

# **Síndrome Hipotónico Periférico del Recién Nacido**

Dra. Marne Salazar Rivera  
Neuróloga pediátrica  
Noviembre 2021

# Síndrome hipotónico del lactante



- Cuadro clínico que se presenta fundamentalmente en el niño menor de un año, en especial durante los primeros seis meses de vida y cuyo síntoma cardinal y definitorio es la presencia de una disminución significativa del **tono muscular** (generalizado).
- La presentación clínica y el espectro de gravedad de este síndrome están dados por la asociación o no a la falta de fuerzas (**debilidad**).

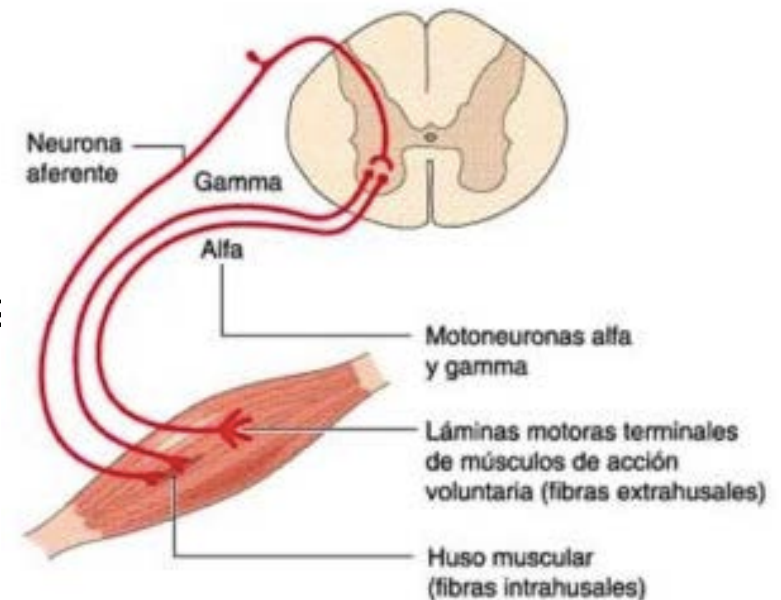
# Tono muscular



- Del griego *tonos* que significa tensión
- Un músculo sano, correctamente innervado y vascularizado y en ausencia de motilidad voluntaria se encuentra en un ligero grado de contracción que constituye un estado de semitensión particular denominado tono muscular, que es controlado por el sistema nervioso.
- Un músculo privado de sus nervios pierde su tono.
- El tono es esencialmente la actividad postural de la musculatura.
- El tono muscular permite:
  - Motilidad estática -> fijación articular
  - Contracción tónica de sostén

# Reflejo miotático

- Tono -> reflejo miotático
- Centro de regulación -> médula espinal
- Aferencias -> Elongación husos musculares activa neuronas sensitivas gruesas
- Eferencia -> alfa motoneurona
- Efecto -> Músculo.



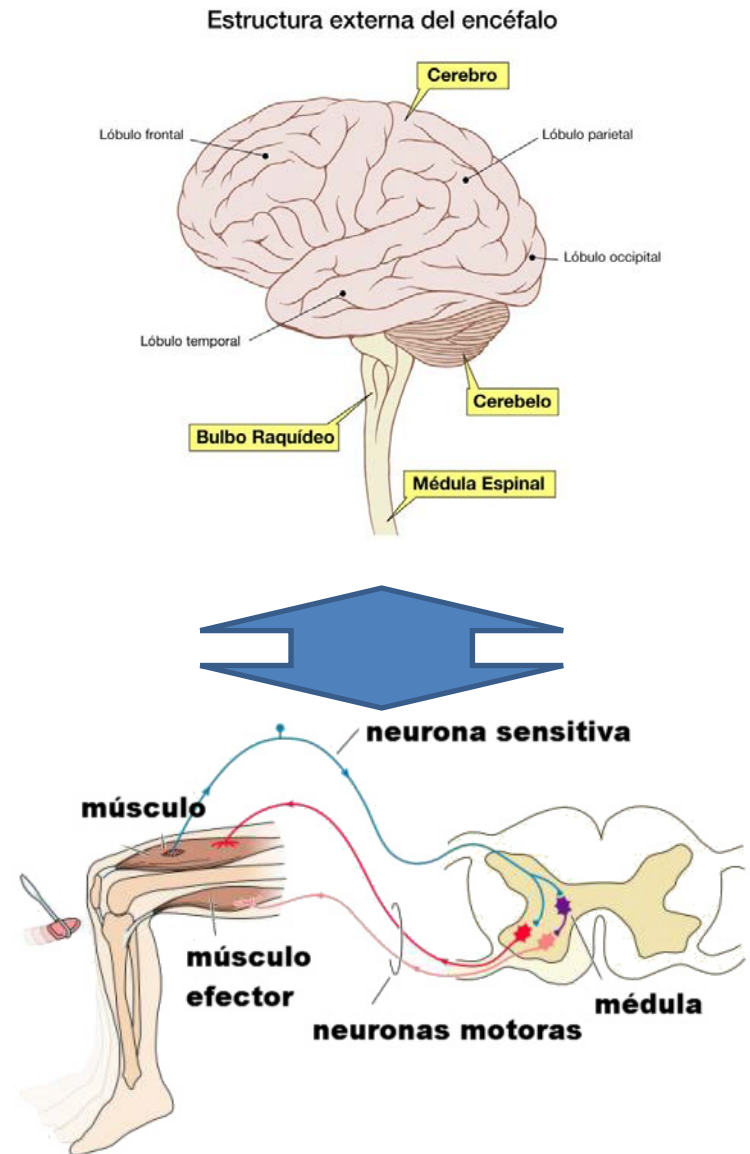
# Reguladores del tono

## Estructuras supraespinales:

- Corteza motora: facilitador del tono
- Ganglios de la base y nucleo rojo: inhibidores del tono somático.
- Cerebelo: poderoso facilitador del tono

## Estructuras espinales o unidad motora:

- Arco reflejo y estructuras relacionadas.
- Influenciado por inputs supraespinales e inputs cerebrales difusos (nivel de conciencia, ansiedad, etc.).



# Músculo estriado

## Organización celular

- Núcleos
- Sarcolema
- Sarcoplasma
- Retículo endoplásmico y Túbulo T
- Miofibrillas
- Sarcómero
- Miofilamentos
- Mitocondrias

## Propiedades

- Excitabilidad
- Contractibilidad
- Elasticidad
- Extensibilidad
- Plasticidad

# Miofibrillas

# Asociación entre miopatías y trastornos del tejido conetivo



# Tono muscular como signo clínico



- Grado de contracción de músculos que no participan de un movimiento.
- Resistencia del músculo al movimiento pasivo.
  - Tono fásico/apendicular
  - Tono postural/axial
- Se debe distinguir de:
  - **Fuerza muscular/debilidad**
  - **Paresia/plejia**
  - **Laxitud articular**

# Examen del tono

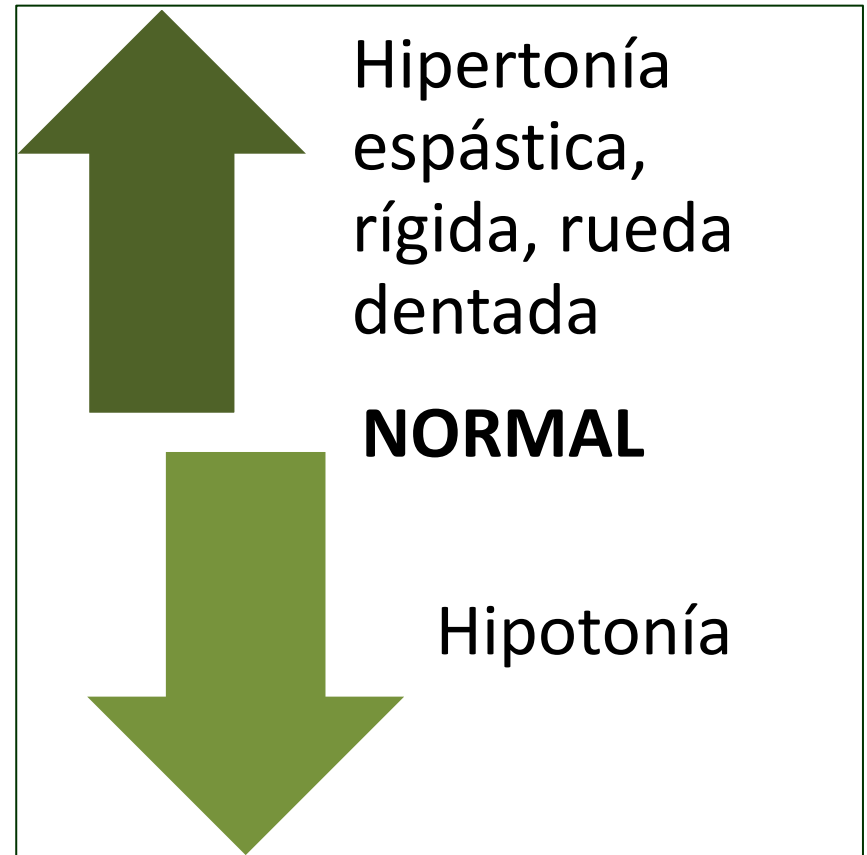


- Vigilia activa, tranquilo.
- Signos vitales normales.

Usar los sentidos:

- **Ver** postura, movimientos espontáneos, respuestas reflejas.
- **Escuchar** el llanto y la voz.
- **Sentir** la resistencia al movimiento, palpar la consistencia del musculo.

Medición del tono → subjetivo



# Examen del tono



# Examen del tono



# Síndrome hipotónico

## Clasificación



- Inicio: Congénito vs adquirido.
- Severidad: Leve, moderado o severo.
- Causa: Central, periférico o mixto.
- Aislado, síntoma principal o secundario.

# Clasificación



**CENTRAL**



**Compromiso de  
estructuras sobre  
motoneurona inferior**



Motoneurona superior  
•Haz corticoespinal

**PERIFERICO**



**Afectación de  
alguna de las  
estructuras de la  
unidad motora**



- Motoneurona inferior
- Nervio periférico
- Unión neuromuscular
- Musculo

**MIXTO**

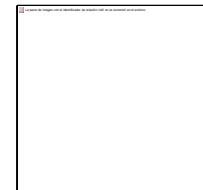


**Compromiso  
central y  
periférico  
simultaneo**



Ambas

# Epidemiología



- Cuadro de presentación frecuente en la práctica pediátrica.
- No existen cifras respecto a su real prevalencia e incidencia en la literatura nacional o internacional.
- Estudio PUC:
  - RN ingresados 2158 ➡ 5,2% (113) el motivo de ingreso, principal o secundario, correspondió a SHRN.
  - Del total de SHRN :
    - 83% correspondió a causas centrales: EHI 49% y genetopatía 15%.
    - 17% causas periféricas: hipermagnesemia 68% y miopatías 21%.

# Epidemiología



- Estudio español retrospectivo a 12 años.
- Determinar la frecuencia relativa de patologías neurológicas que pueden cursar con hipotonía neonatal y describir la evolución neurológica a los dos años de seguimiento.
- Revisión sistemática de RN hipotónicos sin causa identificable que ingresaron en la unidad neonatal del Hospital Sant Joan de Déu 1996-2008.
- Se identificaron 73 recién nacidos hipotónicos, de los cuales 21 (28,7%) cumplieron los criterios de inclusión.
- 81% ( $n = 17$ ) hipotonías centrales
- 19% ( $n = 4$ ) hipotonías periféricas.



# Etiología

- Es muy importante la definición etiológica.
- Principales etiologías origen en el sistema nervioso central.
- Causas periféricas han cobrado importancia por el aumento de la sobrevivencia de los RN y las nuevas terapias disponibles.

Importante reconocer:

- Causas agudas potencialmente graves.
- Causas que tienen tratamiento específico.
- Causas asociadas a un pronóstico degenerativo.

**Tabla 1. Aspectos relevantes a considerar en historia clínica de paciente hipotónico**

| Historia         | Características                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PRENATAL</b>  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Maternas:</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Infección materna (Rubéola, CMV, Herpes simple, entre otros)</li><li>• Exposición a teratógenos</li><li>• Patologías maternas previas (Diabetes mellitus, epilepsia, lupus, hiperlaxitud articular, miastenia, miotonía, entre otros)</li><li>• Antecedentes de abortos a repetición</li><li>• Edad avanzada materna (aneuploidía)</li><li>• Diabetes gestacional</li></ul> |
| <b>PERINATAL</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| <b>Parto:</b>    | <ul style="list-style-type: none"><li>• Presentación anómala</li><li>• Parto múltiple</li><li>• Trauma durante parto</li><li>• Infección materna al momento del parto</li><li>• Anestesia materna</li></ul>                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Neonatal:</b> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Hipoxia</li><li>• Alteraciones metabólicas (ej: acidosis, hiperamonemia, hipoglicemia, entre otros.)</li><li>• Alteración succión/deglución</li><li>• Necesidad de apoyo ventilatorio</li></ul>                                                                                                                                                                             |
| <b>FAMILIAR</b>  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|                  | <ul style="list-style-type: none"><li>• Antecedentes de patologías neuromusculares</li><li>• Edad paterna avanzada (aumento de mutaciones de novo)</li><li>• Consanguinidad</li><li>• Muertes de lactantes</li></ul>                                                                                                                                                                                                |

# Clínica: Central vs periférico

## Síndrome hipotónico Central

- Es el más frecuente.
- Asociado a retraso global del desarrollo.
- Otros:
- Síndrómico vs no síndrómico.

## Síndrome hipotónico periférico

- Menos frecuente.
- Asociado a retraso motor.
- Signos de inicio prenatal: polihidramnios, artrogriposis, mov. fetales disminuidos, costilla finas, luxación de caderas, escoliosis precoz.
- Miotonía en la madre.
- Miastenia gravis materna.
- Antecedentes familiares de ENM.





# Clínica: Central vs periférico

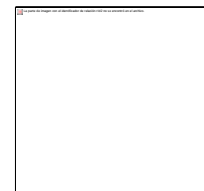
## Síndrome hipotónico Central

- Dismorfias
- Signos de encefalopatías (crisis, letargia)
- Reflejos arcaicos persistentes
- Hipertonía distal con hipotonía axial.
- Signos piramidales como Hiperreflexia, clonus o Babinski.
- Debilidad muscular escasa o ausente

## Síndrome hipotónico periférico

- Sin dismorfias (excepto osteoarticulares)
- Cognición/contacto normal.
- Reflejos arcaicos disminuidos.
- Hipotonía global.
- Reflejos osteotendíneos disminuidos o ausentes.
- Debilidad muscular acentuada, debilidad facial frecuente.
- Atrofia muscular.
- +/- Fasciculaciones.

← **MIXTO** →



# **Síndrome Hipotónico Periférico del Recién Nacido**

# **Síndrome Hipotónico Periférico del Recién Nacido**

- Debilidad significativa, simétrica.
- Debilidad cervical (cefaloparesia) siempre presente.
- Frecuentemente debilidad facial presente.
- ROT ausentes o muy disminuídos, reflejos arcaicos débiles.
- Frecuente asociación a alteraciones de la succión deglución y dificultad respiratoria.
- Asociada a Hiperlaxitud articular.
- Asocada a artrogriposis, luxación de caderas y escoliosis.

# Etiologías síndrome hipotónico periférico

- Motoneurona
- Nervio periférico
- Unión neuromuscular
- Músculo
- Adquiridas vs genéticas

## Causes of paralytic/neuromuscular hypotonia

### Spinal muscular atrophy

### Paralytic poliomyelitis

### Neuropathies

- Hereditary motor-sensory neuropathy
- Congenital hypomyelinating neuropathy
- Acute demyelinating polyneuropathy

### Neuromuscular junction problems

- Botulism
- Transient neonatal myasthenia
- Autoimmune myasthenia
- Congenital myasthenic syndromes

### Muscular disorders

- Congenital myopathies (nemaline rod myopathy, myotubular myopathies, central core disease, minicore disease, etc)
- Congenital muscular dystrophies (CMD) (Walker-Warburg, Fukuyama, muscle-eye-brain disease, merosin-positive CMD, etc)
- Congenital myasthenic syndromes
- Congenital myotonic dystrophy
- Metabolic myopathies (acid maltase deficiency, phosphorylase deficiency, mitochondrial myopathy)
- Endocrine myopathies (hypothyroidism)



# Etiologías síndrome hipotónico mixto

## Conditions where central and peripheral hypotonia may coexist

- Familial dysautonomia
- Hypoxic–ischaemic encephalopathy
- Infantile neuroaxonal degeneration
- Lipid storage diseases
- Lysosomal disorders
- Mitochondrial disorders
- Perinatal asphyxia secondary to motor unit disease

# Síndromes hipotónicos periféricos de presentación en el RN



- Músculo: distrofia miotónica congénita, distrofias musculares congénitas y miopatías estructurales.
- Unión neuromuscular: miastenia congénita.
- Nervio periférico: neuropatías hereditarias.
- Motoneurona: atrofia muscular espinal, síndrome de Moebioüs.
- Mixtos: mitocondriales.

# Distrofia miotónica congénita

- Principal causa de síndrome hipotónico periférico en el RN.
- De afectación multisistémica, causa genética por expansión tripletes CTG en Cr.19q 11-13.
- Transmisión materna casi exclusiva (A.D) madre con miotonía\*\*.
- Fenómeno de anticipación.

**Tabla V.** Hallazgos principales de 27 casos de DMN. (Hospital Luis Calvo Mackenna 1984-99, Santiago de Chile).

Prenatales

|                                 |    |     |
|---------------------------------|----|-----|
| Herencia materna                | 26 | 96% |
| Polihidroamnios                 | 17 | 62% |
| Movimientos fetales disminuidos | 15 | 56% |

Signos clínicos

|                                  |       |      |
|----------------------------------|-------|------|
| Hipotonía                        | 27    | 100% |
| Debilidad muscular               | 27    | 100% |
| Diplejía facial                  | 27    | 100% |
| Trastornos alimentarios          | 25    | 92%  |
| Trastornos respiratorios         | 23    | 86%  |
| Arreflexia                       | 20    | 75%  |
| Diafragma derecho elevado        | 20    | 75%  |
| Testículos no descendidos        | 12/19 |      |
| Macrocefalia                     | 15    | 56%  |
| Dilatación ventrículos laterales | 10    | 37%  |
| Mortalidad                       | 10    | 37%  |
| Artrogriposis                    | 8     | 30%  |

**Klein A.** Julio E <sup>(1)</sup>, Salazar M. <sup>(2)</sup>

1) Becados de Pediatría, Hospital Puerto Montt Dr. Eduardo Schutz Schroeder, Universidad San Sebastián.

[Klein.andrea@gmail.com](mailto:Klein.andrea@gmail.com)

2) Neuróloga Pediatría, Hospital Puerto Montt Dr. Eduardo Schutz Schroeder.

**Introducción:** La distrofia miotónica tipo 1 (DMM1) o Enfermedad de Steinert, es una enfermedad genética de afectación multisistémica, autosómica dominante, habitualmente de transmisión materna, asociada al incremento del número de repeticiones del trinucleótido citosina, timina, guanina (CTG) en el gen DMPK en el brazo corto del cromosoma 19. La presentación neonatal es la forma clínica más grave y se caracteriza por hipotonía global, debilidad muscular, insuficiencia respiratoria al nacer, fascie miopática, artrogriposis y criptorquidea. Su letalidad fluctúa entre 30-50%. La clínica sumado a la presencia de miotonía en la madre ayudan a plantear el diagnóstico que debe ser confirmado genéticamente.



Figura 2. Dobleja facial, ojos cerrados, ojos entrecerrados, flaccidez global, boca en forma de cascabel.



Figura 1. Hipotonía, dolicocefalia, antélix auricular prominente, microrretrognatia.

AvilaFierro, Jorge Arturo, & Hernández Avila, Daniel Alejandro. (2009). Síndrome de Steinert neonatal: distrofia miotónica tipo 1 congénita. Archivos de Pediatría del Uruguay, 80(1), 33-36.

**Caso clínico:** RNPT de 33 semanas PEG, sexo femenino, madre de 29 años G3P1A1, embarazo controlado que evolucionó con polihidramnios severo. Madre con antecedente de discapacidad intelectual moderada y patología muscular que impresiona como distrofia miotónica de Steinert e hijo de 4 años que también podría ser portador de esta patología.

Nace por parto vaginal, deprimida con Apgar 1-3-5, requiriendo reanimación cardiopulmonar. Al examen físico se observa hipotonía generalizada, debilidad muscular, fascie miopática y artrogriposis de tobillos. Se realizó ecografía cerebral que mostró hiperecogenicidad de predominio posterior, sin otra alteración.

Se plantea el diagnóstico de Distrofia Miotónica Congénita. El estudio de gen DMPK mostró más de 50 repeticiones, confirmando el diagnóstico. Durante su estadía en la unidad evoluciona grave, requiriendo ventilación mecánica invasiva permanente. Evoluciona con neumonía asociada a ventilación mecánica. No logra tolerar alimentación por vía enteral (retención gástrica el íleo adinámico) por lo que requiere alimentación parenteral. Además presentó foramen oval y ductus arterioso permeable mediano.

En vista de la gravedad de la paciente y pronóstico ominoso, se decide presentar a Comité de Ética, decidiéndose limitar el esfuerzo terapéutico. Fallece a los 47 días de vida por insuficiencia respiratoria.

**Conclusiones:** La DMM1 congénita es una patología infrecuente, siendo parte de los diagnósticos diferenciales del Síndrome Hipotónico neonatal grave. Es importante un diagnóstico oportuno y por las complicaciones asociadas. Es importante tener presente los antecedentes maternos y proponer asesoramiento genético a la familia.

# Miopatías congénitas estructurales

- Son un grupo heterogéneo de enfermedades musculares que se caracterizan por la presencia de hallazgos específicos en la biopsia muscular.
- Producidas por alteraciones estructurales en proteínas del músculo que impiden una normal contracción.
- Frecuentemente hereditarias y genéticamente heterogeneas, estudio genético ha cobrado importancia pero no es el gold estándar del diagnóstico.
- En general solo afectación de musculo estriado; puede o no afectarse musculo cardiaco, musculo liso y otras estructuras.
- Algunas asociadas a HIPERTERMIA MALIGNA.
- **Caracterizadas por:**
  - Estar presentes desde el nacimiento o en el primer año de vida
  - Hipotonía
  - Debilidad de aparición temprana
  - Retraso de hitos motores
  - Formas variables de presentación

# Miopatías congénitas estructurales

- Hipotonía y debilidad: Compromiso de músculos faciales y extraoculares, ptosis palpebral.
- Atrofia y ROT disminuidos o ausentes
- Alteración en la succión y llanto débil
- Artrogriposis y deformidades esqueléticas
- Trastornos respiratorios graves
- Dismorfias: aspecto marfanoide, paladar ojival
- Hipertermia maligna (en algunas)
- Retraso en el desarrollo motor
- Escasa progresión clínica
- Desarrollo cognitivo normal

**Tabla I.** Miopatías congénitas y genes asociados (modificado de [4]).

|                        |                     | Herencia                                           | Gen             | Proteína                | Histología                                                                                                    |
|------------------------|---------------------|----------------------------------------------------|-----------------|-------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Miopatía nemalínica    |                     | <i>De novo</i> /dominante autosómica recesiva rara | <i>ACTA 1</i>   | $\alpha$ -actina        | <i>Rod</i> sarcoplasma<br><i>Rod</i> intranuclear<br><i>Caps</i><br>DCTF<br>Cuerpos cebra<br><i>Core-rods</i> |
|                        |                     | Autosómica recesiva                                | <i>NEB</i>      | Nebulina                | <i>Rod</i> sarcoplasma <i>core</i> y <i>rods</i>                                                              |
|                        |                     | Autosómica recesiva o dominante                    | <i>TPM3</i>     | Tropomiosina 3          | <i>Rod</i> sarcoplasma DCTF                                                                                   |
|                        |                     | Autosómica dominante                               | <i>TPM2</i>     | $\beta$ -tropomiosina 2 | <i>Rod</i> sarcoplasma <i>caps</i>                                                                            |
|                        |                     | Autosómica recesiva                                | <i>TNNT1</i>    | Troponina lenta         | <i>Rod</i> sarcoplasma                                                                                        |
|                        |                     | Autosómica recesiva                                | <i>CFL2</i>     | Cofilina 2              | <i>Core</i> y <i>rod</i>                                                                                      |
|                        |                     | Autosómica dominante                               | <i>KBTBP 13</i> | Familia BTB/Kelch       | <i>Core</i> y <i>rod</i>                                                                                      |
| Miopatía con cores     | <i>Central core</i> | Autosómica dominante                               | <i>RYR1</i>     | Receptor de rianodina 1 | <i>Central core</i> núcleos centrales                                                                         |
|                        |                     | Autosómica recesiva                                | <i>RYR1</i>     | Receptor de rianodina 1 | <i>Central core</i> núcleos centrales                                                                         |
|                        | <i>Minicore</i>     | Autosómica recesiva                                | <i>SEPN1</i>    | Selenoproteína N1       | <i>Multiminicores</i>                                                                                         |
|                        |                     | Autosómica recesiva                                | <i>RYR1</i>     | Receptor de rianodina   | <i>Multiminicores</i>                                                                                         |
| Miopatía centronuclear |                     | Recesiva ligada X                                  | <i>MTM1</i>     | Miotubularina           | Núcleos centrales                                                                                             |
|                        |                     | Autosómica dominante                               | <i>DNM2</i>     | Dinamina 2              | Núcleos centrales                                                                                             |
|                        |                     | Autosómica recesiva                                | <i>BIN1</i>     | Anfifisina              | Núcleos centrales                                                                                             |
|                        |                     | Autosómica recesiva                                | <i>RYR1</i>     | Receptor de rianodina 1 | Núcleos centrales                                                                                             |



# Caso Miopatía congénita grave por mutación heterocigota ACTA1

## Syndromatic diagnoses:

- Severe peripheral hypotonia
- Fetal akinesia syndrome
- Myopathic syndrome
- Mild ischemic hypoxic encephalopathy
- Chronic respiratory insufficiency
- Swallowing disorder
- Antecedent of preterm infant of 36 weeks big for gestational age
- Congenital macrocephaly
- Atelectasis upper right lobe resolved
- Pneumonia associated with mechanical ventilation resolved

## Etiological diagnosis:

- Severe congenital myopathy
- Point mutations of uncertain significance in ACTA 1 and CHRNE genes

# Biopsia muscular

- With this background, Calvo Mackenna Hospital received the patient to do a muscle biopsy study, the result of this study were compatible with a severe myopathy, without nemaline bodies (Dr. Ricardo Erazo-Torricelli).



# Distrofias musculares congénitas (DMC)

- Desórdenes musculares en los cuales la biopsia muscular es compatible con la presencia patrón degeneración/regeneración con reemplazo por fibrosis y tejido adiposo (distrófico).
  - Patrón de debilidad y distrofia está presente desde el nacimiento o los 1º meses de la vida .
  - Junto a miopatías congénitas constituyen los 2 grupos más importantes de enfermedad de músculo de inicio temprano.
  - De origen genético, se produce por alteraciones en proteínas de la unión distrofina/glicoproteína y matriz extracelular.
  - Distrofia en este grupo tiende a mantenerse constante pero complicaciones se agravan con el tiempo.
- 
- Con y sin compromiso central.
  - Sospechar: contracturas, CK aumentada, hiperlaxitud +, compromiso central.

# Cuando pensar en una DMC

## **Presentación temprana (lo más frecuente)**

- ❖ Hipotonía y debilidad de inicio temprano
- ❖ Contracturas congénitas
- ❖ Dislocación congénita de la cadera
- ❖ Hiperlaxitud
- ❖ Malformaciones asociadas (Macro/microcefalia; anomalías de los ojos y paladar)

## **Presentación durante infancia**

- ❖ Debilidad
- ❖ Atrofia, hipertrofia
- ❖ Contractura
- ❖ Espina rígida
- ❖ Hiperlaxitud
- ❖ Compromiso de SNC y SNP (RM, epilepsia, neuropatía periférica)
- ❖ Falla respiratoria inexplicada
- ❖ Compromiso cardíaco \*

# Miopatías metabólicas

- Compromiso multisistémico.
- Frecuentemente: CK aumentada, ácido láctico aumentado, alteración de perfil de aminoácidos y acil carnitinas.
- Metabolismo de carbohidratos
  - Enfermedad de Pompe
- Metabolismo Ácidos grasos:
  - Deficiencia de carnitina
- Metabolismo mitocondrial (cadena respiratoria)
  - miopatías mitocondriales

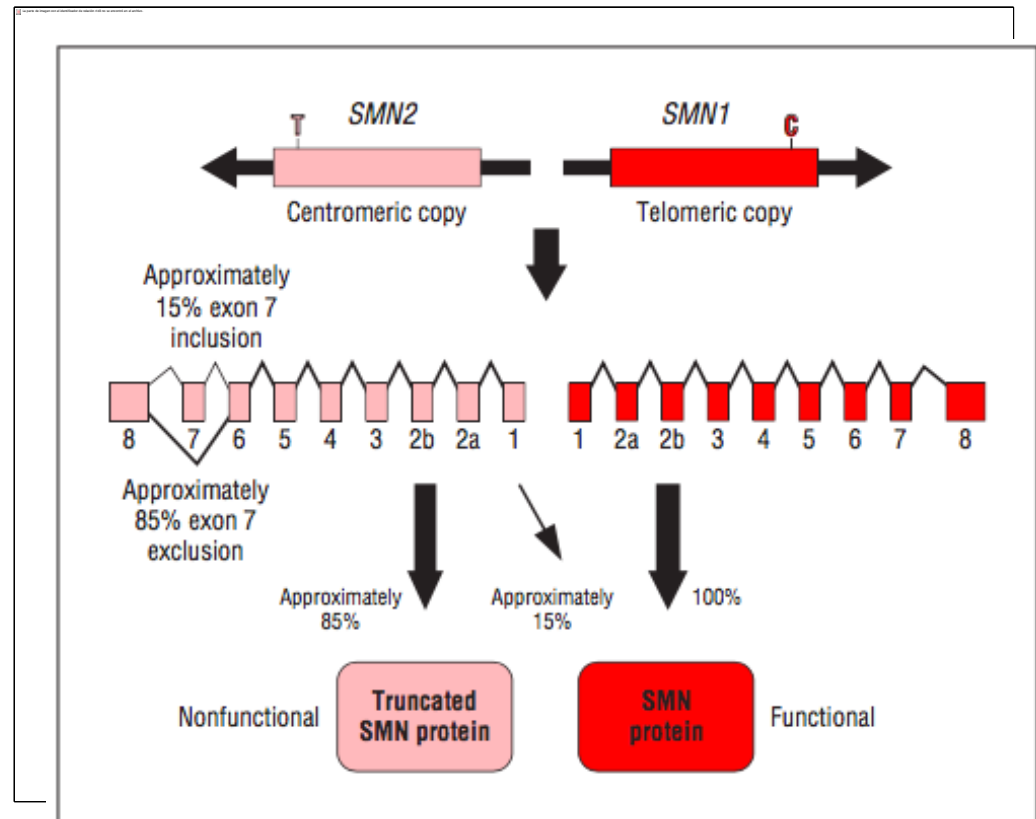
# Enfermedad de Pompe



- Forma severa infantil de la Glicogenosis tipo 2
- Déficit de maltasa ácida, acúmulo de glicógeno en músculo estriado y cardíaco, motoneuronas, hígado.
- Se presenta desde los 2 meses con:
  - Hipotonía
  - Debilidad muscular severa
  - Arreflexia y fasciculaciones linguales
  - Macroglosia
  - Miocardiopatía (cardiomegalia)
  - Visceromegalia
- **Tratamiento de sustitución enzimática disponible.**

# Atrofia muscular espinal

- Causa + frecuente de hipotonía periférica en lactante. Incidencia 1: 8000 RN
- 95% de los casos: herencia autosómico recesiva: Deleción de exones 7 o 7-8 del gen SMN1 cromosoma 5q11.1 – 13.3)
- 2%: casos de novo.
- Diagnóstico: genético.



Kolb B. Spinal muscular atrophy. A timely review. Arch Neurol 2011. [www.archneurol.com](http://www.archneurol.com)

Viollet L. Spinal muscular atrophies. Handbook of clinical neurology 2013, Vol 113, Part



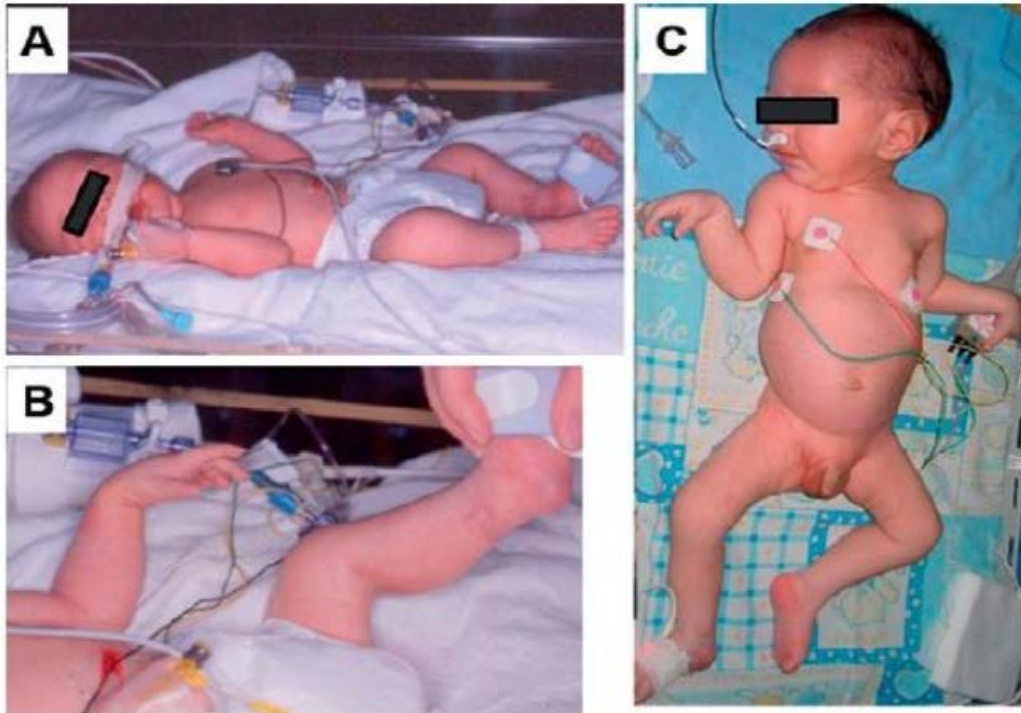
# Atrofia muscular espina



| Type | Age of onset    | Best motor function  | Life expectancy with a natural course of disease | Clinical features                                                                                                               | SMN2 copy numbers |
|------|-----------------|----------------------|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|
| 0    | Neonatal (<1%)  | Never sits           | < 6 mo                                           | Severe neonatal hypotonia, severe muscle weakness, early respiratory failure, facial diplegia                                   | 1                 |
| 1    | 1–6 mo (50–60%) | Never sits           | < 2 y                                            | Muscle weakness, floppy infant, weak cough, difficulties in swallowing, areflexia, tongue fasciculations, paradoxical breathing | 2,3               |
| 2    | 7–18 mo (30%)   | Sits but never walks | > 2 y                                            | Delay in motor development, muscle weakness, fine tremor in upper extremities, weak cough, scoliosis, joint contractions        | 2,3,4             |
| 3    | >18 mo (10%)    | Walks                | Adulthood                                        | Variable muscle weakness, scoliosis, joint contractions, loss of the ability to walk                                            | 3,4               |
| 4    | 10–30 y (1%)    | Walks                | Adulthood                                        | Variable but mild muscle weakness                                                                                               | 4,5               |

Abbreviations: SMA, spinal muscular atrophy; SMN2, survival motor neuron 2.

# Atrofia muscular espinal tipo 1

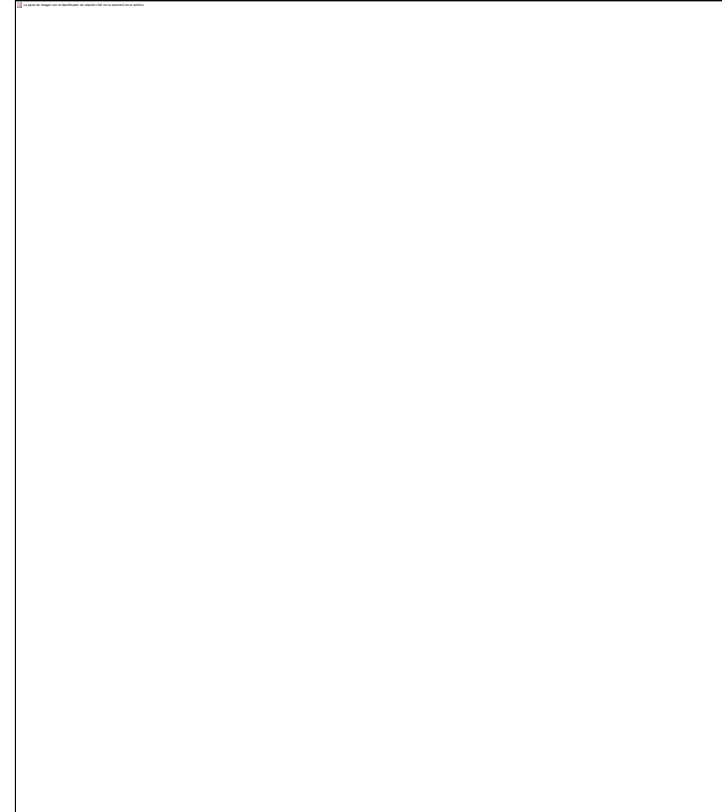


**Fig. 145.1.** (A, B) SMA type I with antenatal onset (SMA0): contractures at birth, total immobility, respiratory assistance needed. (C) SMA type I: typical presentation.

Viollet L. Spinal muscular atrophies. Handbook of clinical neurology 2013, Vol 113, Part

# Secuencia de Moebioüs

- Diplejia facial congénita: núcleos VII
- Asociada parálisis VI pares (III, IX-XII)
- Hipotonía y alt. Esqueléticas (50%)
- Generalmente 2° a embriopatía vascular (Misoprostol)
- 10% asociada a hipoplasia/agenesia pectorales (Poland)
- Espectro Moebius hereditario es muy infrecuente.



# Síndromes miasténicos congénitos

- Grupo heterogéneo de enfermedades
- Herencia genética principalmente AR
- Incidencia baja; aprox 1:500 mil (Europa)
- **Disfunción de la transmisión neuromuscular**
- Debilidad y fatigabilidad de inicio en la niñez
- Alteración genética → déficit congénito en proteínas: SMC **presinápticos, sinápticos y postsinápticos**
  - NO autoinmune (distinto a miastenia gravis)
  - Madres no miasténicas (DD con m. neonatal)

# Síndromes miasténicos congénitos

- Frecuente consanguinidad
- Hermanos afectados en 25% (AR)
- Inicio **en período RN o antes de los 2 años (90%)**: debilidad, hipotonía, disfagia, alt. Respiratorias, estridor, artrogriposis, etc.
- **Debilidad fatigable**
- Compromiso frecuente de mm **ocular, bulbar y de extremidades**
- Test de Ac (anti-AChR, MuSK, canales Ca P/Q) **negativos**
- **EMG**: resp decremental a 2-3Hz, o bien jitter/bloqueo en EMG de fibra única (común a otros trastornos de la UNM)

## SHORT REPORT

# COG1-congenital disorders of glycosylation: Milder presentation and review

Marne Salazar<sup>1</sup> | Noriko Miyake<sup>2</sup> | Sebastián Silva<sup>1,3</sup> | Benjamín Solar<sup>1</sup> |  
Gabriela M. Papazoglu<sup>4</sup> | Carla G. Asteggiano<sup>4,5</sup> | Naomichi Matsumoto<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Child Neurology Service, Hospital de Puerto Montt, Puerto Montt, Chile

<sup>2</sup>Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, Yokohama City University, Yokohama, Japan

<sup>3</sup>Escuela de Medicina, Universidad San Sebastián, Puerto Montt, Chile

<sup>4</sup>Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICET)—Centro de Estudio de las Metabolopatías Congénitas (CEMECO-UNC), Hospital de Niños de la Santísima Trinidad, Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

<sup>5</sup>Facultad de Ciencias de la Salud, Medicina, Universidad Católica de Córdoba, Córdoba, Argentina

## Correspondence

Noriko Miyake and Naomichi Matsumoto,  
Department of Human Genetics, Yokohama  
City University Graduate School of Medicine,  
Yokohama 236-0004, Japan.  
Email: nmiyake@yokohama-cu.ac.jp; naomat@  
yokohama-cu.ac.jp

## Funding information

Catholic University of Córdoba 2017-2020;  
CONICET PIP 2017-2021; intramural grants  
for Neurological and Psychiatric Disorders of  
NCNP from Japanese Ministry of Health,  
Labour and Welfare, Grant/Award Numbers:  
30-6, 30-7; Japan Agency for Medical  
Research and Development, Grant/Award  
Numbers: JP20dm0107090, JP20ek0109301,  
JP20ek0109348, JP20ek0109486; Japan  
Society for the Promotion of Science, Grant/  
Award Numbers: JP17H01539, JP19H03621;  
MinCyT FONCYT PID Clinico 2019-228-APN-  
DANPCYT#ANPCYT; the Takeda Science  
Foundation

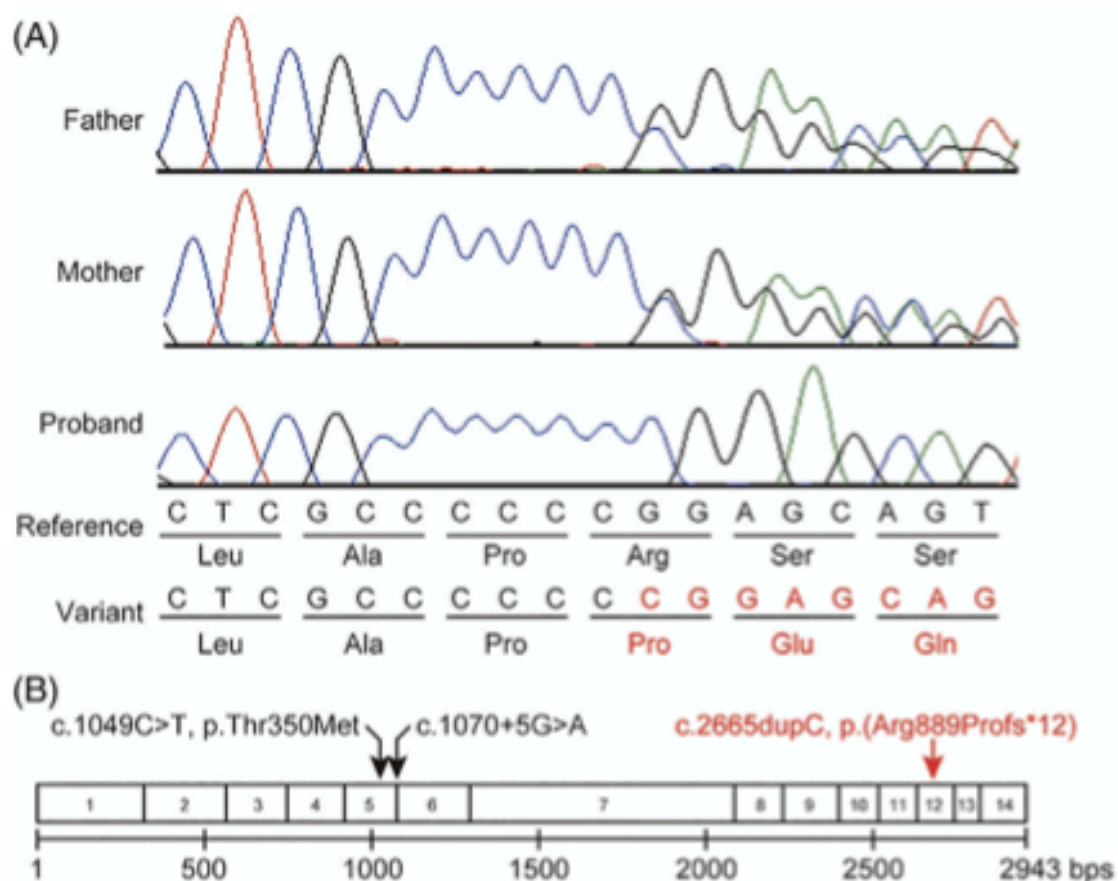
## Abstract

Congenital disorders of glycosylation (CDG) are a heterogeneous group of genetic defects in glycoprotein and glycolipid glycan synthesis and attachment. A CDG subgroup are defects in the conserved oligomeric Golgi complex encoded by eight genes, COG1–COG8. Pathogenic variants in all genes except the COG3 gene have been reported. COG1-CDG has been reported in five patients. We report a male with neonatal seizures, dysmorphism, hepatitis and a type 2 serum transferrin isoelectrofocusing. Exome sequencing identified a homozygous COG1 variant (NM\_018714.3: c.2665dup: p.[Arg889Profs\*12]), which has been reported previously in one patient. We review the reported patients.

## KEYWORDS

autosomal recessive inheritance, cardinal features, COG1, congenital disorders of glycosylation, serum transferrin isoelectric focusing

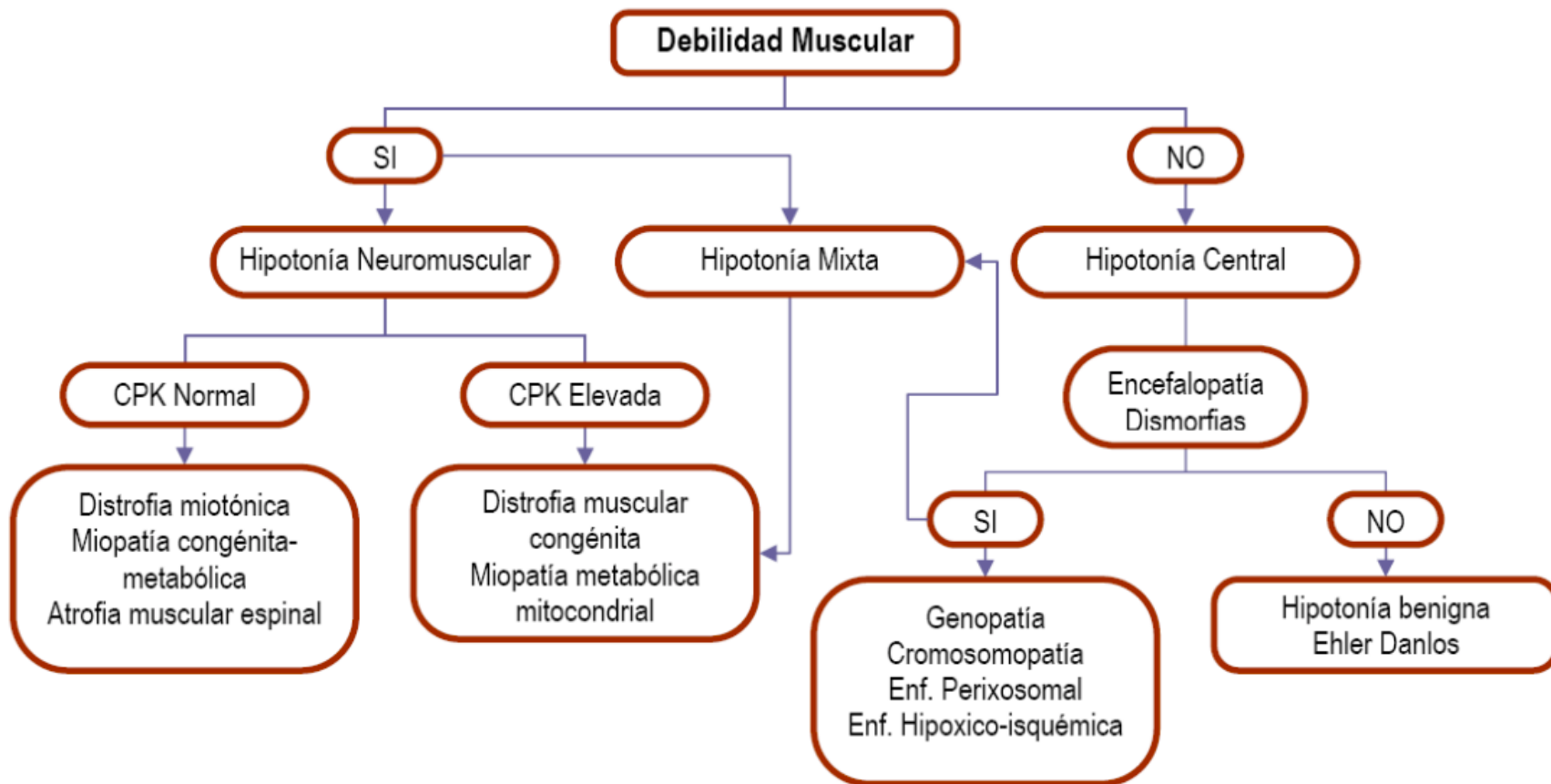
**FIGURE 2** Genetic analysis of our patient's family. (A) Electropherograms of a homozygous COG1 variant in the proband and heterozygous in his parents. (B) Open reading frame of COG1 (NM\_018714.3) showing the positions of the COG1 variants reported in patients. The variant in our patient is colored in red, the other reported variants are in black [Colour figure can be viewed at [wileyonlinelibrary.com](http://wileyonlinelibrary.com)]



# Enfrentamiento hipotonía

- Diferenciar central de periférica:  
DEBILIDAD.
- Buscar afectación multisistémica en sospecha de mixtas.
- Exámenes que en general prestan utilidad: CK, EMG/VCN, biopsia muscular, neuroimágenes, estudios genéticos y algunos metabólicos.





# SÍNDROME HIPOTÓNICO DEL LACTANTE

Dra. Marne Salazar Rivera  
Neuróloga pediátrica  
Agosto 2021