of segment of DNA within a gene



Base pair deletion

Deletion of a single base pair of DNA



NEUROANATOMOFISIOLOGÍA

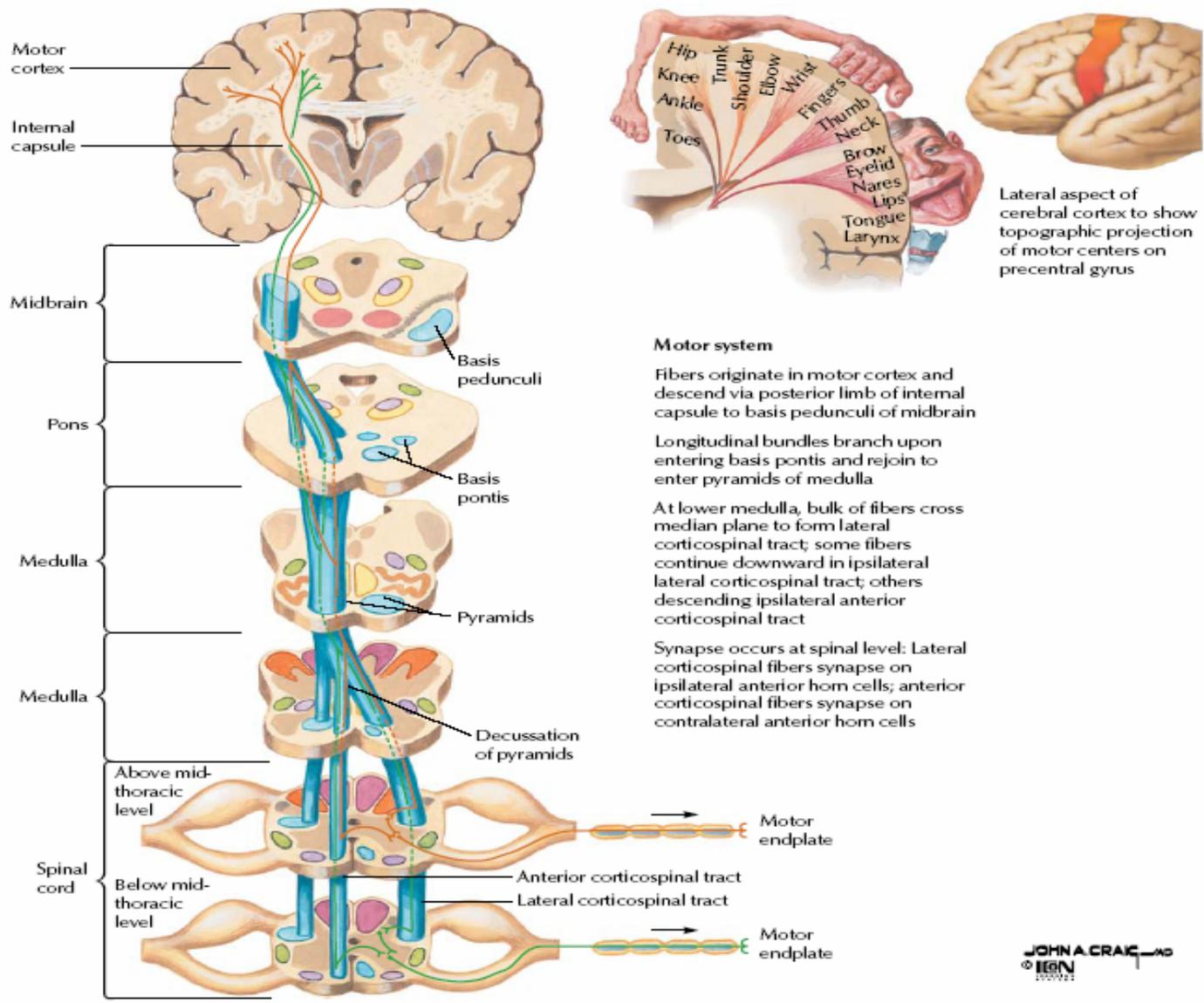


FIGURE 2.20 CORTICOSPINAL TRACTS

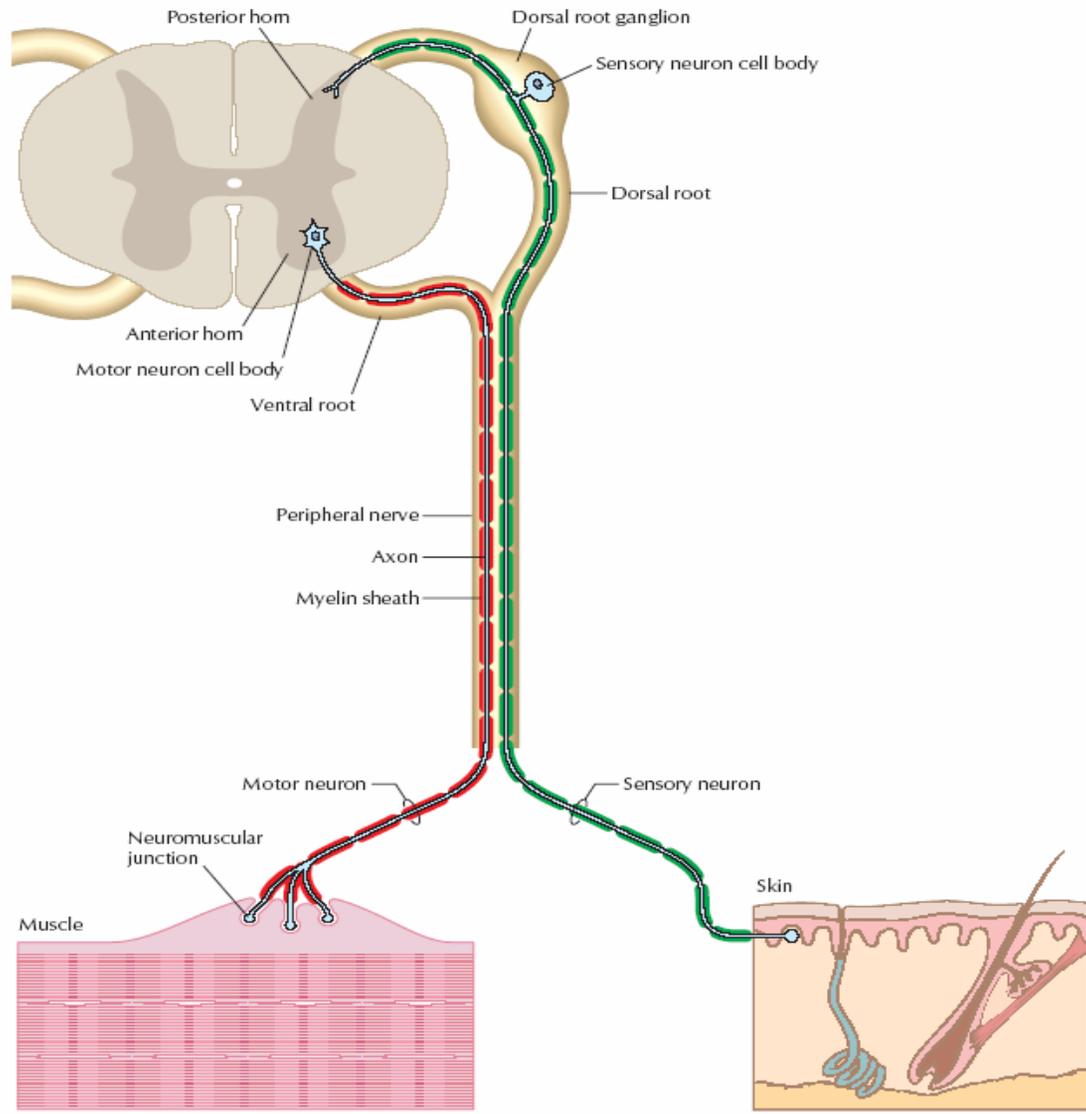
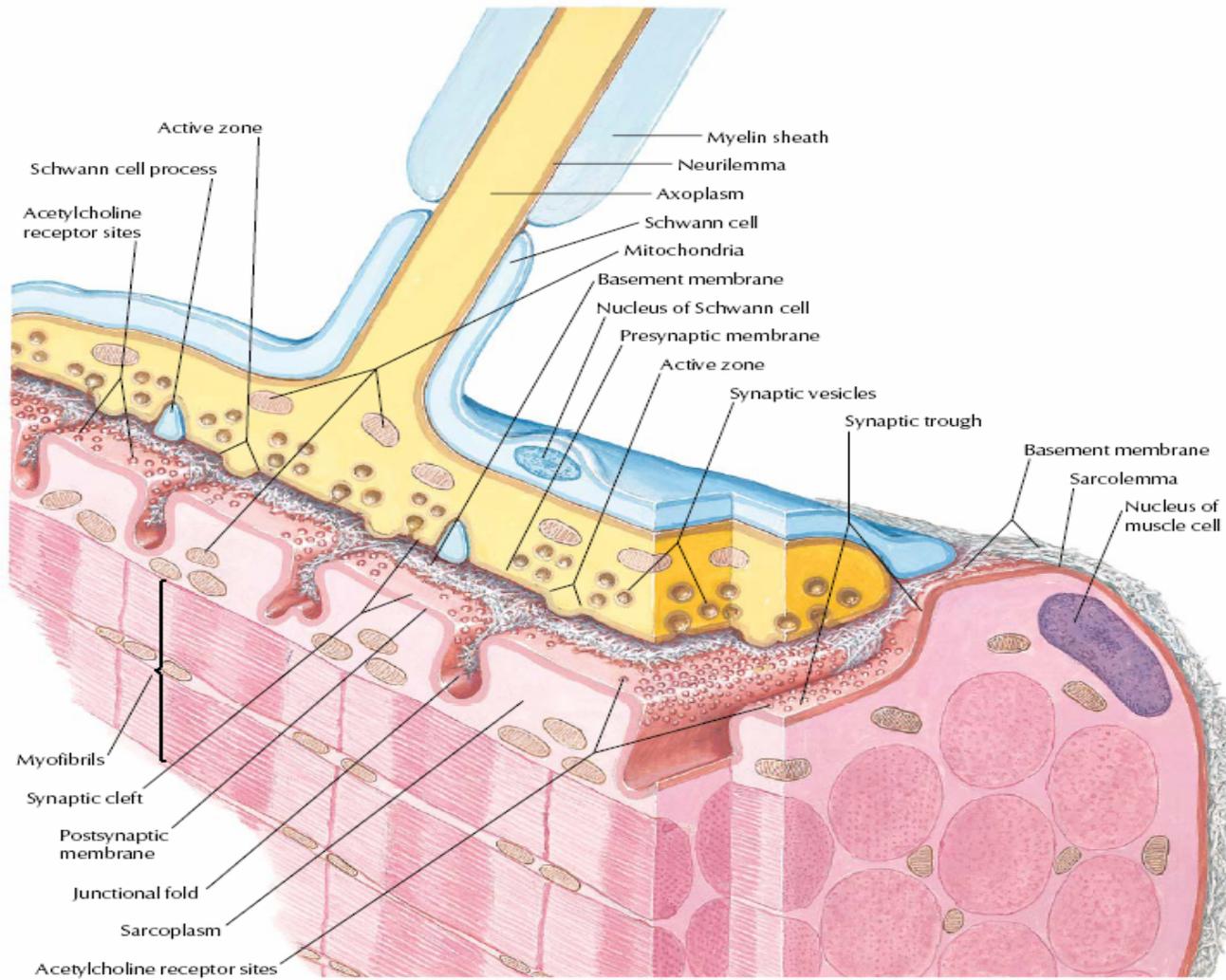


FIGURE 2.14 PERIPHERAL NERVOUS SYSTEM



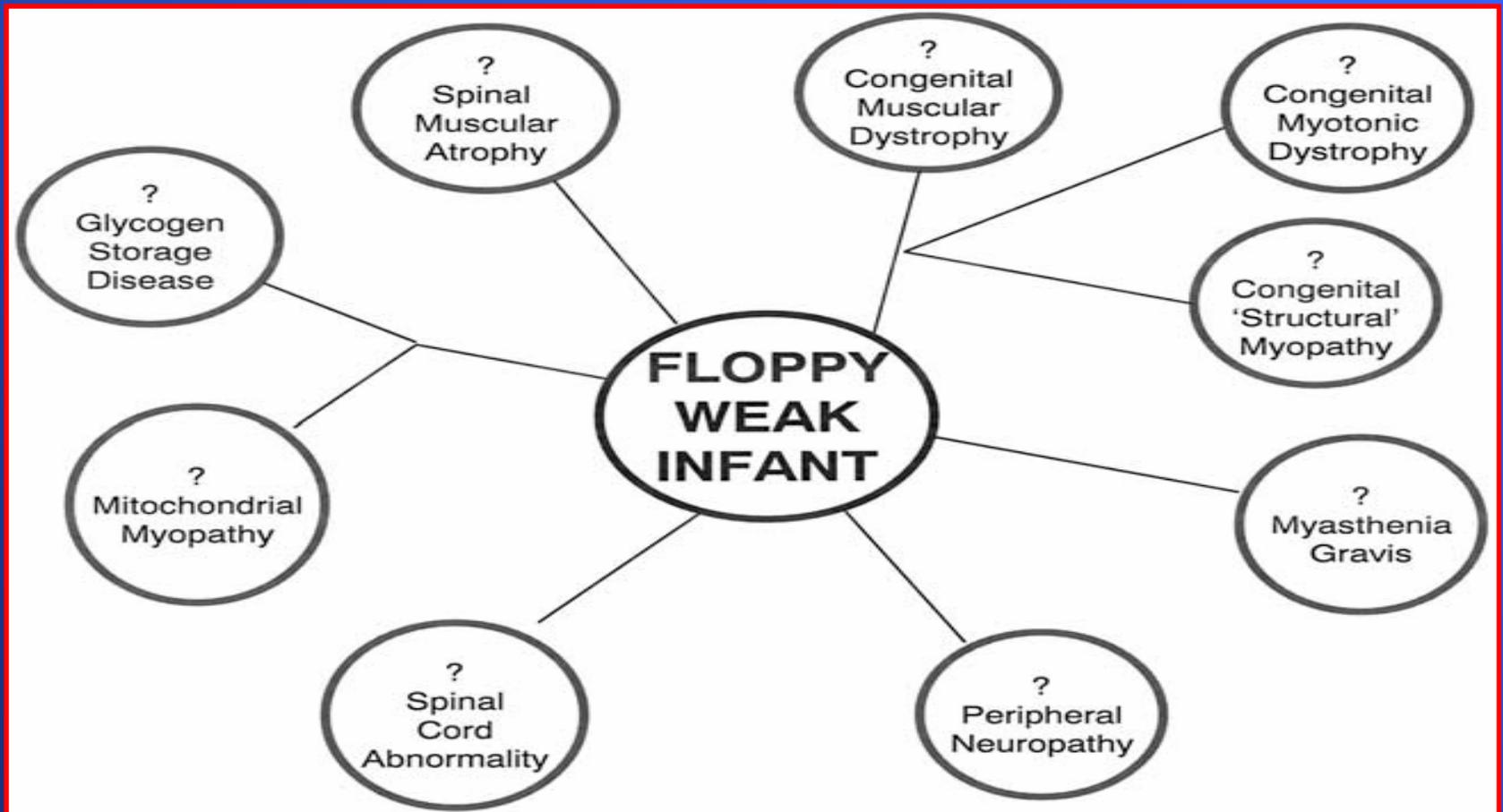
F. Netter
© 1991

FIGURE 2.5 STRUCTURE OF THE NEUROMUSCULAR JUNCTION

SINDROME HIPOTÓNICO NEONATO

MULTIPLES ENFERMEDADES

- Diferente pronóstico (inclusive mortales)



CLÍNICA : Hipotonía generalizada

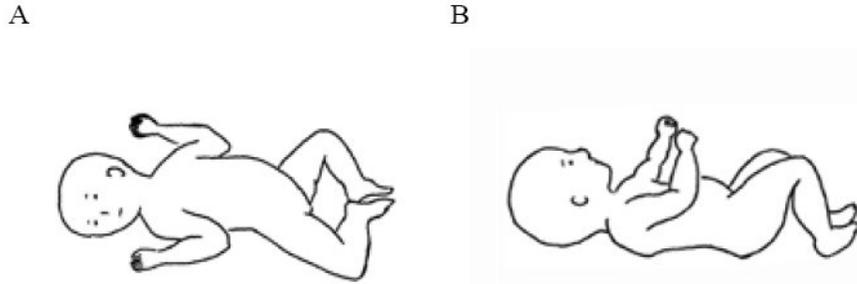


Figure 88.1.— [A] Hypotonic posture of a hypotonic neonate. [B] Posture of a normal neonate.

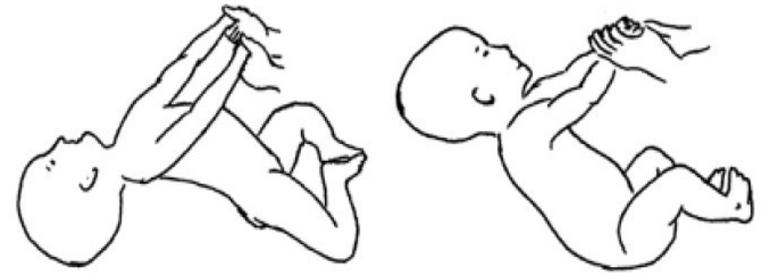


Figure 88.2.— [A] Hypotonic arm traction response. [B] Normal arm traction response.

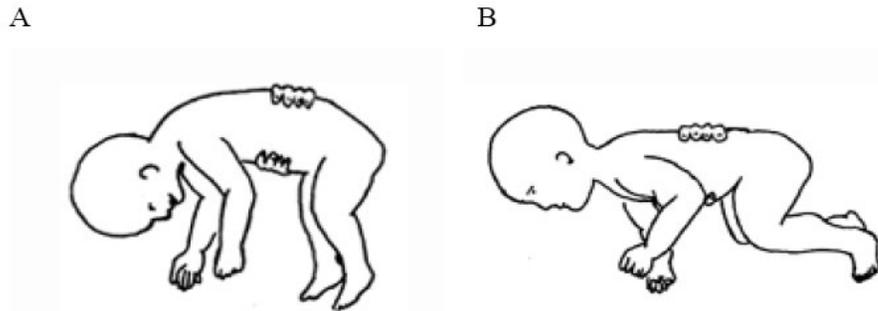


Figure 90.1.— [A] Hypotonic horizontal suspension response. [B] Normal horizontal suspension response.

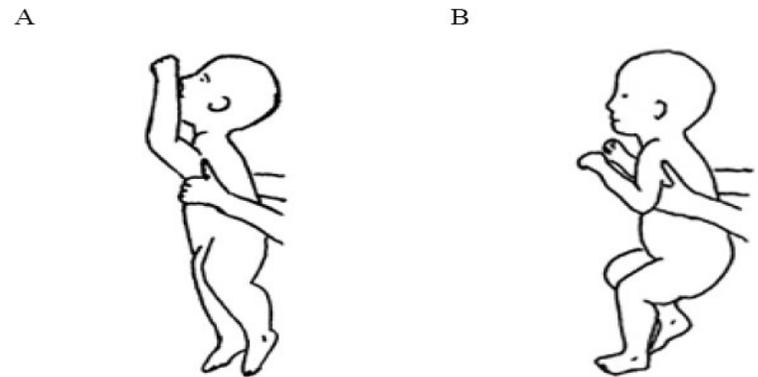
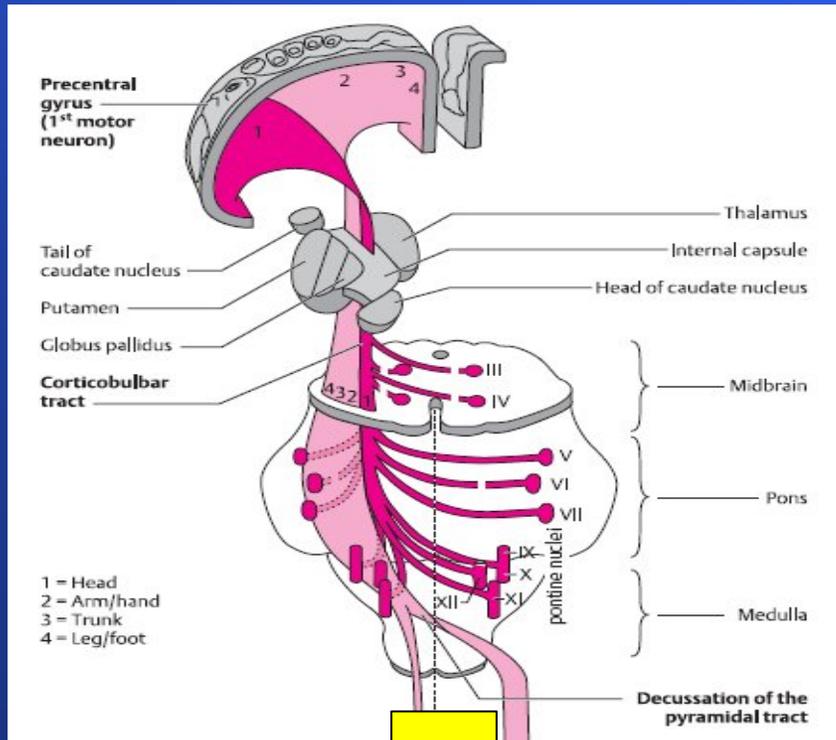


Figure 89.1.— [A] Hypotonic vertical suspension response. [B] Normal vertical suspension response.

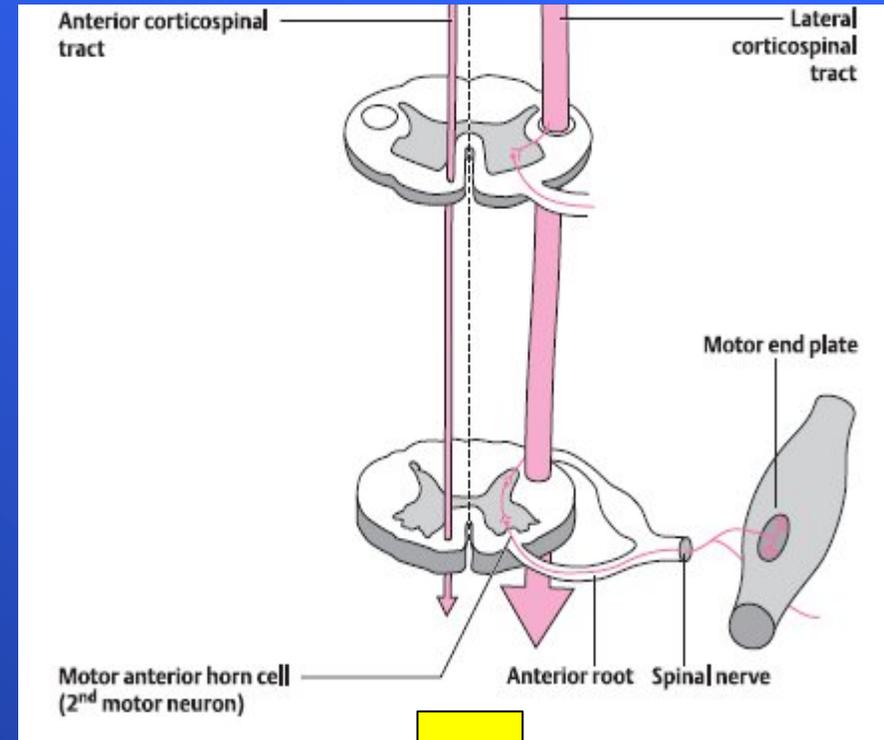
COMPROMISO DE SISTEMA NERVIOSO

S.N.CENTRAL



**HIPOTONÍAS
CENTRALES**

S.N.PERIFÉRICO (UNIDAD MOTORA)



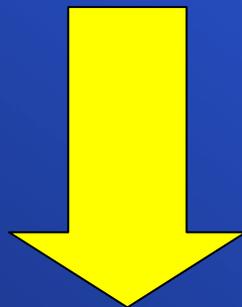
**HIPOTONÍAS
PERIFÉRICAS**

HIPOTONÍAS CENTRALES

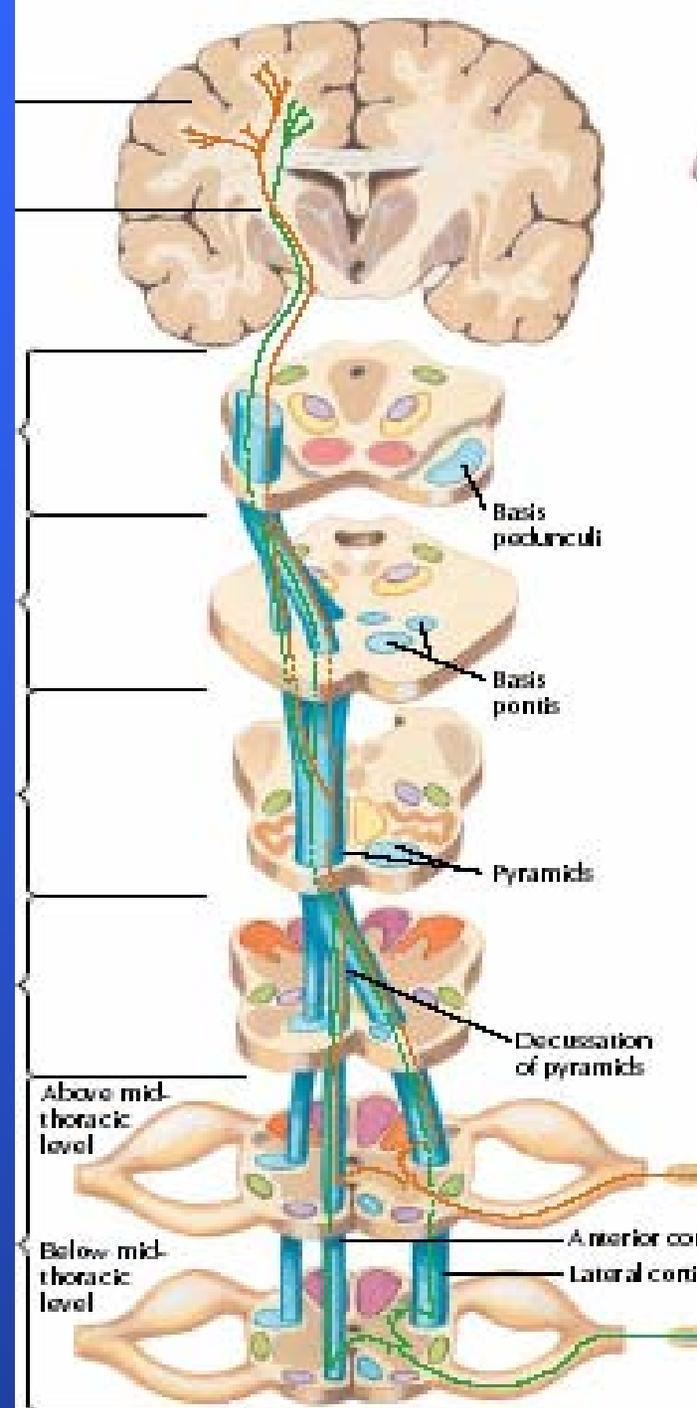
Corteza motora primaria → Haz córtico-espinal



Circuito superior o central: Hipotonía sin debilidad
(Rot presentes)



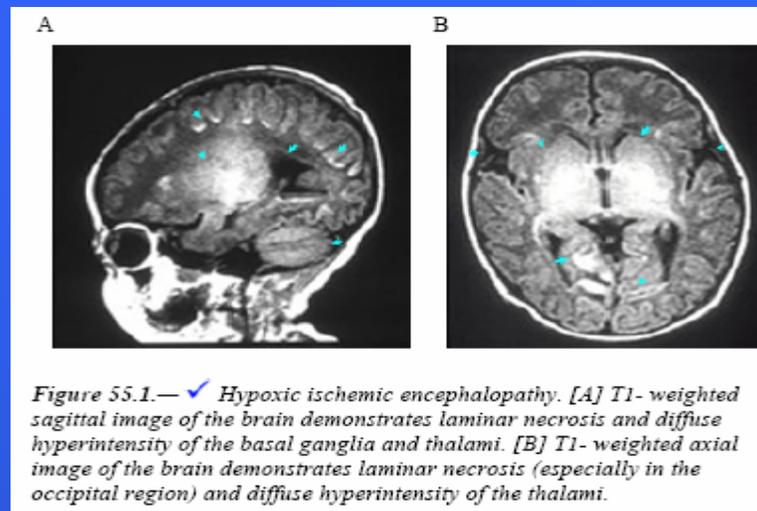
Sistema MOTONEURONA SUPERIOR



CEREBRO-CEREBELO-TRONCO CEREBRAL-MEDULA ESPINAL

- **Tono dinámico : aumentado , conservado ó disminuído (también en la Unidad motora)**
- **NO hay debilidad ó parálisis (“hipotonía no paralítica”).**
- **Compromiso clínico según afección de estructuras vecinas**
- **Sin alteraciones EMG o Biopsia**
- **Puede haber compromiso inferior.**

A.- CEREBRO



- **Hipotonía con Tono dinámico disminuido o aumentado**
- **Asociado a convulsiones, letargia, mioclonus, irritabilidad, fijación de la mirada, hipotermia, dismorfismos : microcefalia, macrocefalia, faciales, fracturas de cráneo.**
- **Anormalidades EEG ; TAC o RNM**
- **Causas : Trauma ; Desórdenes metabólicos (Hipóxico-isquémico; Hipotiroidismo); Desórdenes cromosómicos y Genéticos; Enfermedades Degenerativas.**

DESÓRDENES CROMOSÓMICOS

- Causas : Síndrome de Down; Trisomía 13 ; Trisomía 18
- Diagnóstico con CARIOGRAMA en Metafase



Figure 111.1.— Characteristic findings in neonates with Down syndrome. [A] Upward-slanting palpebral features, [B] simian crease, [C] wide space between the first and second toes.



Figure 157.1.— Trisomy 13 syndrome. [A] Typical facial features of trisomy 13 syndrome and [B] typical positions hands position of distal arthrogryposis.

DESÓRDENES GENÉTICOS



Figure 111.2— Prader-Willi syndrome. [A] Bitemporal narrowing, prominent forehead, almond-shaped eyes, triangular mouth, and poor sucking and swallowing reflexes at birth; [B] penis; and [C] cryptorchidism.

- **Cariotipo normal pero estudio de ADN Alterado o con antecedentes familiares del cuadro.**
- **Causas:**
 - **Síndrome de Prader –Willi :**
 - **Frente prominente, estrabismo, orejas dismórficas, boca triangular , succión pobre, disfagia; manos y pies pequeños; Hipogonadismo; Criptorquidia; Delección 15q11-12; Dg. FISH (1/3 es negativo)**
 - **Síndrome de Lowe (Síndrome Oculo-cerebro-renal)**

DESÓRDENES DEGENERATIVOS

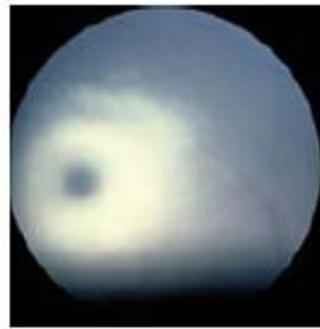


Figure 160.1.— [A] Cherry red spot in a patient with GM1-gangliosidosis. [B] Hepatosplenomegaly in a patient with Zellweger syndrome.

- **Historia familiar de enfermedades neurodegenerativas**
- **Neonato con “mancha rojo cherry”, hepatoesplenomegalia, dismorfias, artritis, Hiperplasia encías.**
- **Compromiso Sustancia blanca en la RNM**
- **CAUSAS :** gangliosidosis ; enfermedad de Sandhoff ; enfermedad de Farber ; Sialidosis ; Síndrome de Zellweger o síndrome cerebrohepatorenal ; Adrenoleukodistrofia.

B.- ENFERMEDADES DE MÉDULA ESPINAL

Hipotonía con Tono dinámico disminuído (inicial) o aumentado (a las semanas).

Causa: Trauma ; Infarto.

Diagnóstico imagenológico

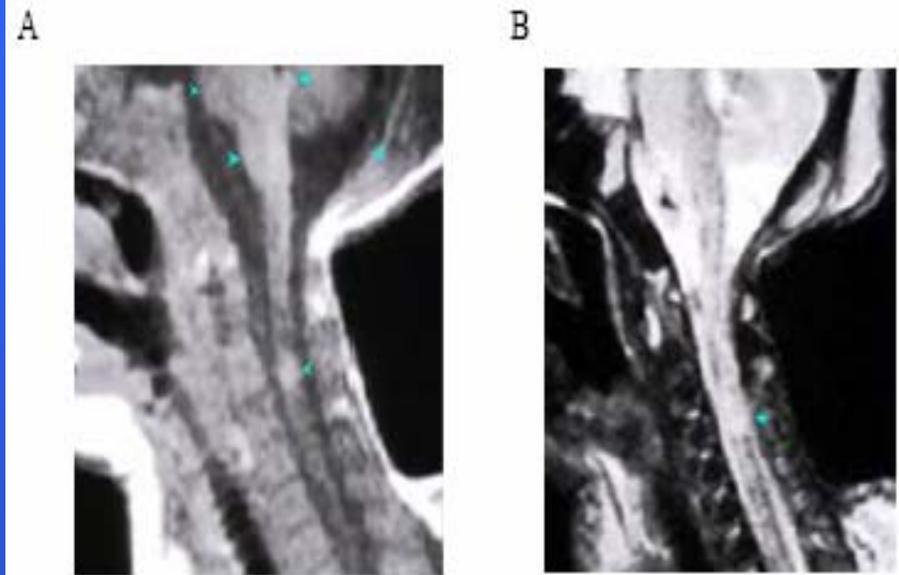
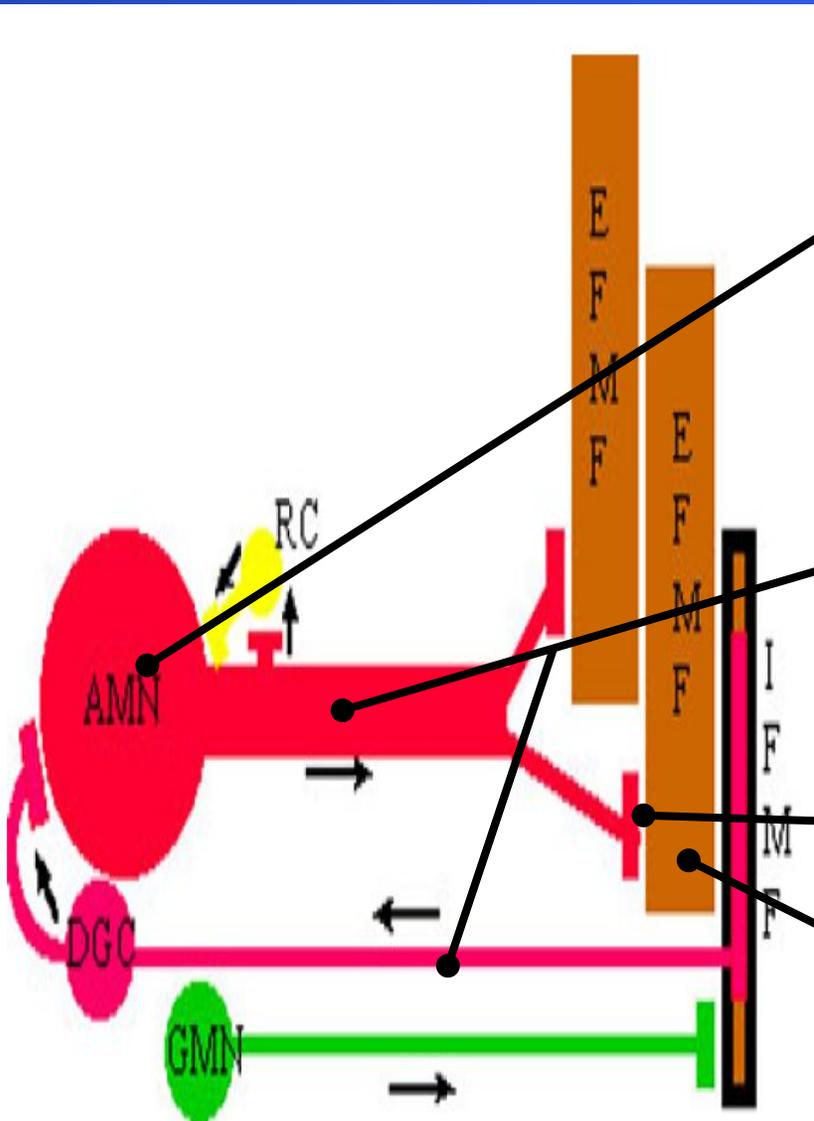


Figure 124.2.—✓ Median sagittal cervical spinal cord images. [A] T1-weighted image demonstrates an infarct in the cervical spine as an area of increased ecogenicity. [B] T2-weighted image demonstrates an infarct in the cervical spine as an area of increased ecogenicity.

HIPOTONÍAS POR ENFERMEDAD UNIDAD MOTORA INFERIOR

ENFERMEDAD DE UNIDAD MOTORA INFERIOR



ALFA MOTONEURONA:

- * Asta anterior Médula espinal
- * Núcleos motores nervios craneanos tronco cerebral.

NEUROPATÍAS:

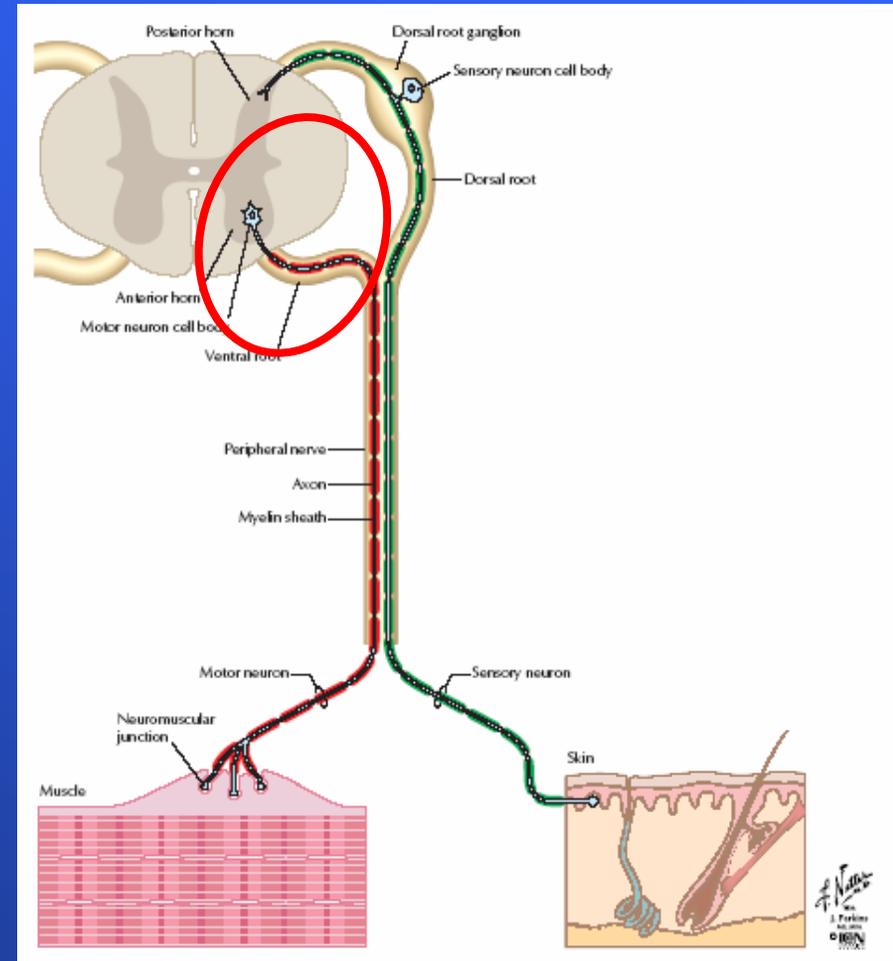
- * Axón de alfa motoneurona
- * Axon sensorial

UNION NEUROMUSCULAR

MUSCULOS

A.- Enfermedades de Motoneurona

- Llamadas “ATROFIA ESPINAL”
- Hipotonía y Tono dinámico disminuido
- EMG:
 - Fibrilaciones,
 - Fasciculaciones
 - Conducción motora y sensitiva normales
- Biopsia: Alterada



CAUSAS

- **DISGENÉTICAS**

- **Falla número o migración de alfa motoneuronas**
- **No progresivas**
- **Generalmente no hay fasciculaciones**

- **DESTRUCTIVAS**

- **Hipoxia o Poliomiелitis**
- **No progresivas**
- **Con Fasciculaciones a la EMG**

DEGENERATIVAS

- **ENFERMEDAD DE WERDNIIG-HOFFMANN**

- **Atrofia espinal muscular tipo 1 ; Daño en Gen SMN1 (5q11), autosómico recesivo**
- **Muerte prematura de motoneuronas - Hipotonía desde el nacimiento**
- **Historia de disminución de movimientos fetales**
- **Mayor compromiso de esqueleto axial, proximal, extremidades inferiores.**
- **Fasciculaciones de lengua - Neonatos alertas**
- **No hay Ptosis, oftalmoplejia o alteraciones sensitivas - CPK normal**
- **Conducción sensitiva y motora normal - EMG: Potenciales de fibrilación**
- **Biopsia: Puede presentar Atrofia panfascicular e Hipertrofia de fibras tipo 1**

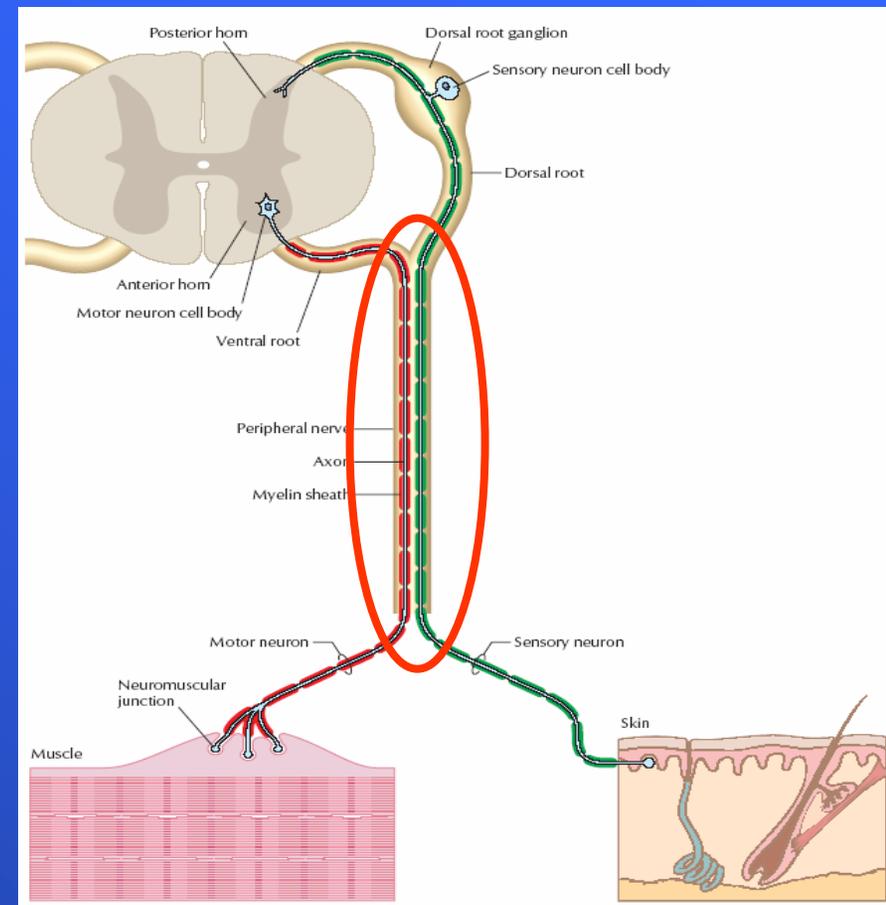
- **ENFERMEDAD DE POMPE**

- **Déficit de alfa-glucosidasa - Acumulación de Glicógeno**
- **Insuficiencia cardiaca, macroglosia, hepatomegalia**

- **POLIOMIELITIS : Hipotonía y debilidad difusa y asimétrica**

B.- NEUROPATÍAS

- Tono dinámico disminuido
- Hipotonía y debilidad en igual grado
- Signos de disfunción autonómica simpática.



Enlentecimiento de la velocidad de conducción sensitiva

Biopsia nervio: Anormalidades en el axón o la mielina

Son raras en período neonatal . Ej. Guillain-Barré

C.- ENFERMEDADES DE LA UNIÓN NEUROMUSCULAR

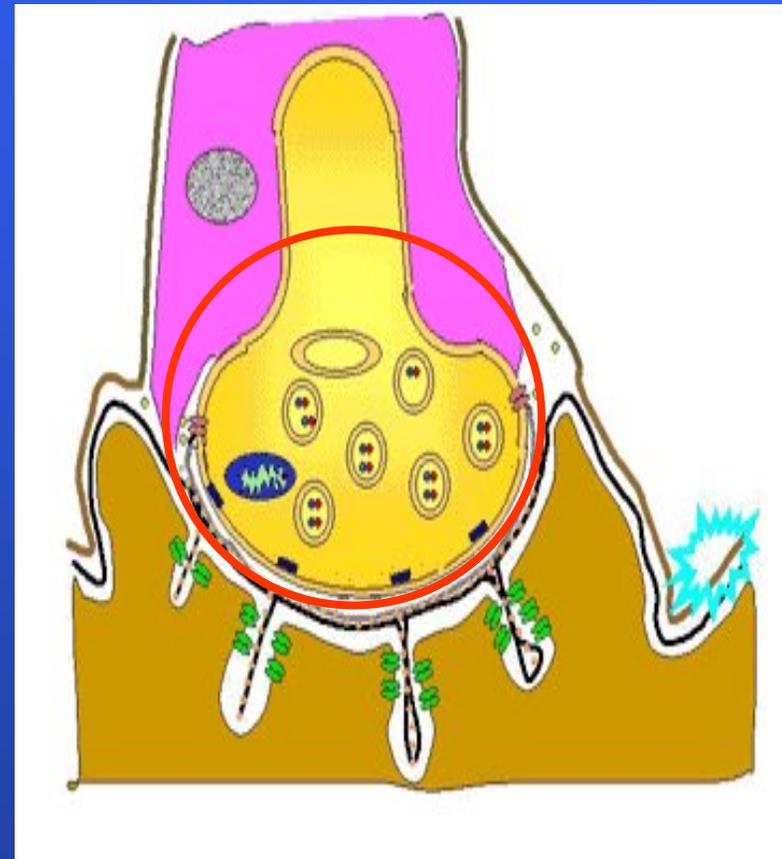
PRESINÁPTICO :

+ Botulismo

- Ingesta de miel
- Toxina *C. botulinum* inhibe liberación de acetilcolina
- Inicio : constipación y falla succión
- Afecta músculos bulbares y faciales.
- Alteración RFM

+ Hipermagnesemia

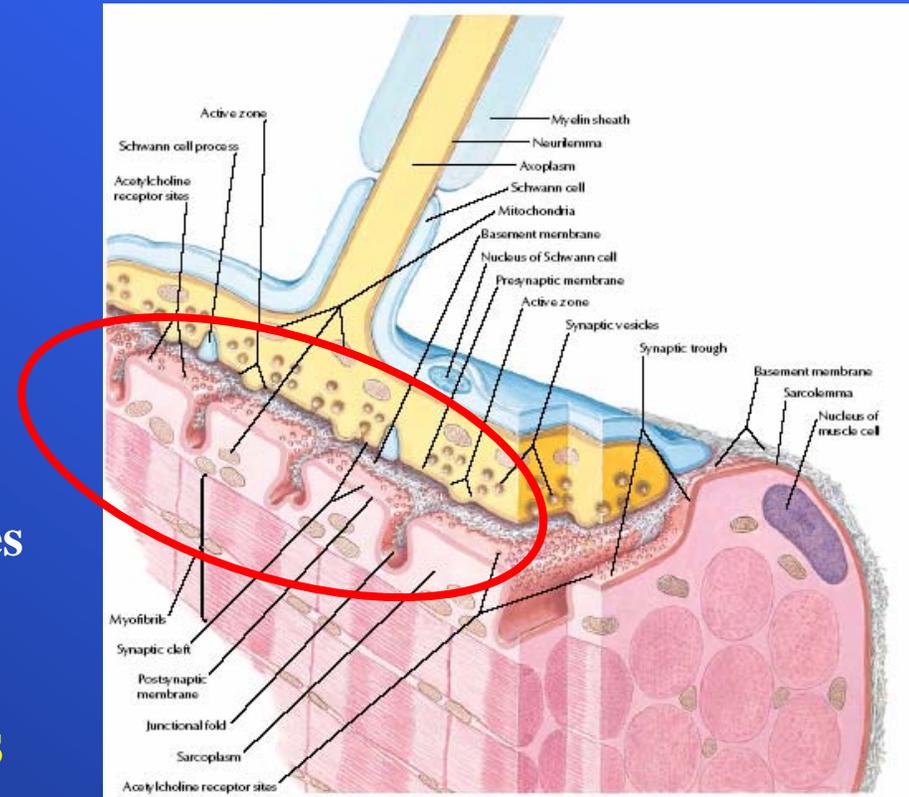
+ Aminoglicósidos



ENFERMEDADES UNION NEUROMUSCULAR

POSTSINÁPTICA

- **Miastenia gravis neonatal transitoria**
 - Paso de Anticuerpos desde madre con Miastenia Gravis
 - Anticuerpos contra receptores de acetilcolina
- **Síndromes miastenia gravis hereditarios**



D.- MIOPATÍAS

- Hipotonía con Tono dinámico disminuído
- Generalmente compromiso de nervios craneales
- Puede haber aumento de CPK
- **EMG** “patrón muscular”: Frecuentes, Baja amplitud, corta duración.
- **Biopsia músculo**: N, distrofia, inflamación y cambios estructurales

a.- Distrofia miotónica congénita de Steinert

- Hipotónicos desde el nacimiento o en forma precoz
- Miotonía clínica no presente en período neonatal
- Tono dinámico disminuido
- Debilidad predominio proximal, fascie miotónica, dificultad en la succión
- Artrogriposis presente
- Costillas delgadas (inicio prenatal de debilidad de Mm intercostales)
- **EMG:** Descargas miotónicas
- **Biopsia muscular:** Detención de la maduración
- Madre con clínica de miotonía
- **Dg ADN** Alteración 19q13



Figure 143.1.— Neonate with myotonic dystrophy. Generalized hypotonia with myopathic facies.



Figure 165.1.— Distal arthrogryposis in a neonate with congenital myotonic dystrophy.

b.- DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA

- **Elevación CPK**
- **Biopsia característica: necrosis muscular, regeneración y reemplazo por tejido adiposo y conectivo**
- **Predominio proximal**
- **Movimientos oculares conservados**
- **Progresiva**
- **Puede haber compromiso cerebral y cerebeloso**
 - **Fukuyama**
 - **Síndrome de Walker-Warburg**

c.- MIOSITIS

- Hipotonía predominio Cuello
- Dificultad para succión y alimentación
- CPK muy elevados
- **EMG:** Fibrilaciones, pequeños y cortos potenciales de acción
- **Biopsia:** Destrucción muscular e infiltración linfocitaria

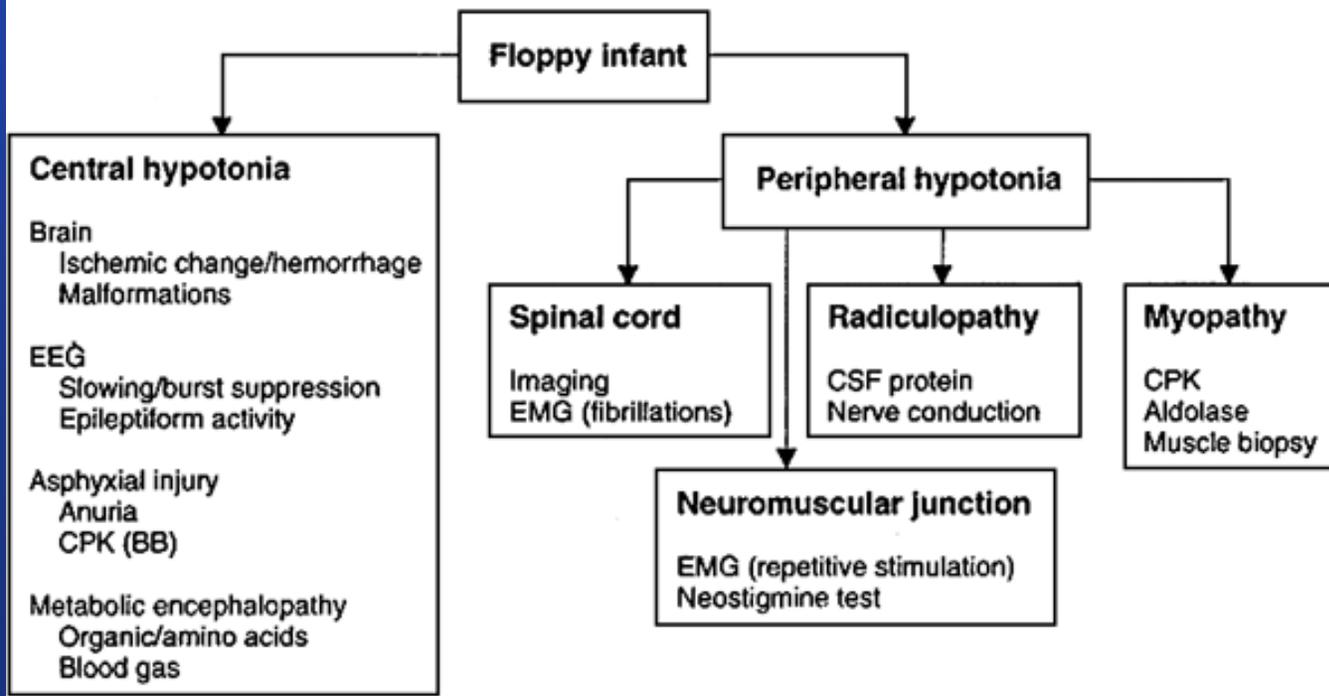
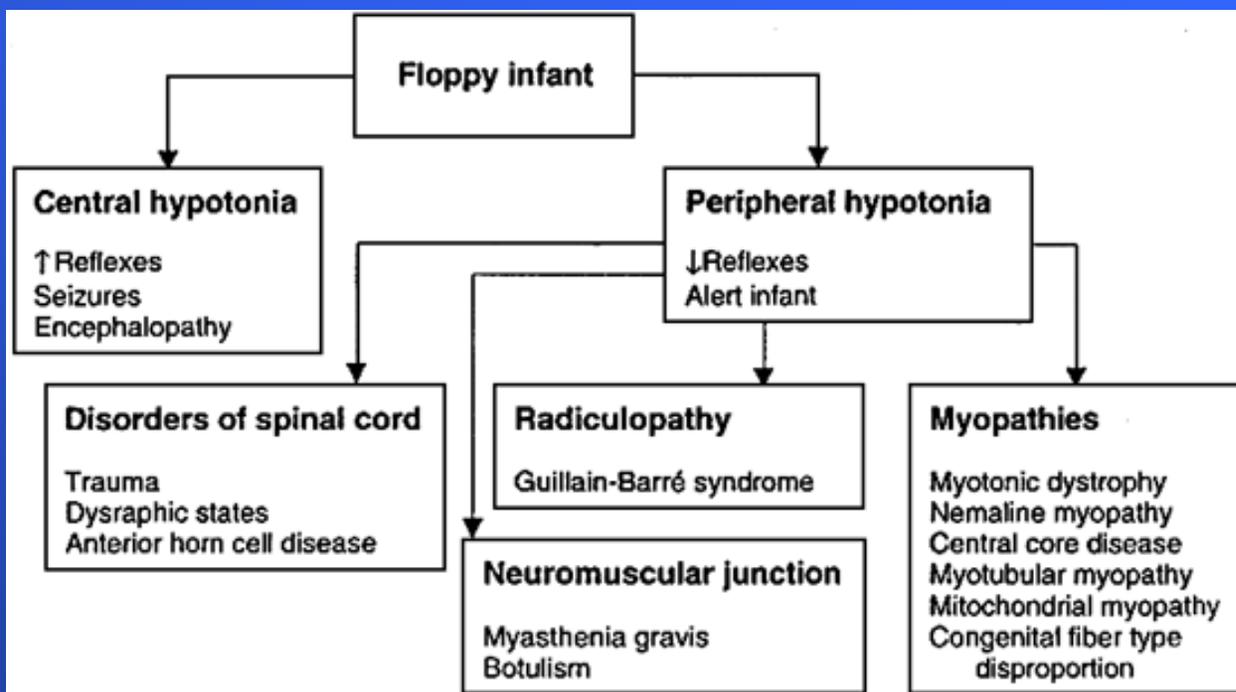
d.- MIOPATÍAS CONGÉNITAS “CON HALLAZGOS TÍPICOS AL MICROSCOPIO DE LUZ”

- Biopsia-Tinción
- EMG Normal o con leves alteraciones (potenciales pequeños y breves)
- CPK Normal
- Incluye:
 - Enfermedad con núcleo central: No se afecta la cara.
 - Miopatía nemalina: Anomalías esqueléticas (paladar con forma de arco, pectum carinatum o excavatum)
 - **Miopatía miotubular**: Ptosis, oftalmoplejia, debilidad facial, artrogriposis , compromiso respiratorio severo.
 - Desproporción congénita del tipo de fibras

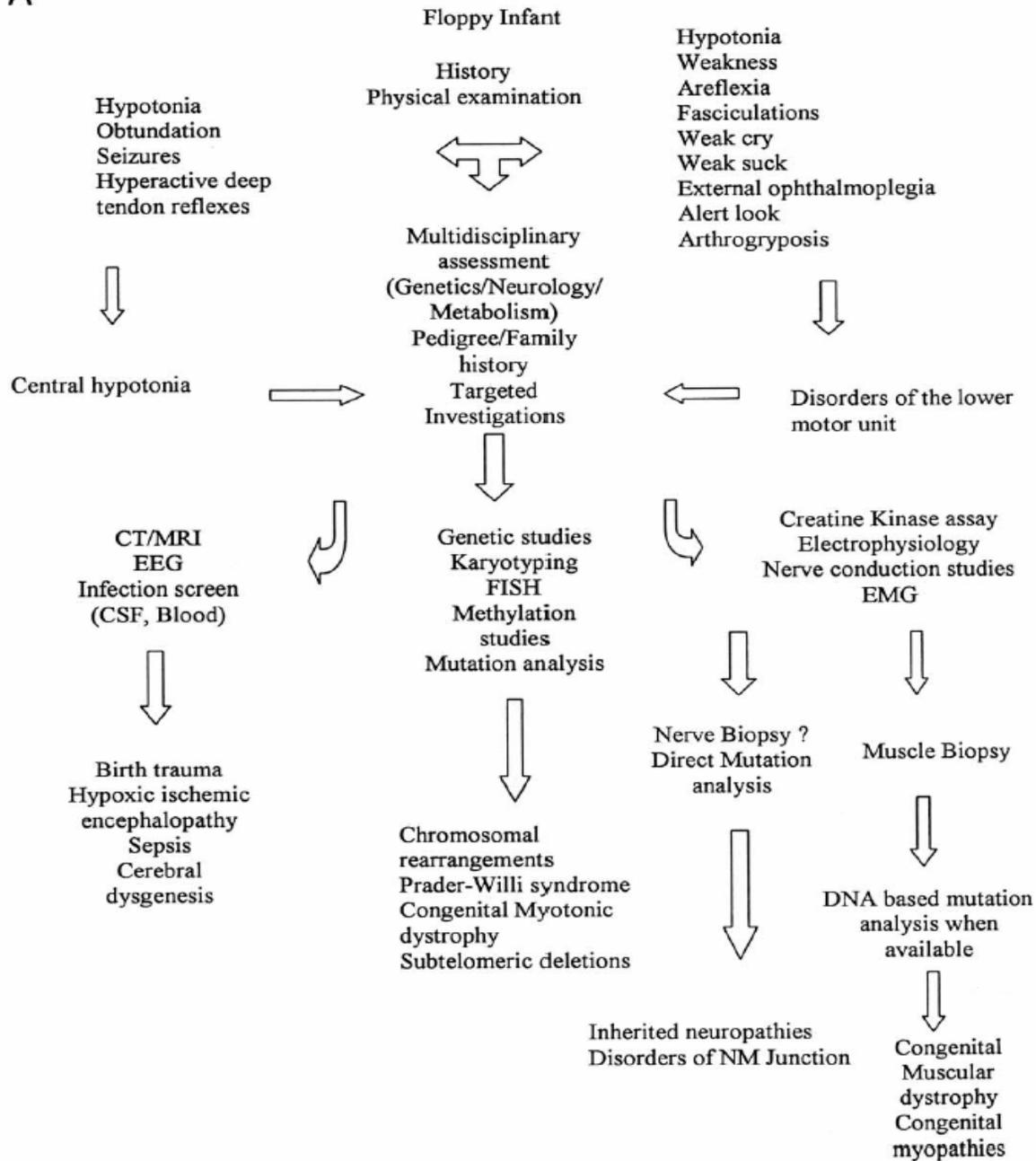
e.- MIOPATÍAS METABÓLICAS

- **Mitocondriales**
- **Anormalidades metabolismo de Glicógeno :**
 - **Biopsia muscular muestra vacuolas de Glicógeno**
- **Déficit de Carnitina**
 - **Forma sistémica (Carnitina plasmática disminuida)**
 - **Forma Muscular (diagnóstico por Biopsia)**
 - **Hipotonía, debilidad, hepatomegalia, encefalopatía.**

DIAGNOSTICO



A



FIN

