



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O. D.

**Análisis molecular de pacientes con
hipotonía central neonatal.**

TESIS DE POSGRADO

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA**

**PRESENTA:
DRA. ZACIL-HA VILCHIS ZAPATA**

**TUTOR DE TESIS:
DRA. GLORIA EUGENIA QUEIPO GARCÍA**



**HOSPITAL
GENERAL
de MÉXICO**

MÉXICO DF

2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**Análisis molecular de pacientes con
hipotonía central neonatal.**

**TESIS
QUE PRESENTA LA
DRA. ZACIL-HA VILCHIS ZAPATA**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN GENÉTICA MÉDICA**

DR. SERGIO ALBERTO CUEVAS COVARRUBIAS
JEFE DE SERVICIO DE GENÉTICA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

DRA. GLORIA EUGENIA QUEIPO GARCÍA
TUTOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE GENÉTICA
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO

AGRADECIMIENTOS

¿Que tan importantes son las palabras? Una palabra impregnada de afecto puede cambiar significativamente el rumbo de una persona, palabras bien dichas edifican, construyen, suman y multiplican. Mal dichas restan, dividen y destruyen.

Quiero agradecer a la Dra. Gloria Queipo por enseñarme, impulsarme y apoyarme a través de sus palabras. Trabajar con usted ha sido una maravillosa experiencia.

A mis padres por ser las personas más importantes en mi vida. Gracias por dejarme perseguir mis sueños y apoyarme incondicionalmente, los amo.

A mis profesores y a mis compañeros de residencia por hacerme reír todos los días.

INDICE

I. RESUMEN.....	5
II. ABSTRACT.....	6
III. ANTECEDENTES	
1. NEUROANATOMIA FISIOLÓGICA DEL TONO MUSCULAR.....	7
2. CLASIFICACION DE LA HIPOTONIA	
2.1 HIPOTONÍA DE ORIGEN CENTRAL.....	12
2.2. HIPOTONÍA DE ORIGEN PERIFERICO.....	13
2.3. HIPOTONÍA MIXTA.....	14
3. EVALUACION DEL PACIENTE CON HIPOTONÍA	
3.1 IMPORTANCIA DE LA HISTORIA CLINICA.....	14
3.2. MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA HIPOTONÍA.....	15
4. ORIGEN GENETICO DE LA HIPOTONÍA	
4.1 INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LAS ALTERACIONES	
GENETICAS COMO CAUSA DE HIPOTONÍA.....	18
4.2. CAUSAS GENETICAS MAS FRECUENTES DE LA HIPOTONÍA....	19
5. ANALISIS DE LAS PRINCIPALES ENFERMEDADES ASOCIADAS A	
HIPOTONÍA CENTRAL NEONATAL.....	20
6. UTILIDAD DE LOS ESTUDIOS DE GABINETE EN EL DIAGNOSTICO DE	
HIPOTONÍA CENTRAL NEONATAL.....	26
7. ALGORITMOS PROPUESTOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA HIPOTONÍA	
CENTRAL NEONATAL.....	28
IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	30
V. JUSTIFICACION.....	31
VI. OBJETIVOS.....	32
VII. MATERIAL Y METODOS.....	33
VIII. RESULTADOS.....	39
IX. DISCUSION Y CONCLUSIONES.....	45
X.BIBLIOGRAFIA.....	49
XI. ANEXOS.....	53

I. RESUMEN

La hipotonía central neonatal es la pérdida del movimiento espontáneo, con o sin debilidad muscular e hipotonía generalizada durante el periodo neonatal. Esta condición, puede ser originada por varias condiciones patológicas que afectan al sistema nervioso central o defectos estructurales en la unidad neuronal motora periférica. La hipotonía central afecta al sistema nervioso central, incluyendo a la médula espinal, y entre los casos más comunes se encuentran las causas orgánicas. Como parte del protocolo de diagnóstico del lactante hipotónico, es importante descartar las causas genéticas o sindrómicas. Algunos estudios han propuesto que casi el 40% de los casos de hipotonía central neonatal se deben al Síndrome de Prader-Willi, la causa sindrómica más frecuente de obesidad, sin embargo en los niños menores de 2 años, el diagnóstico es particularmente difícil. Es evidente que el diagnóstico oportuno del Síndrome de Prader-Willi o cualquier otra entidad genética, es crucial para evitar las complicaciones y disminuir las comorbilidades que disminuyen la expectativa de vida en estos pacientes. Sin embargo, muchos otros síndromes presentan hipotonía neonatal como único dato durante los primeros meses de vida. En vista de lo anterior, el abordaje genético del niño hipotónico es primordial durante la intervención clínica inicial.

En este estudio, se presenta el abordaje oportuno de 30 pacientes pediátricos con hipotonía central como dato clínico mayor referidos por las clínicas de Pediatría, Neurología pediátrica o neonatología del Hospital General de México, el Hospital Infantil de México Federico Gómez y el Instituto Nacional de Perinatología.

De acuerdo con los resultados, la conjunción de la evaluación genética clínica y el estudio molecular de los pacientes con hipotonía central neonatal como rasgo mayor, se logró detectar que un 70% de ellos tenían una causa trastorno genético de fondo. Con lo anterior, concluimos que la evaluación genética es crucial en el abordaje de los bebés con hipotonía central, proponiendo la realización de una evaluación clínica por un genetista profesional y análisis molecular a todos los pacientes con estas características.

Palabras clave:

Hipotonía neonatal, diagnóstico molecular, Prader Willi

II. ABSTRACT

Neonatal central hypotonia is the lack of spontaneous movement, with or without muscular weakness, and generalized hypotonia during the neonatal period. This condition can be caused by a number of different pathological processes in the brain or defects to any structure in the motor unit. Central hypotonia affects the central nervous system, including the spine, and among its most frequent causes is systemic illness. As part of the central approach to the hypotonic baby, it is important to eliminate syndromic and genetic causes. Some reports have been proposed that 40% of the central hypotonic neonates had Prader Willi the most common genetic cause of obesity however, in children under 2 years of age the diagnosis is especially difficult. It is clear that early diagnosis of PWS or any other genetic entity is crucial to avoid complications and decrease morbidity and life expectancy. Nevertheless, other genetic syndromes have central hypotonia as main clinical manifestation during infancy. So, genetic approach is mandatory during the initial clinical intervention. We present the genetic approach in 30 consecutive pediatric patients with central hypotonia as a major symptom, referred by the neuro-pediatrician. According with the clinical genetic evaluation and presumptive clinical diagnosis, molecular analysis was performed detecting that 70% of the cases had a genetic disorder. We conclude that genetic evaluation is crucial in the central hypotonic clinical approach, proposing that all the central idiopathic hypotonic babies should be evaluated by a clinical genetic professional.

Keywords: Neonatal hypotonia, molecular diagnosis, Prader-Willy syndrome

III. ANTECEDENTES

Desde sus primeras asociaciones clínicas¹, la hipotonía en el recién nacido o infante de causa desconocida, ha presentado modificaciones en el protocolo de su diagnóstico y el manejo posterior a lo largo del tiempo. El término “Hipotonía”, es en general utilizado para denotar la disminución del tono en las extremidades, el tronco o los músculos cráneo-faciales, y ésta puede ser detectada al nacimiento o durante la infancia temprana.² La incidencia de la hipotonía es difícil de determinar, ya que puede estar presente como síntoma cardinal o principal, y también puede ser uno del conjunto de signos y síntomas de un número importante de enfermedades propias de este grupo etáreo, siendo en este caso un signo clínico relativamente frecuente.

La presencia de hipotonía *per se*, ya sea como signo principal o secundario, no tiene mayor relevancia en la evolución de la enfermedad causante de ella y su severidad; su importancia radica en la potencial asociación a falta de fuerza. Establecer el diagnóstico es esencial para el pronóstico, el manejo y las estrategias de tratamiento de la patología de fondo que condiciona la alteración motora; de igual manera es crucial en el asesoramiento genético y el riesgo de recurrencia de esta condición en la familia.³

1. NEUROANATOMIA FISIOLÓGICA DEL TONO MUSCULAR

El tono muscular se describe usualmente como la resistencia de una extremidad al movimiento pasivo (Foster 1892), donde la resistencia surge de la interacción de fuerzas pasivas e involuntarias, a un estado activo⁴

Una definición más completa define al tono muscular como el estado de tensión permanente del músculo voluntario que está determinado por un mecanismo reflejo cuya misión es adaptar el músculo a la posición espacial (luchar contra la gravedad) y que debe permitir la movilización pasiva de cualquier extremidad. Siempre está presente y desaparece con la muerte o en lesiones completas de un nervio periférico que inerva un determinado músculo. Puede haber patología de hipotensión o hipertensión pero atonía solo en los casos anteriormente mencionados (muerte o lesión completa de nervio periférico).

La unidad motora se encuentra constituida de células de asta anterior y fibras musculares inervadas por las mismas. En base a esto, existen dos tipos de tono. El *tono fásico*, que es una contracción en respuesta a un movimiento de gran intensidad, el cual se evalúa con los reflejos tendinosos. Cuando se percute con el martillo en algún tendón, el musculo se estira y el huso percibe el cambio en la longitud, enviando el impulso a través de los nervios sensitivos, a la medula espinal. Esta información se transmite por la motoneurona alfa, y el grupo muscular finalmente se contrae (reflejo monosinaptico).⁵

El *tono postural*, es aquella que se trata de una contracción prolongada, en respuesta a estímulos de baja intensidad. La gravedad en este caso es aquella que provoca estiramiento de baja amplitud en los músculos anti gravitatorios. Ellos responden con contracción prolongada. Cuando el tono postural esta disminuido el paciente no es capaz de mantener el cuerpo y las extremidades contra la gravedad y se encuentra hipotónico.

En el huso neuromuscular existen receptores que reaccionan al estiramiento. Las fibras que vienen del Sistema Nerviosos Central, viajan hasta la médula espinal, entran por el asta posterior y ante un cambio en el estiramiento de fibras intrafusales, los receptores captan la señal y la envían a la médula espinal por fibras aferentes, generando un arco reflejo.⁶

Se produce una respuesta desde la médula hasta las fibras extrafusales mediante motoneuronas (fibras eferentes) para que el músculo se contraiga. En esto se basan los reflejos osteotendinosos (en un tono muscular normal). El proceso fisiológico que se produce al golpear el tendón es por medio de una vibración, que distorsiona el estado basal de las fibras intrafusales que llegan al huso y hay un pequeño estiramiento que es captado por receptores, permitiendo la transmisión del estímulo por fibras aferentes que viajan hasta la médula. La respuesta es la contracción del músculo. **Figura 1.**

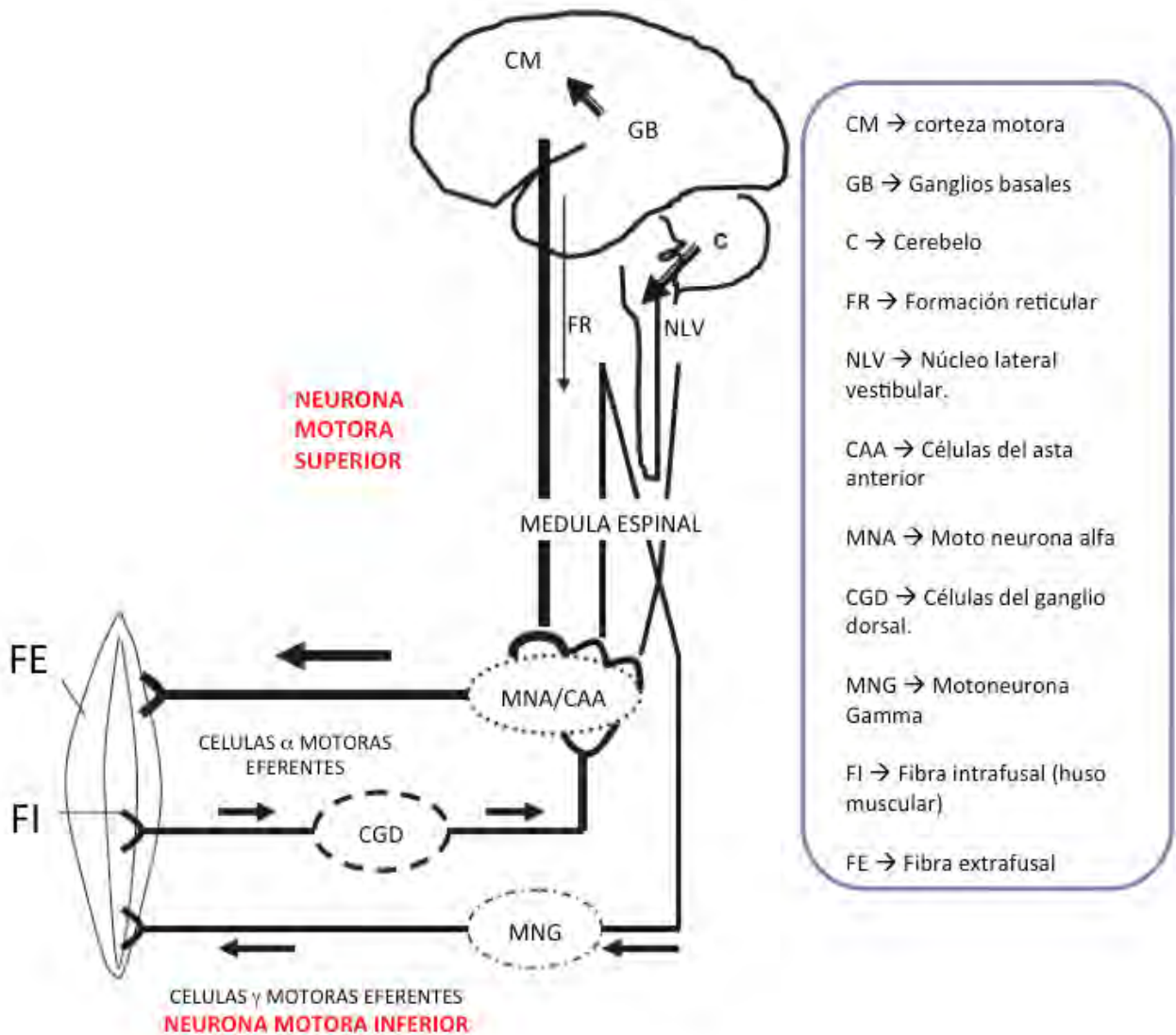


Figura 1. Diagrama esquemático de las vías anatómicas involucradas en la regulación del tono muscular. Los puntos clave de las vías/estructuras de la neurona motora superior e inferior están remarcadas. El estado de reposo de la contracción se determina por la neurona motora alfa eferente que es modificada por la aferencia del huso muscular a través de la célula ganglionar dorsal.

Adaptado de: Prasad, A. N. & Prasad, C. Genetic evaluation of the floppy infant. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* 16, 99–108 (2011).

El estado de tensión del huso es el tono muscular. El estiramiento depende de la motoneurona G (gamma) que viaja hasta el huso que regula el estado de tensión de fibras intrafusales que a su vez viene regulado por el sistema extrapiramidal. Cuando hay una lesión

en un determinado área del sistema extrapiramidal (en núcleos basales o en vías que se comunican entre ellas) viajan estímulos por la motoneurona □ de tal manera que el huso neuromuscular no se encuentra en su estado normal, sino que estará más “estirado” y le costará más reaccionar ante un estímulo, es decir para que se produzca todo ese arco reflejo se necesita un estímulo mayor al de un músculo con un tono muscular normal. Eso es la hipotonía y esa es la razón por la cual al evaluar los reflejos osteotendinosos se da hiporreflexia.^{6,7}

En la hipertonía la lesión está en el sistema piramidal, y a nivel reflejo el huso está más “acortado” y el arco reflejo responderá rápidamente ante un estímulo mínimo, y se contrae el músculo. Todo esto se basa en el reflejo de estiramiento miotático.

En un músculo atónico, estas vías que van por el nervio periférico hasta el músculo, están cortadas y no se puede producir el arco reflejo adecuadamente. En la hipotonía en cambio, a pesar de que existe una incapacidad de responder completamente, habrá respuesta, sobre todo si es una movilización pasiva rápida, ya que el estímulo es mayor. Por esta razón, la movilización pasiva rápida nos permite diferenciar entre atonía e hipotonía. También permite diferenciar entre hipertonía leve y tono muscular normal, por la misma razón que la movilización pasiva rápida y el músculo responderá de manera brusca si es hipertónico.

En vista de lo anterior, entendemos que para mantener el tono normal se requiere de integridad del sistema nervioso central y periférico. La hipotonía es un síntoma común en disfunción neurológica y se encuentra en enfermedades cerebrales, de médula espinal, nervios y músculos.⁸ En la **Tabla 1** se muestran las distintas regiones anatómicas que pudieran estar afectadas y el patrón clínico que se presenta con debilidad en algunas de las patologías mas frecuentes.

Tabla 1. Patrón de debilidad muscular de acuerdo a su etiología en el bebe hipotónico		
Región anatómico afectada	Enfermedades relacionadas	Patrón de debilidad y compromiso
Sistema nervioso central	<ul style="list-style-type: none"> - Alteraciones cromosómicas - Errores innatos del metabolismo - Disgenésia cerebral - Trauma encefálico o medular 	<ul style="list-style-type: none"> - Hipotonía central - Hipotonía axial - Hiperreflexia
Neurona motora inferior	Atrofia muscular espinal	Debilidad generalizada, casi siempre involucra el diafragma, músculos faciales y pelvis.
Nervio periférico	Neuropatías periféricas	Grupo de músculos distales involucrados. Debilidad y fatiga
Unión neuromuscular	Síndromes miasteniformes Botulismo infantil	Los músculos bulbares y ocuomotores son los mas afectados.
Musculo	Miopatías congénitas Miopatías metabólicas Distrofia miotonica congénita	Debilidad de la musculatura proximal prominente, reflejos abolidos y contracturas articulares

Tabla 1. Patrón de debilidad muscular y localización anatómica en el infante hipotónico. Adaptado de Prasad, A. N. & Prasad, C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain and Development* **25**, 457–476 (2003).⁸

En la primera infancia y en la niñez las enfermedades cerebrales son más comunes que las afecciones a unidad motora. El termino *hipotonía cerebral* se usa para englobar todas las causas de hipotonía postural, relacionado con enfermedad del sistema nervioso central.⁷

2. CLASIFICACION DE LA HIPOTONIA.

La hipotonía neonatal se define entonces, 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 neonatal 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 del infante”⁷ 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.

Existen tres tipos de hipotonía de acuerdo al sitio comprometido: Central, Periférica o Mixta (con características de las dos anteriores), cada una de las cuales tiene presentaciones

clínicas distintas y que pueden orientarnos a la patología de fondo, ya sea adquirida o congénita.

2.1. HIPOTONIA DE ORIGEN CENTRAL.

Muchas claves existen para llegar al diagnóstico de hipotonía de origen cerebral. Pero lo más importante es la presencia concomitante funciones cerebrales anormales como alteraciones en la conciencia y crisis convulsivas. Malformaciones cerebrales es la explicación de hipotonía en un infante con dismorfias y malformaciones en otros órganos.

Algunas manifestaciones como empuñamiento, atrapamiento de pulgar, piernas cruzadas (tijera) son precursores de espasticidad y hablan de disfunción cerebral. Los reflejos posturales pueden ser provocados en recién nacidos e infantes con hipotonía cerebral aun cuando faltan movimientos espontáneos. En algunos desórdenes metabólicos en reflejo de Moro suele estar exagerado. El reflejo tónico del cuello es un importante indicador de anomalía cerebral si la respuesta es excesiva y persiste más allá de los 6 meses. Cuando hay daño hemisférico con integridad del tallo cerebral al rotar la cabeza provoca extensión de ambas extremidades ipsilaterales y contracción contralateral. Presencia de hiperreflexia y clonus. En general, pueden estar presentes parcial o completamente los hallazgos que se muestran en el **Cuadro 1**.

Cuadro 1. Datos de HIPOTONIA CENTRAL

- Reflejos osteotendinosos normales o aumentados.
- Deterioro de funciones cognitivas o de otras funciones cerebrales.
- Microcefalia o dismorfias.
- Empuñamiento o atrapamiento del pulgar.
- Crisis convulsivas.
- Signo de la tijera en suspensión ventral.

Adaptado de Tudesky, D. Niño Hipotónico. Guías de manejo del Hospital Infantil de México. Federico Gómez. 1-8 (2011).⁹

2.2. HIPOTONÍA DE ORIGEN PERIFÉRICO.

En esta, están comprometidos los nervios periféricos y no hay asociación de malformaciones a otros órganos. La cara en ocasiones se aprecia dismórfica, por debilidad de los músculos de la cara. La pérdida total de los reflejos en los músculos con movimientos residuales es causa en su mayoría por neuropatía que por miopatía y el grado de reflejos disminuidos con el grado de debilidad sugiere más miopatía que neuropatía. Acompañado de atrofia muscular, lo cual es altamente sugestivo de alteraciones en la Unidad Motora pero no excluye la posibilidad de Hipotonía cerebral. La falla del crecimiento y atrofia puede considerarse daño cerebral en infantes. La presencia de fasciculaciones es altamente sugestivo de denervación. Los reflejos posturales como el reflejo tónico del cuello se encuentran totalmente abolidos. La unidad motora es la vía final para el tono, las extremidades no se mueven de manera voluntaria y no podrá evocarse reflexibilidad. Orientan a investigar su causa los signos que se muestran en el **Cuadro 2.**

Cuadro 2. Datos de HIPOTONIA PERIFERICA

- Reflejos osteotendinosos disminuidos o abolidos.
- Fasciculaciones musculares y debilidad muscular.
- Atrofia muscular
- Sin anomalías en otros órganos y rara vez dismorfias.
- Fascies miopáticas: boca abierta, falta de expresión facial, ptosis, alteración de los movimientos oculares
- Reducción o ausencia de movimientos antigravitatorios espontáneos
- Falla del crecimiento
- Historia familiar de enfermedades neuromusculares: distrofia miotónica todas las madres están afectadas.

Adaptado de Tudesky, D. Niño Hipotónico. Guías de manejo del Hospital Infantil de México. Federico Gómez. 1–8 (2011).⁹

Dentro de este grupo se incluyen las alteraciones de nervio periférico, las de la unión neuromuscular, las propias del musculo y las alteraciones en la conducción de las células de la astas anteriores.

2.3. HIPOTONÍA MIXTA.

Presentan características clínicas de alteraciones centrales y periféricas, haciendo difícil su clasificación. Dentro de estas encontramos a las siguientes entidades:

- Enfermedades periféricas que pueden cursar con asfixia al nacimiento.
- Afectación de sistema nervioso central y periférico: Síndrome de Pelizaeus-Merzbacher.
- Enfermedades lisosomales o por almacenamiento de lípidos
- Enfermedades mitocondriales: déficit de piruvato deshidrogenasa, síndrome de Leigh.

3. EVALUACION DEL PACIENTE CON HIPOTONIA

3.1. IMPORTANCIA DE LA HISTORIA CLINICA

En vista de que existen múltiples condiciones caracterizadas por hipotonía, en todos los casos se debe de hacer una historia clínica genética minuciosa, con un mínimo de tres generaciones y haciendo hincapié en las patologías genéticas que pudieran estar asociadas. Se deben descartar factores prenatales de riesgo tales como: historia positiva de exposición a drogas o teratógenos, enfermedades maternas como diabetes, epilepsia o miastenia gravis. La importancia de la edad de los padres, presencia de consanguinidad o historia familiar positiva de enfermedades neuromusculares de espectro variable no deben dejarse de lado. ⁸

Dentro de los datos mas importantes que debemos tener en cuenta al realizar la historia clínica del paciente, se encuentran las complicaciones perinatales y del parto inmediato. Se registraran los antecedentes positivos de trauma obstétrico, hipoxia neonatal, complicaciones del parto, calificación APGAR baja (haciendo énfasis en la calificación baja en tono muscular, reflejos y esfuerzo respiratorio) así como presencia de polihidramnios que podría estar relacionada con datos prenatales de dificultad en la deglución del feto. ⁷.

La edad a la que la hipotonía se manifestó por primera vez es importante, ya que la hipotonía que se manifiesta al nacimiento o dentro de los primeros días podría ser un dato clave en un numero menor de enfermedades. ¹⁰ Un recién nacido de termino, que nació normal y desarrolla hipotonía dentro de las primeras 12 a 24 horas de nacido, puede hacernos sospechar de que se trate de un error innato del metabolismo. La hipotonía central congénita

no empeora con el tiempo, pero puede volverse mas evidente conforme pasa el tiempo, mientras que la alteraciones de sistema nervioso central generalmente desarrollan hipertonia muscular y aumento de los reflejos osteotendinosos profundos. Por otra parte, los recién nacidos que presentaron hipotonía *in útero*, pueden presentar luxación de cadera y/o artrogriposis. La luxación se presenta ya que la fuerza que obliga a mantener la cabeza del fémur en su cavidad no está presente y la artrogriposis varía en función del grado de deformidad de la articulación del pie.

3.2. MANIFESTACIONES CLINICAS DE LA HIPOTONIA

En el momento de evaluar el tono en el recién nacido se debe tener en cuenta: la edad gestacional, si fue alimentado recientemente, el estado de conciencia, si está bajo el efecto de algún medicamento sedante o relajante muscular y si ha presentado periodos de apnea recientes. Todas estas condiciones pueden afectar su examen físico. Hacer una distinción entre las lesiones de neurona motora superior o inferior nos aporta una base racional para la investigación de la causa, por lo que un examen físico apropiado, nos puede ayudar a localizar la lesión en la vía del control motor del infante (hipotonía central o periférica) ¹¹

El examen clínico incluye una valoración detallada de las características físicas y de la función neurológica en relación al tono muscular, la fuerza y los reflejos. Somatometría de peso, talla y perímetro cefálico para controles posteriores durante el desarrollo.

Figura 2. Infante con hipotonía, nótese la postura en “U” durante la suspensión horizontal. Adaptado de Peredo, D. E. & Hannibal, M. C. The Floppy Infant: Evaluation of Hypotonia. *Pediatrics in Review* **30**, e66–e76 (2009).



En posición de decúbito dorsal, el pequeño se observa similar a pesar de la causa o lugar de afección. Vamos a encontrar ausencia de movimientos espontáneos, las piernas se encuentran totalmente en abducción hacia los lados, y los brazos se encuentran en extensión a los lados del cuerpo, o flexionados por sus codos a los lados de la cabeza. Pecho excavado, en pacientes con afección grave, en ocasiones aplanamiento del occipucio, plagiocefalia y pérdida de cabello en esa área. Al realizar la posición de sentado, la cabeza cae hacia delante de los hombros y éstos se encuentran débiles.¹² Existen varias maniobras de exploración física que nos pueden orientar sobre el tono muscular central del paciente:

Suspensión Horizontal. Normalmente se mantiene el infante con la cabeza en el plano horizontal, mantiene la espalda de manera erecta y flexión en codos, cadera y tobillo. En niño hipotónico se pierde totalmente esta posición. **Figura 2.**

Respuesta a la tracción. Es una de las pruebas con mayor sensibilidad para medir el tono postural. Esta inicia cuando se tracciona al pequeño para llevarlo a posición de sedestación, en un paciente normal, la cabeza se eleva de la superficie inmediatamente con el cuerpo. Al llegar a la posición de sentado, la cabeza se mantiene erecta en la línea media. Durante la tracción el infante jala en contra de la tracción mediante flexión de codos, rodillas y tobillos. No se presenta este reflejo antes de las 33 semanas, después de este periodo el recién nacido tiene un ligero retraso en efectuar el reflejo, posteriormente incorporándose. En presencia de hipotonía estos reflejos se encuentran totalmente abolidos. **Figura 3.**



Figura 3. Respuesta a la tracción de uno de nuestros pacientes.

Suspensión vertical. Se toma al pequeño por las axilas y tomando el tórax, se eleva en forma vertical. Los músculos de los hombros deben estar fuertes para abatir la gravedad en contra de las manos del examinador. Debe mantenerse la cabeza de manera erecta en la línea media y las piernas se mantienen flexionadas en las rodillas, caderas y tobillos. Cuando hay hipotonía la cabeza cae de manera ventral y el infante literalmente se escurre entre las manos del examinador por falta de fuerza en hombros. Ver figura 4.



Figura 4. Respuesta a la suspensión vertical en una niña de 2 años de edad con retraso psicomotor e hipotonía. Adaptado de Gowda, V. Evaluation of the floppy infant. 1–5 (2007).¹³

Otros datos durante la exploración física, pueden ser extensión pobre del tronco, atasia (incapacidad para pararse debida a incoordinación de los músculos), disminución de la resistencia a la flexión y extensión de las extremidades (lo que podría aparentar hiperlaxitud), abducción exagerada de las extremidades inferiores y dorsiflexión exagerada de los talones. Alteraciones en la estabilidad y el movimiento pueden manifestarse en infantes mas grandes conforme crecen, como sentarse en “W” (en abducción forzada de las piernas) gateo lento y torpe, *genu recurvatum* e hiperpronación de los pies.

Adicionalmente estos pequeños, pueden presentar disfunción oculomotora, pobre soporte respiratorio y reflujo gastroesofágico. Los reflejos osteotendinosos profundos están disminuidos o ausentes .^{9,13}

Tal como se menciono previamente, es importante notar si la hipotonía es fluctuante, estática progresiva. Estas diferencias nos ayudaran a discriminar entre una encefalopatía estática (como en la parálisis cerebral infantil) y una condición neurológica degenerativa progresiva (por ejemplo, la atrofia muscular espinal) En la **Tabla 2**, se muestran algunas comparaciones clínicas entre las lesiones localizadas en la neurona motora superior y en la neurona motora inferior.

Tabla 2. Localización y clínica de las alteraciones que producen hipotonía						
Variable	Lesión central	Desarrollo Central	Células de astas anteriores	Nervios Periféricos	Unión Neuromuscular	Músculo
Fuerza	Normal o ligeramente disminuida	Normal o ligeramente disminuida	Debilidad	Debilidad	Debilidad	Debilidad
Relfejos profundos	Normal o aumentada	Normal	Disminuido	Disminuido	Normal o disminuidos	Disminuido o ausentes
Signo de Babinsky	+/-	+/-	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Reflejos infantiles	Persistentes	Persistentes/ Ausentes	Ausente	Ausente	Ausente	Ausente
Fasciculaciones	Ausentes	Ausentes	Prominente	Ausente	Ausente	Ausente
Masa muscular	Normal o Atrofico	Normal o Atrofico	Atrofia proximal	Atrofia distal	Normal o disminuida	Atrofia priximal
Sensibilidad	Normal	Normal	Normal	Aumentada/ disminuida	Normal	Normal
Tono muscular	Disminuido inicial, hipertonicidad posterior	Disminuido	Disminuido	Disminuido	Disminuido o normal	Disminuido

Peredo, D. E. & Hannibal, M. C. The Floppy Infant: Evaluation of Hypotonia. *Pediatrics in Review* **30**, e66–e76 (2009).

4. ORIGEN GENÉTICO DE LA HIPOTONIA

4.1. INCIDENCIA Y PREVALENCIA DE LAS ALTERACIONES GENÉTICAS COMO CAUSA DE HIPOTONÍA.

En vista de la amplia gama de causas que pueden desencadenar hipotonía central en pacientes menores de dos años, existen muchos trastornos hereditarios que están asociados a hipotonía como causa subyacente. La prevalencia de hipotonía asociada a una causa

sindrómicas, en gran parte depende de la incidencia de estos en la población general.

En un análisis realizado por Peredo y Hannibal, en el que se incluyeron 277 pacientes de tres series clínicas diferentes, las alteraciones cromosómicas representaban el 31% de los diagnósticos sospechados, 13% presentaba alteraciones neurológicas estructurales, 5% miopatías, 4% presentaban distrofia miotónica, 2% tenían atrofia muscular espinal y el 3% errores innatos del metabolismo. En conjunto, las alteraciones genéticas y las metabólicas, representaban el 60% de las causas primarias de hipotonía.¹⁴

Sin embargo en un estudio realizado por Prasad *et al.* en el que se analizaron de manera retrospectiva, cinco series clínicas de pacientes hipotónicos, se llegó a la conclusión de que la hipotonía central es más común que la hipotonía periférica en términos relativos (60%/80% central vs 15%/30% periférica) y que además, utilizando un algoritmo sistematizado de diagnóstico, en la mayoría de los casos se puede llegar a un diagnóstico (65%/85%)²

4.2. CAUSAS GENÉTICAS MAS FRECUENTES DE HIPOTONÍA

Dentro del grupo de enfermedades congénitas que pueden cursar con hipotonía neonatal, podemos analizar las posibles etiologías en base a la región afectada. En la **Tabla 3**, se presentan las diversas patologías reportadas hasta el momento, y que pueden tener distintas presentaciones. Dentro de las causas congénitas, la más frecuente son las cromosomopatías, seguidas de las enfermedades genéticas que inicialmente cursan con datos de hipotonía y que posteriormente se harán más evidentes otros datos clínicos.

Para explicar la distribución de estas patologías, podemos dividir las en dos grandes grupos. Las que presentan hipotonía de causa central y las que presentan hipotonía de causa periférica.

Tabla 3. Hipotonía y posible etiología de acuerdo a la localización de la lesión	
Categoría	Diagnostico Diferencial
Hipotonía Central (cerebro normal, mielinización normal)	<ul style="list-style-type: none">• Retraso mental no sindrómico.• Trastornos de la migración neuronal: liscencefalia, holoprocencefalia, agenesia del cuerpo caloso.
Hipotonía central (malformaciones del SNC)	<ul style="list-style-type: none">• Alteraciones no clasificables (disgenésia cerebral)• Leucoencefalopatías.

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Específicas: Pelizeus-Merzbacher ○ Inespecíficas: retraso de la mielinización
Alteraciones Genéticas o cromosómicas	<ul style="list-style-type: none"> ● Trisomías de los cromosomas 21, 18 y 13. ● Síndrome de Prader-Willi ● Síndrome de X Frágil ● Síndrome de delección 1p36 ● Síndrome de delección 22q11.2 ● Síndrome de Williams ● Síndrome de Smith-Magenis ● Síndrome de de Sotos ● Síndrome de Kabuky ● Síndrome de Wolf-Hirschhorn ● Síndrome de Cri-du-chat
Alteraciones de la Unidad Motora	<ul style="list-style-type: none"> ● Lesiones de las astas anteriores (Atrofia muscular espinal y variantes) ● Lesiones de nervio periférico (Sx. Charcot-Marie-Thoot 1A, 1B, 2B, 4A, Lig. a X.) ● Síndromes congénitos miastenicos (RAPSN, DOK, COLQ, CHAT) ● Miopatías congénitas (Miopatía de Nemaline, central core, etc) ● Distrofias musculares congénitas con afección al SNC (FCMD, MEB, WWS) ● Distrofia muscular son afeccion al SNC (deficiencia parcial de merosina, FKPR) ● Distrofia miotónica
Enfermedades Metabólicas	<ul style="list-style-type: none"> ● Trastornos del metabolismo del glucógeno ● Enfermedad de Pompe ● Deficiencia severa de fosfofructoquinasa ● Deficiencia severa de fosforilasa ● Deficiencia de enzimas desramificante ● Deficiencia primaria de carnitina ● Enfermedades peroxisomales ● Adrenoleucodistrofia neonatal ● Síndrome Cerebrohepatorenal (síndrome de Zellweger) ● Trastornos del metabolismo de la creatinina ● Miopatías mitocondriales ● Deficiencia de la citocromo C oxidasa.

Adapatado de Prasad, A. N. & Prasad, C. Genetic evaluation of the floppy infant. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* **16**, 99–108 (2011).²

5. ANALISIS DE LAS PRINCIPALES PATOLOGIAS ASOCIADAS A HIPOTONÍA CENTRAL NEONATAL

A. CROMOSOMOPATIAS.

Los datos clínicos mas importantes incluyen lo siguientes: hipotonía central, características dismórficas, malformaciones congénitas, micro/macrocefalia, retraso del crecimiento constitutivo con retraso psicomotor, generalmente sin antecedentes familiares. La presencia de malformaciones congénitas menores y mayores, incapacidad para ganar peso y retraso psicomotor, nos pueden hacer a sospechar en la presencia de una anomalía cromosómica y que puede ser detectada por medio de un cariotipo o CGH.¹⁵

El síndrome de Down es la causa cromosómica mas frecuente de hipotonía central y puede ser reconocida por la presencia de características físicas como fisuras palpebrales oblicuas ascendentes, puente nasal deprimido, pliegues epicánticos, cuello corto y ancho con exceso de pliegue epidérmico nugal, paladar ojival, clinodactilia del quinto dedo de las manos, pliegue palmar único, diastasis de rectos y separación entre el primer y segundo ortejo de los pies.^{16,17}

El síndrome de Williams es un síndrome de microdelección de genes contiguos localizada en 7q11.23, esta asociado a hipotonía central con retraso mental leve a moderado, características faciales que incluyen epicanto con aumento del tejido periorbitario, iris con patrón estelar e hipoplasia mediofacial.

B. SÍNDROME DE PRADER-WILLI / SÍNDROME DE ANGELMAN.

Las características mas evidentes en el Síndrome de Prader-Willi (PWS) son la hipotonía¹⁸, retraso global del desarrollo, talla baja, hipogonadismo y dificultad para ganar peso en la infancia que es modificada por hiperfagia aproximadamente después del primer año de vida. La talla baja es un dato constante, llegando a una talla promedio adulta de 155cm en los varones y 148cm en las mujeres. El uso de hormona del crecimiento ha demostrado un aumento de la talla final promedio de hasta 171cm en los hombres y 158cm en las mujeres, además de permitir la redistribución de la grasa y el aumento del volumen muscular.¹⁹

El Síndrome de Prader-Willi constituye la causa más frecuente de obesidad de origen genético. Esta compleja patología con frecuencia presenta un diagnóstico clínico difícil, con bases genéticas y moleculares muy heterogéneas. Esta enfermedad ha servido como un modelo interesante para poder describir y entender varios aspectos moleculares como la

disomía uniparental y la impronta genómica. Se calcula que a nivel mundial hay 350,000 a 400,000 afectados¹⁰ El PWS se considera, una de las afecciones genéticas y uno de los síndromes de microdelección más frecuentes; fue la primera patología en la que se reconoció la microdelección, la disomia uniparenteal (UDP) y la impronta genómica. La participación y la importancia de la impronta y de la UPD se estableció al demostrar que una afección genética con un fenotipo completamente diferente como el Síndrome de Angelman, se producía con la presencia de una microdelección que también comprometía al segmento 15q11-q13, pero en el cromosoma de origen materno o bien cuando existía una UDP paterna. El diagnóstico se puede realizar en el 99% de los casos por estudios de metilación, que detecta deleciones o disomia uniparental.²⁰

El Síndrome de Angelman se caracteriza por retraso mental severo, trastornos del lenguaje, ataxia al gatear con temblor de las extremidades secundario a mioclonias distales y microcefalia. Aproximadamente el 80% de los casos presenta convulsiones y pueden coexistir con crisis de ausencia, crisis mioclónicas o gran mal. La hipotonía no es un dato que se exprese en todos los pacientes con Síndrome de Angelman, por el contrario, estudios recientes han demostrado que ocurre con mayor frecuencia en los pacientes portadores de UDP (73% vs 29%). El igual puede realizarse por medio de estudios sensibles a la metilación en un 80% y secuenciación del gen UBE3A en un 5-10% de los casos.²¹

C. ENFERMEDADES ASOCIADAS A MUTACIONES EN MECP2

Las características más sobresalientes de esta patología incluyen: hipotonía central, microcefalia adquirida, convulsiones, movimientos repetitivos y regresión. El síndrome de Rett, es una enfermedad autosómica dominante causada por mutaciones en el gen MECP2, caracterizada por historia prenatal normal y una historia perinatal con pérdida de las habilidades motoras y microcefalia adquirida entre los 6 y 18 meses de edad.²² Las mujeres afectadas, típicamente pierden las actividades propositivas de las manos y se sustituyen por movimientos estereotipados. Convulsiones en el 90%, pero pueden aumentar en los periodos finales de la enfermedad.²³ Las variantes del Síndrome de Rett pueden estar asociadas un fenotipo menos agresivo o con hipotonía neonatal y retraso psicomotor, sin ganancia real de habilidades. Los varones con síndrome de Rett presentan encefalopatía neonatal severa con

hipotonía, microcefalia y convulsiones; generalmente no sobreviven mas allá de los 2 años. Varones con duplicación del gen MECP2, desarrollan hipotonía, retraso mental severo, ausencia del habla e infecciones recurrentes.²⁴ Recientemente, mutaciones en el gen ligado a X, CDKL5 se ha detectado en pacientes con cuadros convulsivos en los primeros meses de vida y características del síndrome de Rett. En vista de lo anterior, la detección de mutaciones en CDKL5, puede ser útil en mujeres con historia de crisis convulsivas de inicio temprano y de difícil control, y podría ser indispensable cuando se presentan datos atípicos de Rett asociados a espasmos infantiles.²⁵

D. ENFERMEDADES PEROXISOMALES.

Los datos típicos dentro del grupo de enfermedades peroxisomales son: Hipotonía central, alteraciones hepáticas, convulsiones, catarata o distrofia retiniana, pérdidas auditivas, condrodisplasia punctata y perfil plano con fontanela anterior amplia. La prevalencia es muy variada, sin embargo se habla de 1: 20,000 – 100,000. Las enfermedades peroxisomales se dividen en dos grupos: En el grupo I, los peroxisomas están muy disminuidos y hay deficiencia de múltiples funciones peroxisomales. Todas estas enfermedades, a su vez, se consideran afecciones de la biogénesis peroxisomal. Su prototipo corresponde al síndrome de Zellweger, e incluyen a otras afecciones tales como: Adrenoleucodistrofia neonatal (NALD), enfermedad de Refsum infantil (IRD) y la condrodisplasia punctata tipo 1. En el grupo II, los peroxisomas están presentes y existe una deficiencia enzimática peroxisomal única, la más conocida es la adrenoleucodistrofia ligada al cromosoma X y la adrenomieloneuropatía, Condrodisplasia Punctata tipo 2 y 3, Enfermedad de Refsum y además se incluye a la Enfermedad por Déficit de Acil-CoA 1 peroxisomal en la que existe una falla de la enzima que activa a los ácidos grasos (ligasa) para su posterior oxidación.²⁶

Los infantes con hipotonía, pruebas funcionales hepáticas alteradas, ictericia y/o crisis convulsivas requieren cuantificación de ácidos grasos de cadena larga, mismo surgen pueden estar alterados en la biogénesis de los peroxisomas. Todos estos trastornos entran dentro de un espectro de severidad, siendo el Síndrome de Zellweger el más afectado y el Síndrome de Refsum el menos severo.²⁷ En el Síndrome de Zellweger típicamente se presenta durante el periodo neonatal con hipotonía central severa, incapacidad para alimentarse, dismorfias

faciales (perfil plano, fontanela anterior amplia, fontanela anterior amplia, puente nasal ancho), catarata congénita, condrodiasplasia punctata y crisis convulsivas. Estos pacientes generalmente fallecen durante el primer año de vida, por complicaciones que incluyen compromiso respiratorio.

La Adrenoleucodistrofia neonatal y la enfermedad de Refsum infantil se pueden presentar en los primeros años de vida con hipotonía, retraso del desarrollo psicomotor, pérdida progresiva de la visión y distrofia retiniana²⁸. Todas las formas son autosómica recesivas, y son el resultado de mutaciones en uno de los 12 genes PEX, siendo las más comunes las mutaciones en PEX1. El diagnóstico se realiza midiendo las concentraciones en plasma de ácidos grasos de cadena larga, ácido pitánico y ácido pristanico.

D. SÍNDROME DE SMITH-LEMLI-OPITZ

Si bien este síndrome se caracteriza por la presencia de anomalías congénitas múltiples, déficit intelectual y problemas de comportamiento, también presenta hipotonía central durante los primeros años de vida. Es más común en el norte y centro de Europa, con una incidencia estimada entre 1/20.000 y 1/40.000 nacimientos. La enfermedad está presente desde el nacimiento, pero las formas leves pueden ser detectadas durante la infancia tardía o la edad adulta.²⁹ Los pacientes presentan retraso en el crecimiento y déficit intelectual. Los problemas del comportamiento incluyen: rasgos autistas, hiperactividad, conductas de autolesión y alteraciones del sueño. Las anomalías estructurales del cerebro pueden incluir hipoplasia o ausencia del cuerpo calloso y holoprosencefalia.

Las manifestaciones craneofaciales típicas son: microcefalia, estrechamiento bitemporal, ptosis, puente nasal ancho, raíz nasal corta, anteversión de las fosas nasales (90% de los casos), barbilla pequeña y micrognatia. Ocasionalmente, se observa cataratas, estrabismo y nistagmo. Otras manifestaciones clínicas incluyen: paladar hendido (40-50% de los casos), polidactilia postaxial en manos o pies, sindactilia del 2º y 3º dedo del pie (25-50% de los casos), y pulgares cortos y de implantación proximal. En los varones son frecuentes las anomalías genitales (70% de los casos): pene pequeño, hipospadia y genitales ambiguos.³⁰

El síndrome se debe a una anomalía congénita en la síntesis del colesterol y está causado por mutaciones en el gen *DHCR7* (11q13.4). Estas mutaciones conducen a un déficit del enzima 3 beta-hidroxiesteroide-delta 7-reductasa, que convierte el 7-dehidrocolesterol (7DHC) en colesterol. La transmisión es autosómica recesiva. El diagnóstico se basa en la detección de niveles elevados de 7DHC en plasma y tejidos.³¹ El análisis de las mutaciones confirma el diagnóstico.

E. SÍNDROME DE SOTOS

El síndrome de Sotos es un síndrome de sobrecrecimiento caracterizado por tres rasgos principales especialmente distintivos, como son la forma facial, la macrocefalia y los diferentes grados de dificultad en el aprendizaje.³² Otros rasgos comunes en la enfermedad son: sobrecrecimiento durante la infancia, edad ósea avanzada, presencia de anomalías cardíacas y genitourinarias, ictericia e hipotonía neonatal, convulsiones, escoliosis y sin obesidad³³. La frecuencia de tumores es baja, sin embargo se ha demostrado *in vitro* la posible predisposición a tumores cerebrales como gliomas y neuroblastomas por mutaciones en el gen *NSD1*³⁴. El síndrome de Sotos es una enfermedad relativamente común, aunque se desconoce la incidencia estimada exacta al nacimiento. Las mutaciones y deleciones de *NSD1*, una histona metiltransferasa implicada en la regulación transcripcional, son las responsables de al menos el 75% de los casos de Sotos. Este gen, descubierto recientemente, está localizado en el cromosoma 5q35. La gran mayoría de las anomalías del gen *NSD1* son de novo, y hay algunos casos que son familiares.³⁵ El riesgo de recurrencia en progenitores normales es muy bajo (<1%).

F. ENFERMEDADES POR DEFECTOS EN LA BIOSÍNTESIS DE CREATINA

Existen un espectro variable de trastornos asociados al metabolismo de la creatina, incluidos los defectos de la Deficiencia de Gusanidoacetato Metiltransferasa y los defectos ligados a X del receptor de creatina. En estos pacientes, las características más sobresalientes son : hipotonía central, retraso psicomotor severo y defectos de la mielinización cerebral. Independientemente de la causa, todos estos pacientes presentan algún grado de deterioro cognitivo, crisis convulsivas y/o movimientos extrapiramidales. Las alteraciones del SNC se pueden demostrar por medio de resonancia magnética y estas incluyen trastornos en la

mielinización o aumento en la intensidad de las imágenes del globo pálido en T2. El sustrato guanidoacetato se acumula en orina, plasma y líquido cefalorraquídeo; la elevación de este confirma el diagnóstico.

Los defectos en el transportador de creatina, se presentan por mutaciones en el gen SLC6A8, con un patrón de herencia ligado a X, que se presenta en hombre con retraso psicomotor severo, alteraciones del lenguaje, crisis convulsivas moderadas, e hipotonía central muy marcada. En este caso, la resonancia magnética cerebral, nos demostrara la presencia de atrofia de la corteza cerebral, que nos podría hacer pensar en un trastorno hipóxico o progresivo. El diagnóstico confirmatorio se hace midiendo la captación de creatina por medio de fibroblastos cultivados.

6. UTILIDAD DE LOS ESTUDIOS DE GABINETE EN EL DIAGNOSTICO DE HIPOTONÍA CENTRAL NEONATAL.

En vista de que existen múltiples patologías que pueden condicionar hipotonía durante el periodo neonatal, existen varios métodos diagnósticos que pueden ser útiles para acercarnos a la causa de fondo.

En vista de que la mayoría de estas patologías tienen un fondo genético, el diagnóstico molecular es una de las primeras opciones de diagnóstico a realizar, sin embargo, no siempre se puede contar con estas técnicas en las instituciones. Los avances recientes en el diagnóstico molecular de los síndromes miasténicos congénitos pueden proveer una ventana diagnóstica esencial, sobre todo en los niños en los que la evidencia neurofisiológica es difícil de obtener. Las técnicas que pueden ayudar en el diagnóstico inicial, son la Electromiografía (EMG) y las velocidades de conducción nerviosas (VCN).³⁶

Los estudios electromiográficos, son útiles en la discriminación de debilidad muscular a causas de una verdadera enfermedad neuromuscular o hipotonía causada por lesiones en el SNC, así como si se presenta secundaria a miopatías, neuropatías o procesos neurodegenerativos. En general la electromiografía se puede realizar a cualquier edad, sin embargo se debe tener cuidado al interpretar los resultados si se realiza durante las primeras

6-8 semanas de vida extrauterina, sobre todo en pacientes prematuros.³⁷ Mientras que en los casos que se presentan con miopatía severa o neuropatía el diagnóstico por EMG es relativamente sencillo, en los casos de debilidad muscular moderada el diagnóstico puede ser no concluyente. En general, cuando se complementan los estudios de EMG y la realización de velocidad de conducciones nerviosas, la gran mayoría presenta lesiones nerviosas periféricas, en comparación con las miopatías.³⁸ En el **Cuadro 3** se muestran los principales datos electromiográficos en las alteraciones neuropáticas y miopáticas.

Cuadro 3. Datos EMG útiles en la hipotonía periférica

- Los estudios combinados de EMG/VCN pueden distinguir entre alteraciones de etiología neurogénica, miopática o miasténica de la hipotonía.
- Origen Neurogénico: Potenciales de acción de gran amplitud, patrones de baja interferencia, aumento de la inestabilidad interna.
- Origen Miopático : Potenciales de acción pequeños con un patrón de interferencia aumentado.
- Origen Miotónico: Actividad aumentada de inserción.
- Origen Miasténico: Patrón de fibras únicas anormales y repetitivas.

Adaptado de Pisani, F. & Carboni, P. Role of EMG in congenital hypotonia with favorable outcome. *Acta Biomed* **76**, 171–174 (2005).³⁷

Dentro de las causas no genéticas, la encefalopatía hipoxico-isquémica debe ser descartada entre los recién nacidos prematuros, esto se logra frecuentemente por medio de ultrasonido transfontanelar, tomografía computarizada o resonancia magnética cerebral, la presencia de alteraciones morfológicas que nos indiquen isquemia deben ser analizadas.

Finalmente, la biopsia muscular es recomendada en neonatos con debilidad muscular, a pesar de que electromiografía resulte normal. Se debe tener cuidado en el momento de integrar estos datos con la biopsia, ya que muchos pacientes con un alto riesgo de presentar complicaciones ajenas al problema de base (complicaciones anestésicas, falla respiratoria postquirúrgica, reacción alérgica a agentes anestésicos, hipertermia maligna y rabdiomiólisis)

7. ALGORITMOS PROPUESTOS PARA EL DIAGNOSTICO DE LA HIPOTONIA CENTRAL NEONATAL.

Existen varios algoritmos propuestos para el manejo y el diagnóstico de los pacientes con hipotonía central, sin embargo la mayoría contempla que una vez descartadas las complicaciones perinatales o neonatales primarias, se deben considerar las causas congénitas y metabólicas de fondo.³ El más reciente, es el propuesto por el grupo de Lisi, *et al.* del Johns Hopkins Center for Hypotonia¹⁵ que divide el asesoramiento del recién nacido hipotónico en relación a, si la hipotonía tiene características centrales, periféricas o mixtas.

Anexo 1, 2 y 3.

La presencia de retraso global del crecimiento y/o convulsiones con una disminución del tono muscular de los músculos periféricos y niveles normales de CPK es altamente sugerible de hipotonía central originada por lesiones en el SNC.³ En ese caso, es necesario realizar una resonancia magnética cerebral para descartar alteraciones estructurales causales. Otro dato importantes es evaluar detenidamente con la función visual y auditiva, así como determinar la coexistencia de anomalías en otros órganos (ecocardiograma, ultrasonido abdominal y tamiz metabólico) que pudieran ser parte una cromosomopatía o enfermedad sindrómicas.

Ante la presencia de retraso psicomotor y dismorfias faciales o defectos congénitos, el panel diagnóstico debe de incluir un cariotipo de alta resolución y estudios de hibridación genómica comparativa (CGH) para descartar la presencia deleciones o duplicaciones cromosómicas.

Independientemente de la presencia o ausencia de dismorfias, siempre se debe de solicitar la determinación bioquímica en plasma de aminoácidos y acil-carnitina, ácidos orgánicos en orina y un tamiz para descartar errores congénitos de la gluosilación, así como de lactato/piruvato. Dependiendo de los datos clínicos que encontremos, se solicitaran pruebas diagnosticas específicas, por ejemplo, estudios de metilación para el Síndrome de Prader-Willi/Angelman, ácidos grasos de cadena pesada, 7-dehidrocolesterol o metabolitos en orina de la síntesis de creatinina. El análisis molecular de mutaciones específicas en los genes MECP2 y CDKL5 podrían ser considerados.¹⁵

El tratamiento en los pacientes con hipotonía central es muy variable, pero en general se toman medidas de soporte y sintomáticas. La terapia física, ocupacional y del lenguaje son los modelos terapéuticos más utilizados y relativamente efectivos.

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hipotonía central neonatal es la pérdida del movimiento espontáneo, con o sin debilidad muscular e hipotonía generalizada durante el periodo neonatal. Esta condición, puede ser originada por varias condiciones patológicas que afectan al sistema nervioso central o defectos estructurales en la unidad neuronal motora periférica. La hipotonía central afecta al sistema nervioso central, incluyendo a la médula espinal, y entre los casos más comunes se encuentran las causas orgánicas. Como parte del protocolo de diagnóstico del lactante hipotónico, es importante descartar las causas genéticas o sindrómicas mismas que pueden ser tan frecuentes hasta en un 40-50%. Determinar oportunamente la presencia de estas causas, es importante para el manejo posterior y el asesoramiento de estos pacientes.

V. JUSTIFICACIÓN

El abordaje médico de la hipotonía neonatal de origen central, es un problema grave en la neuropediatría. Se caracteriza por la pérdida espontánea de movimientos, con o sin debilidad muscular e hipotonía generalizada durante el periodo neonatal. Esta condición es heterogénea ya que puede ser causada por gran número de procesos patológicos en el Sistema Nervioso Central y Periférico, y es causa de enfermedades sistémicas graves así como de complicaciones que comprometen el desarrollo del niño. Como parte del abordaje médico del niño hipotónico central, es crítico descartar aquellas causas de origen sindromático y genético.

VI. OBJETIVOS

- Conocer las principales patologías genéticas que cursan con hipotonía central como único dato clínico mayor, entre los pacientes de 0 a 2 años referidos por las clínicas de Pediatría, Neurología pediátrica o neonatología del Hospital General de México, el Hospital Infantil de México Federico Gómez y el Instituto Nacional de Perinatología.
- Determinar la incidencia de las patologías congénitas mas frecuentes como causa de hipotonía en niño menor de 2 años y compararlo con las causas mas frecuentes que se presentan en la literatura mundial.
- Realizar abordaje molecular de la causas genéticas mas frecuentes de hipotonía central en la población mexicana, que únicamente cursa con hipotonía central como único dato.
- Realizar una correlación clínica/molecular de la importancia que tiene descartar oportunamente la presencia de enfermedades genéticas y su impacto en el manejo posterior.

VII. MATERIAL Y METODOS

8.1. CRITERIOS DE INCLUSION

Se incluyeron a 30 pacientes de ambos sexos, de 0 a 2.6 años, con hipotonía moderada o severa de origen central y de causa desconocida. Todos ellos mexicanos, referidos de las clínicas de Pediatría, Neurología pediátrica o neonatología del Hospital General de México, el Hospital Infantil de México Federico Gómez y el Instituto Nacional de Perinatología.

8.2. PROCEDIMIENTO

EXTRACCION DE DNA DE SANGRE PERIFERICA

- Se obtuvo asépticamente 3 ml de sangre periférica.
- Se colocó la sangre en un tubo de ensaye con EDTA.
- Se realizó extracción de DNA con PerfectPure TM DNA Blood Kit.

ANÁLISIS DE LA PUREZA Y CONCENTACIÓN DEL DNA.

Éste se realizó por medio de análisis espectrofotométrico en el que se determinó la absorbancia de las muestras a dos longitudes de onda (260nm y 280nm).

La lectura de 280 corresponde a las proteínas, y la relación 260/280 nos da la pureza de la muestra. A partir de la lectura a 260nm (correspondiente a los ácidos nucleicos) el equipo (Eppendorf) calcula de manera automática la concentración de la muestra.

Las alícuotas de DNA se almacenaron a -20°C hasta su uso.

8.2.1. DETERMINACION DE SNURF-SRNP POR MEDIO DE EL ANALISIS CUANTITATIVO DE ALELOS METILADOS POR PCR EN TIEMPO REAL [Quantitative analysis of methylated alleles (QAMA)]

MODIFICACION PREVIA DEL DNA CON BISULFITO DE SODIO

Para poder realizar la detección de sitios metilados, tenemos que hacer un tratamiento previo con bisulfito de sodio de acuerdo con el procedimiento siguiente:

2 mg de DNA. Nota: Se prefiere con buen grado de pureza (libre de proteínas y RNA).

TRATAMIENTO CON BISULFITO

- Ajustar los 2 mg a un volumen de 20ml. Nota. Ajustar la concentración
- en el menor volumen posible.
- Adicionar NaOH 3N a una concentración final de 0.3 N.
- 50 °C 20 minutos.
- 95 °C 5 minutos.
- Hielo con agua 3 minutos.
- Solución de Bisulfito pH = 5.

Nota. Todas las soluciones deben ser de elaboración reciente. Excepto el acetato de amonio.

1. NaOH 10 N 400 ml
2. Hidroxiquinoleina 10mM 500 ml
3. 5.41 gr de bisulfito de sodio se disuelven en 8 ml agua, temperatura de 50°C

- Adicionar 280 ml de solución de bisulfito.
- Incubación de 4 horas a 50 – 55°C.

DESALINIZACIÓN

Utilización de QIAEX II. Protocolo de desalinización y concentración de DNA en soluciones:

- Adicionar 3 volúmenes (reacción de bisulfito) de amortiguador QX1(QIAGEN, 1018326), 2 volúmenes agua y 5 ml QIAX II (perlas). Homogenizar.
- Centrifugar 1 minuto a 10,000 – 12,000 x g.
- Decantar, centrifugar y eliminar exceso.
- Lavar 2 veces con 500 ml de amortiguador PE Wash buffer.
- Centrifugar 1 minuto a 10,000 – 12,000 x g.
- Decantar, centrifugar y eliminar exceso.
- Evaporar por 5 minutos a 50 °C o hasta que el botan este blanco.
- Eluir con 112 ml de H₂O (50 °C) por 10 minutos.
- Centrifugar 2 minutos a 10,000 – 12,000 x g.

DESULFONACIÓN

- Recuperar 110 ml del sobrenadante y ajustar a una concentración de 0.3N de NaOH.
Nota: el volumen final de la desalinización debe ser de 111 ml, adicionando 11 ml de NaOH 3 N.
- Incubar a 37 °C por 20 minutos.
- Adicionar 47 µl de Acetato de Amonio 10 M, 1 mg de acarreador y 600 ml de etanol absoluto.

PRECIPITACIÓN

- Precipitar de 1hr a 16 hrs
- Precipitar de 1hr a 16 hrs A -80 °C
- Centrifugar por 30 minutos de 10,000 – 12,000 x g, a 4 °C .
- Lavar con solución de etanol al 75%, 500 ml.
- Centrifugar por 15 minutos de 10,000 – 12,000 x g, a 4 °C.
- Decantar y eliminar el exceso.
- Evaporar por 10 minutos a temperatura ambiente.

NOTA: Todos los reactivos y DNA modificado son fotosensibles, por lo que es necesario protegerlos de la luz.

AMPLIFICACION DE SNURF-SNRP

Se realiza amplificación previa de la región promotora del exón 1 del gen SNURF-SNRP por medio de PCR de metilación alelo especifica. El amplicón cubre al exón 1 de SNURF-SNRP desde la posición -123 a la +115.

Stock	Concentración final
Buffer PCR 10X	Buffer PCR 1X
MgCl ₂ 25Mm	MgCl ₂ 1.5 Mm
dNTPs 0.25 Mm	dNTPs 0.2 mM
Primers 1 Mm	Primers 0.08 mM
BSA 2 mg/ml	BSA 0.2 mg/ml
Taq pololimerasa Gold 5U/ml	0.02 U/ml
H ₂ O	---- reacción de 25 ml

DNA para la reacción: 5ml.

De la misma manera el oncogén ABL (Abelson murine leukemia viral oncogene homolog 1) fue modificado con bisulfito en una reacción separada, para presentarse como un control positivo.

GEN	SECUENCIA	Temperatura de alineación Ta (°C)	Producto de amplificado (pdb)
SNRPN - PRIMERA REACCIÓN			
SNRPN	MAT: 5'-TATTGCGGTAAATAAGTACGTTTGC GCGGT-3'	60° C	313
	COMUN: 5'-CTCCAAAACAAAAACTTTAAAACCCAAATTCC-3'		
	PAT: 5'-GTAGGTTGGTGTGTATGTTTAGGT-3'		271
ABL - PRIMERA REACCIÓN			
ABL	C1-1: 5'- CGCGTTTCGGTTAGGCGGAGACGCGGTGCGC-3'	58° C	519
	C2-1: 5'- AAACAACCCCTTCTTAAATTTACAA -3'		
ABL	U1-1: 5'- TGTGTTTTGGTTAGGTGGAGATGTGGTTGT-3'	58° C	519
	U2-1: 5'- AAACAACCCCTTCTTAAATTTACAA-3'		

ANALISIS CUANTITATIVO DE LOS ALELOS METILADOS

El análisis cuantitativo de los alelos metilados se realizo utilizando una Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real (RT-PCR). Para determinar el grado de metilación, se agregaron a la reacción 2 sondas marcadas fluorescentemente MGB TaqMan® específicas para cada blanco, ya sea el alelo no metilado (VIC) o el alelo metilado (FAM). Los elementos de la muestra se calculan considerando que 0.1 mL = 1 U.

ELEMENTOS	CONCENTRACION FINAL
DNA tratado con bisulfito de sodio	100-200 ng
ABI Universal MasterMix	5 µL
AmpliTaq Gold (Perkin Elmer)	2.5 U
SNRPqmF	2.5 µM
SNRPqmR	2.5 µM
FAM (SNRPN1mem)	150 nM
VIC (SNRPNe1un)	150 nM

Se realizó RT-PCR utilizando tubos ópticos con tapa y un volumen final de 10 µl, por medio del ABI Prism 7000 Sequence Detection System.

Las condiciones de ciclado de la PCR fueron las siguientes:

CONDICIONES DE CICLADO		
Desnaturalización	95°C	15 segundos
Alineamiento	60°C	1 min
Extensión	70°C	1 min
	4°C	∞

} 40X

El ciclo en el que la señal fluorescente atraviesa el umbral se denomina C_T , y la diferencia entre los valores de C_T de las dos pruebas marcadas dentro de la muestra (ΔC_T) es calculada como $\Delta C_T = C_{T-VIC} - C_{T-FAM}$. Todas las muestras fueron corridas por triplicado, y la media fue utilizada para el análisis posterior. Los pacientes con delección fueron identificados calculando la dosis génica, usando el método $2^{-\Delta\Delta C_T}$

8.2.2. SECUENCIACION Y ANALISIS DE LAS MUTACIONES EN LOS GENES MECP2 y NSD1

PURIFICACIÓN DE DNA

Se realizó mediante columnas con el kit Center-Sep (Spin Columns) de Pricenton Separations. Se colocaron 2 tubos, cada uno con un oligo diluido (1mM). Para la hidratación de las columnas, éstas se lavaron con agua destilada y se agregó 0.06 gr de sephadex; una vez que estuvieron secas y limpias. Se agregó 800 µl de agua destilada y se hidrataron por 2 horas. Se colocaron en 2 tubos de 2 ml y se centrifugaron a 3,000 RPM durante 3 minutos para eliminar el exceso de agua.

La columna se colocó en tubos de 500 µl, se agregó el producto de PCR (obtenido del paso anterior) sin tocar el sephadex y se centrifugó a 3,000 RPM por 3 minutos. Se dejó secar el producto con el secador o ventilación y se resuspendió en 20 µl de TSR (Template Supresion Reagent). Para la secuenciación del producto de DNA secuenciación del producto de DNA secuencia específica, éste se desnaturalizó incubándose a 95°C por 5 minutos e inmediatamente después se colocó en hielo.

PCR y SECUENCIACIÓN AUTOMATIZADA DIRECTA POR MÉTODO SANGER

Se realizó estudio de PCR de acuerdo a metodología estándar utilizando oligonucleótidos específicos para los genes MECP2, NSD1 Y SMN1. Se realizó una reacción de secuencia utilizando el producto purificado por medio de una reacción de PCR de una sola cadena y se incorporaron dNTPs marcados con fluorescencia utilizando el reactivo Big Dye (Applied Biosystems).

VIII. RESULTADOS

Se estudiaron 30 pacientes de ambos sexos, de 0 a 2.6 años, con hipotonía moderada o severa de origen central y de causa desconocida. Todos ellos mexicanos, referidos de las clínicas de Pediatría, Neurología Pediátrica y Neonatología del Hospital General de México, el Hospital Infantil de México Federico Gómez y el Instituto Nacional de Perinatología.



FIGURA 5. Infantes hipotónicos valorados por nuestro servicio.

Todos los pacientes fueron evaluados por el servicio de Genética (**Figura 5**), se realizó nuevamente historia clínica y exploración física, con especial énfasis en los aspectos que se muestran en el **Anexo 4**. Se excluyeron 7 pacientes. Tres de los casos no presentaban datos

de hipotonía real, en dos pacientes se demostró la presencia de antecedentes perinatales hipóxico-isquémicos y en un caso se determinó el antecedente de sepsis neonatal. **(Tabla 4)**

Tabla 4. Pacientes excluidos por antecedentes en la historia clínica	
Motivo de Exclusión	Numero de pacientes
No presentaban hipotonía	3
Antecedente perinatal Hipóxico-Isquémico	3
Sepsis	1

En base al análisis clínico y los estudios de gabinete se excluyeron a 4 pacientes mas que presentaban alteraciones estructurales significativas del sistema nerviosos central. Tres pacientes con diagnósticos clínicos de Hidrocefalia ligada a X y un paciente con craneosinostosis. **(Tabla 5)**

Tabla 5. Pacientes excluidos por diagnostico clinico	
Motivo de Exclusión	Numero de pacientes
Diagnostico clínico de Hidrocefalia ligada a X	3
Diagnostico clínico de Craneosinostosis	1

Se incluyeron 19 pacientes con hipotonía moderada a severa de origen central y de causa desconocida, 13 de sexo femenino (68%) y 6 de sexo masculino (32%)

ANALISIS MOLECULAR DEL GEN SNURF-SNRP Y DIAGNOSTICO CLINICO DE PWS

Durante la segunda fase del estudio, se realizó estudio molecular para el diagnostico del Síndrome de Prader-Willi. Para determinar el patrón de metilación alelo específica del gen SNURF-SNRP, se amplificaron las regiones del DNA previamente modificadas mediante la técnica de bisulfito de sodio y posteriormente se procesaron a través de Análisis Cuantitativo de Alelos Metilados por PCR en tiempo real (QAMA). Se utilizo al gen ABL, igualmente

modificado por bisulfito de sodio como control normal y se analizaron las sondas de los alelos metilado (FAM) y de los alelos no metilados (VIC) (**Figura 6**)



Figura 6. Análisis cuantitativo por PCR de los alelos metilados SNURF/SNRP en un individuo normal. 1) Gen ABL utilizado como control normal modificado por bisulfito. 2) Curva de amplificación de la sonda FAM, que representa al alelo metilado 3) Curva de amplificación de la sonda VIC que representa al alelo no metilado. La línea del umbral es marcada en rojo.

Del total de los 19 pacientes analizados, en 8/19 (42.10%) se observó un patrón de metilación anormal compatible Síndrome de Prader-Willi (**Figura 7**).

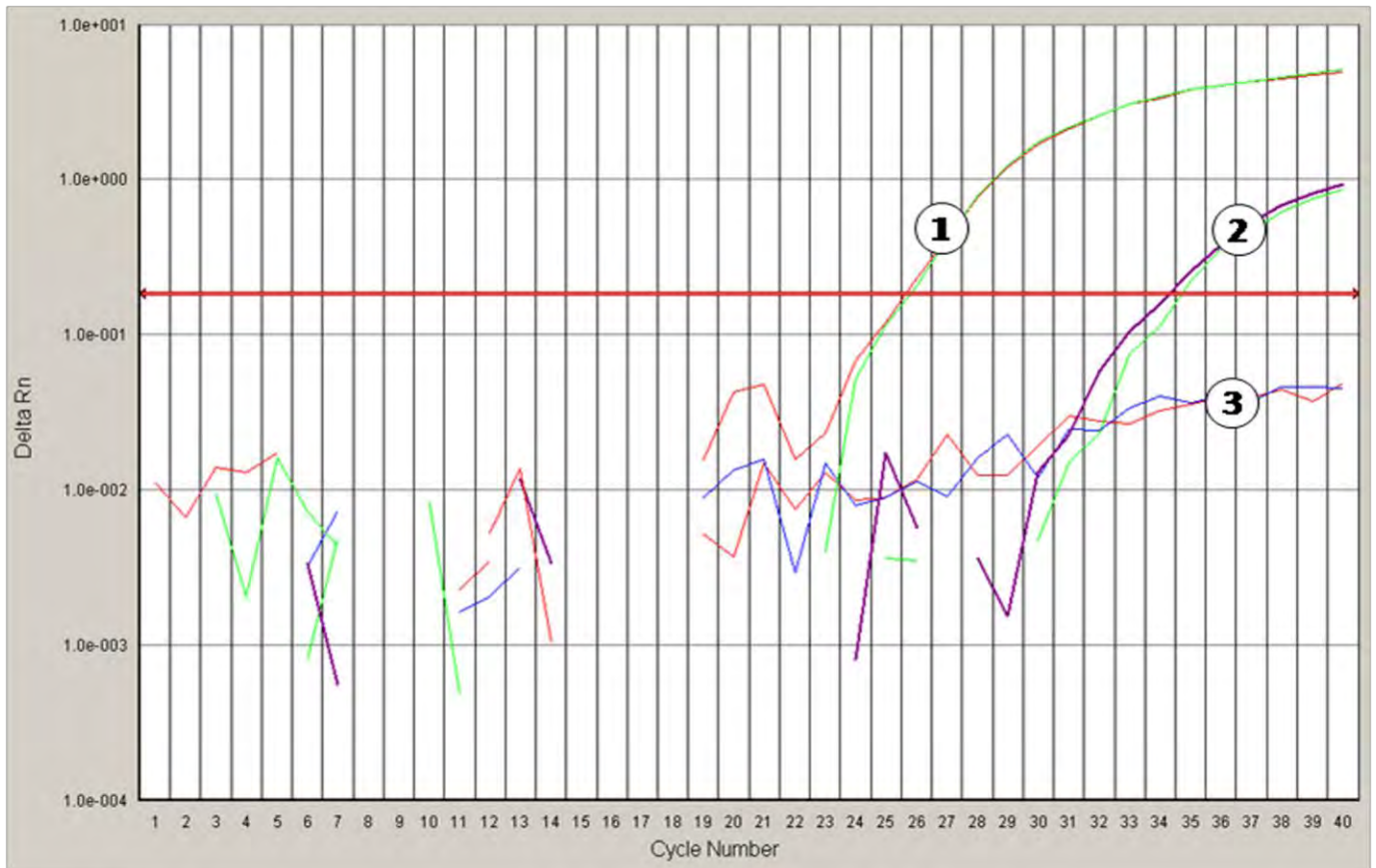


Figura 7. Análisis cuantitativo por PCR de los alelos metilados SNURF/SNRP en un paciente con PWS. 1) Gen ABL utilizado como control normal modificado por bisulfito. 2) Amplificación del gen metilado. 3) En los pacientes con el síndrome de Prader-Willi se observa ausencia el alelo no metilado y por el contrario persiste el alelo metilado.

ANALISIS DE OTRAS ENFERMEDADES GENETICAS ASOCIADAS.

En los 8 pacientes restantes, y de acuerdo a la evolución y el seguimiento, se realizó diagnóstico molecular del Síndrome de Rett, el Síndrome de Sotos y de Atrofia muscular espinal tipo 1, mediante secuenciación automatizada directa de los genes *MERCP2*, *NSD1* y *SMN1* respectivamente. Los resultados mostraron la presencia de un paciente con Síndrome de Rett (1/19, 5.26%), un paciente con Síndrome de Sotos (1/19, 5.26%) y un paciente con Atrofia muscular espinal tipo 1 (1/19, 5.26%) por delección de los exones 7/8 del gen *SMN1*.

En el caso de los pacientes con Rett, las mutaciones detectadas se muestran en la **Tabla 8**:

Tabla 8. Análisis molecular del gen MECP2		
ESTUDIO	RESULTADO	INTERPRETACION
Secuenciación de MECP2	c.316C>T (p.R106W)	Mutación
Secuenciación de MECP2	c.1234G>A (p.V412I)	Variante normal
MECP2	Sin deleciones / duplicaciones	

En el caso del paciente con Síndrome de Sotos, la mutación detectada fue una mutación sin sentido de el exón 4 en la posición 1013 no reportada previamente. Siendo homocigoto para el cambio C2391G (**Figura 8**)

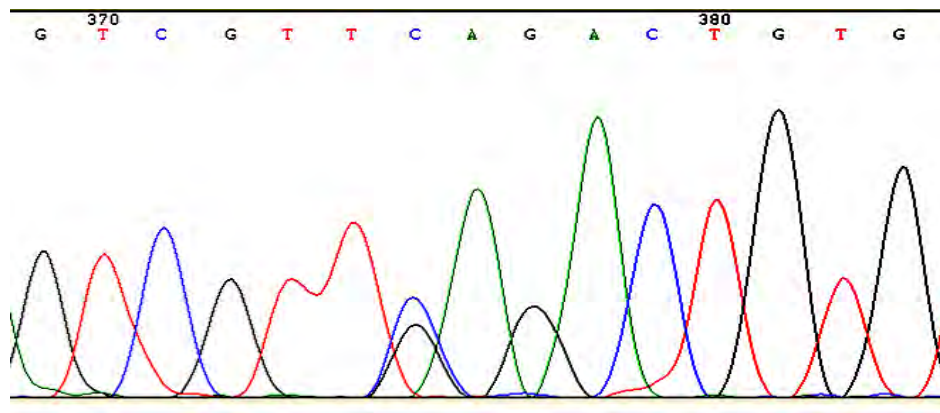
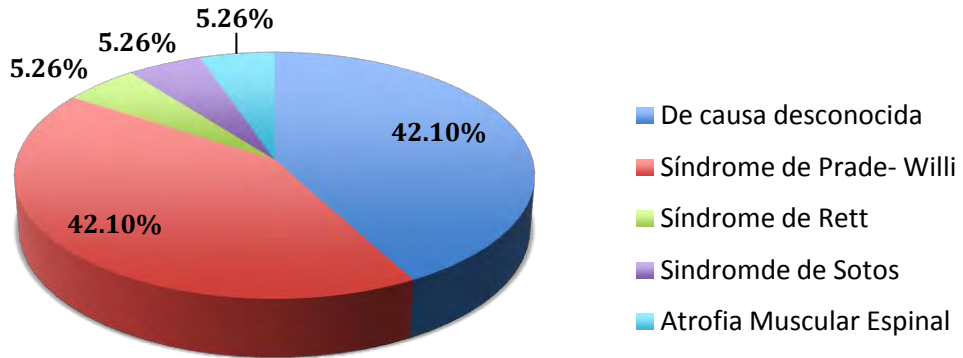


FIGURA 8. Análisis de las mutaciones en el gen NSD1. Se muestra homocigocidad en el cambio C2391G, que condiciona una mutación sin sentido en el exón 4, en la posición 1013.

En la **Gráfica 1**, se muestran las causas de hipotonía detectadas en los 19 pacientes analizados en el estudio. Podemos ver que en ocho pacientes no se pudo determinar la causa real de la hipotonía central (42.0%).

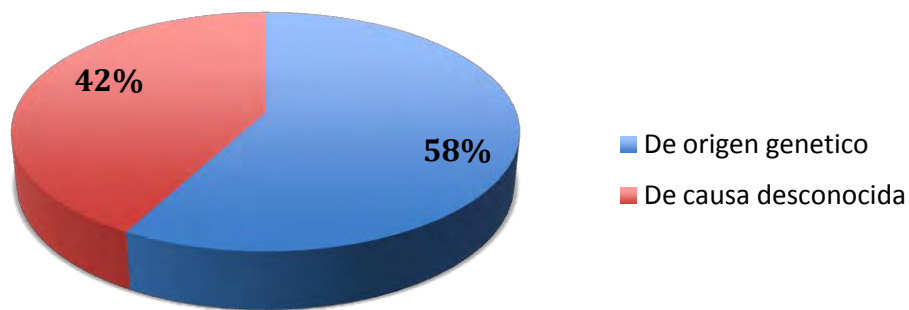
ORIGEN DE LA HIPOTONIA



Gráfica 1. Análisis de las patologías detectadas en 19 pacientes con hipotonía como único dato clínico de presentación

De los 19 pacientes con hipotonía central, al abordaje clínico y molecular en conjunto, logro detectar al 58% de los casos. En la **Gráfica 2**, se analiza la relación del origen de la hipotonía central de origen genético con el porcentaje de casos en los que no se llegó a un diagnóstico.

HIPOTONIA CENTRAL INFANTIL



Gráfica 2. Relación del origen de la hipotonía central infantil detectada en 19 pacientes único dato clínico de presentación.

IX. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

La hipotonía neonatal representa un motivo de consulta relativamente frecuente en la práctica pediátrica diaria y forma parte del cuadro clínico de un numeroso grupo de enfermedades. Es importante realizar una evaluación clínica detallada de estos pacientes para poder determinar si realmente existe hipotonía central o periférica y si puede ser explicada por algún antecedente como hipoxia perinatal o sepsis. Identificar la causa de fondo es crucial para el manejo oportuno, el tratamiento y el pronóstico del paciente.

Durante los últimos dos años se han referido al servicio de genética un total de 30 pacientes por hipotonía de causa desconocida. En este estudio se incluyeron un total de 19 pacientes con hipotonía moderada a severa de origen central y de causa desconocida. De estos, el 58% de los casos, presentaban alguna enfermedad genética y solamente en el 42% de los pacientes, no se logró identificar una causa real de la hipotonía.

Dentro de los pacientes con una causa genética definida, el Síndrome de Prader-Willi fue la causa más frecuente con un 42.10%, seguido del Síndrome de Rett, el Síndrome de Sotos y la atrofia muscular espinal, que en esta serie se presentaron en proporción similar a razón de un paciente positivo para cada padecimiento (5.25% respectivamente).

Basados en evidencia clínica de varias series, la hipotonía central representa del 60% al 80% de los casos de hipotonía, mientras que la hipotonía periférica se presenta en el 15-30%^{2,13}. Las enfermedades que cursan con hipotonía central generalmente están asociadas a debilidad muscular axial, fuerza normal acompañada de hipotonía y reflejos osteotendinosos normales o aumentados^{15,39}. Aunque el universo de pacientes analizados en esta serie es pequeño, dicha proporción pudo confirmarse, ya que de todos los pacientes con un diagnóstico genético que presentaban hipotonía central (10/11) representaban el 91%, mientras que los casos de hipotonía periférica (un paciente con atrofia muscular espinal) representaban únicamente el 9%.

El diagnóstico clínico, puede ayudarnos a sospechar alguna de estas patologías, sin embargo, no siempre se puede corroborar por clínica la presencia de muchas de las alteraciones que se pueden presentar de fondo en el niño hipotónico. Tal es el caso de los pacientes con Prader-Willi incluidos en nuestro estudio, ya que la valoración clínica de los 23 pacientes iniciales, incluía la aplicación de los criterios de Holm para el diagnóstico de PWS. Observamos que la diferencia en puntaje entre el grupo de pacientes con PWS y sin PWS fue bajo (puntaje promedio 5 vs 4.5 respectivamente). Esto se explica, por que muchos de los datos claves en el cuadro clínico de estos niños, se presentan en edades avanzadas, motivo por el cual los niños con mayores puntajes se encontraban entre los 18 y 24 meses de edad.

Previamente se había reportado en la literatura que aproximadamente un 30 – 45%⁴⁰ de los pacientes con hipotonía central de causa desconocida tienen Síndrome de Prader-Willi, en ésta serie nosotros encontramos un 42.2 % de pacientes positivos, lo que nos indica que el beneficio de realizar esta prueba a manera de screening en pacientes hipotónicos es relativamente benéfica en costo-beneficio.

Por otro lado, sabemos que existen reportes claros sobre el rol que juegan las mutaciones en de MECP2 como causa de hipotonía central neonatal⁴¹. Dentro de las causas de hipotonía central el Síndrome de Rett representa el 6.7% aproximadamente.¹⁴ En nuestra revisión , el único caso que se presento represento el 5.52%. La mutación reportada para el gen MECP2 fue una mutación sin sentido, R106W, que se encuentra dentro del dominio metilado de unión al DNA y afecta la capacidad de reprimir la transcripción.²⁴ En este caso, la mutación que se presento fue *de novo*, y al igual que los reportes previos en el Síndrome de Rett corresponden al 76% de los casos esporádicos y el 45% son familiares. Se sabe que existe una fuerte correlación de esta mutación (78%) con epilepsia y cuadro convulsivos entre las pacientes con Síndrome de Rett²³, sin embargo no se ha reportado una relación directa de la hipotonía con la mutación que encontramos.

El único reporte en relación a esta asociación hasta la fecha es el de Heilstedt, *et al*⁴² donde la mutación encontrada se trataba de una mutación sin sentido que condicionaba el cambio de una arginina por una cisteína en la posición 306 del gen MECP2 (R306C). De acuerdo con

algunos estudios, el diagnóstico oportuno de esta patología podría mejorar la calidad de vida de las pacientes por medio de terapia física apropiada ⁴³

La atrofia muscular espinal (AME), es una enfermedad autosómica recesiva que condiciona degeneración de las células de las astas anteriores. Los pacientes con AME presentan hipotonía al nacimiento o durante los primeros años de vida. La presencia de fasciculaciones de la lengua y reflejos osteotendinosos profundos ausentes o disminuidos, contractura articular moderada y antecedente de movimientos fetales disminuidos completan panorama clínico de estos pacientes⁴⁴. Aunque estos pacientes se presentan con hipotonía central, el análisis posterior de la fisiopatología de la lesión, hace que se incluyan dentro de las causas de hipotonía neonatal de causa periférica. La incidencia de la atrofia muscular espinal tipo 1 como causa de hipotonía neonatal, se ha reportado tan alta como un 18.8% de acuerdo con el estudio de Dua *et al* ⁴⁵ donde la AME era la causa más común de hipotonía en 70 niños con hipotonía infantil.

Existen dos genes idénticos, muy cercanos, que están localizados en el cromosoma 5q13, SMNT (SMN-telomérico o SMN1) y SMNC (SMN-centromérico). La Atrofia muscular espinal es causada por defectos en el gen telomérico. Al igual que nuestro paciente, 95% de los casos con esta patología, presentan homocigocidad para las deleciones en el exón 7 del gen SMN1, sin embargo, el 5% son heterocigotos para las mutaciones del exón 7 y el 1% presenta mutaciones intragénicas que pueden ser homocigóticas o heterocigóticas.⁴⁵ El defecto molecular podría estar asociado a alteraciones secundarias de la oxidación de los ácidos grasos en las células de las astas anteriores y interrupción del transporte axonal.⁴⁶ De igual manera el diagnóstico oportuno podría permitirnos ofrecerle a estos pacientes, terapias específicas que actualmente están en investigación ^{47,48} antes de desarrollar una afección irreversible de la función motora.

En el paciente con Síndrome de Sotos, la mutación que encontramos, no ha sido previamente reportada. Se deben realizar más estudios al respecto, para poder realizar una asociación fenotipo-genotipo de los pacientes con esta mutación.

En conclusión, un adecuado asesoramiento genético es esencial para la familia de el niño hipotónico, después del hacer el diagnostico de la patología de fondo; todo esto con el fin de tener oportunidades de manejo y tratamiento oportuno, así como recibir el adecuado apoyo psicosocial, de planificación familiar y de sustento al paciente y a su familia.

X. BIBLIOGRAFIA

1. Dubowitz, V. The floppy infant--a practical approach to classification. *Developmental Medicine & Child Neurology* **10**, 706–710 (1968).
2. Prasad, A. N. & Prasad, C. Genetic evaluation of the floppy infant. *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* **16**, 99–108 (2011).
3. Paro-Panjan, D. & Neubauer, D. Congenital hypotonia: is there an algorithm? *Journal of Child Neurology* **19**, 439–442 (2004).
4. Gurfinkel, V. *et al.* Postural Muscle Tone in the Body Axis of Healthy Humans. *Journal of Neurophysiology* **96**, 2678–2687 (2006).
5. Chaitow, L. & DeLany, L. C. J. W. *Aplicación clínica de las técnicas neuromusculares*. 599 (2007).
6. Waxman, S. G. *Clinical neuroanatomy*. 389 (McGraw-Hill Medical: 2003).
7. Swaiman, K. F. & Ashwal, S. *Pediatric neurology*. 1494 (1999).
8. Prasad, A. N. & Prasad, C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain and Development* **25**, 457–476 (2003).
9. Tudesky, D. Niño Hipotonico. Guías de manejo del Hospital Infantil de México. Federico Gómez. 1–8 (2011).
10. Bittel, D. C. & Butler, M. G. Prader–Willi syndrome: clinical genetics, cytogenetics and molecular biology. *ERM* **7**, (2005).
11. Bodensteiner, J. B. The evaluation of the hypotonic infant. *Semin Pediatr Neurol* **15**, 10–20 (2008).
12. Volpe, J. J. *Neurology of the Newborn*. 1094 (W B Saunders Company: 2008).
13. gowda, V. Evaluation of the floppy infant. 1–5 (2007).
14. Birdi, K., Prasad, A. N., Prasad, C., Chodirker, B. & Chudley, A. E. The Floppy Infant: Retrospective Analysis of Clinical Experience (1990–2000) in a Tertiary Care Facility. *Journal of Child Neurology* **20**, 803–808 (2005).
15. LISI, E. C. & COHN, R. D. Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature. *Developmental Medicine & Child Neurology* **53**, 586–599 (2011).
16. Shumway-Cook, A. & Woollacott, M. H. Dynamics of postural control in the child with

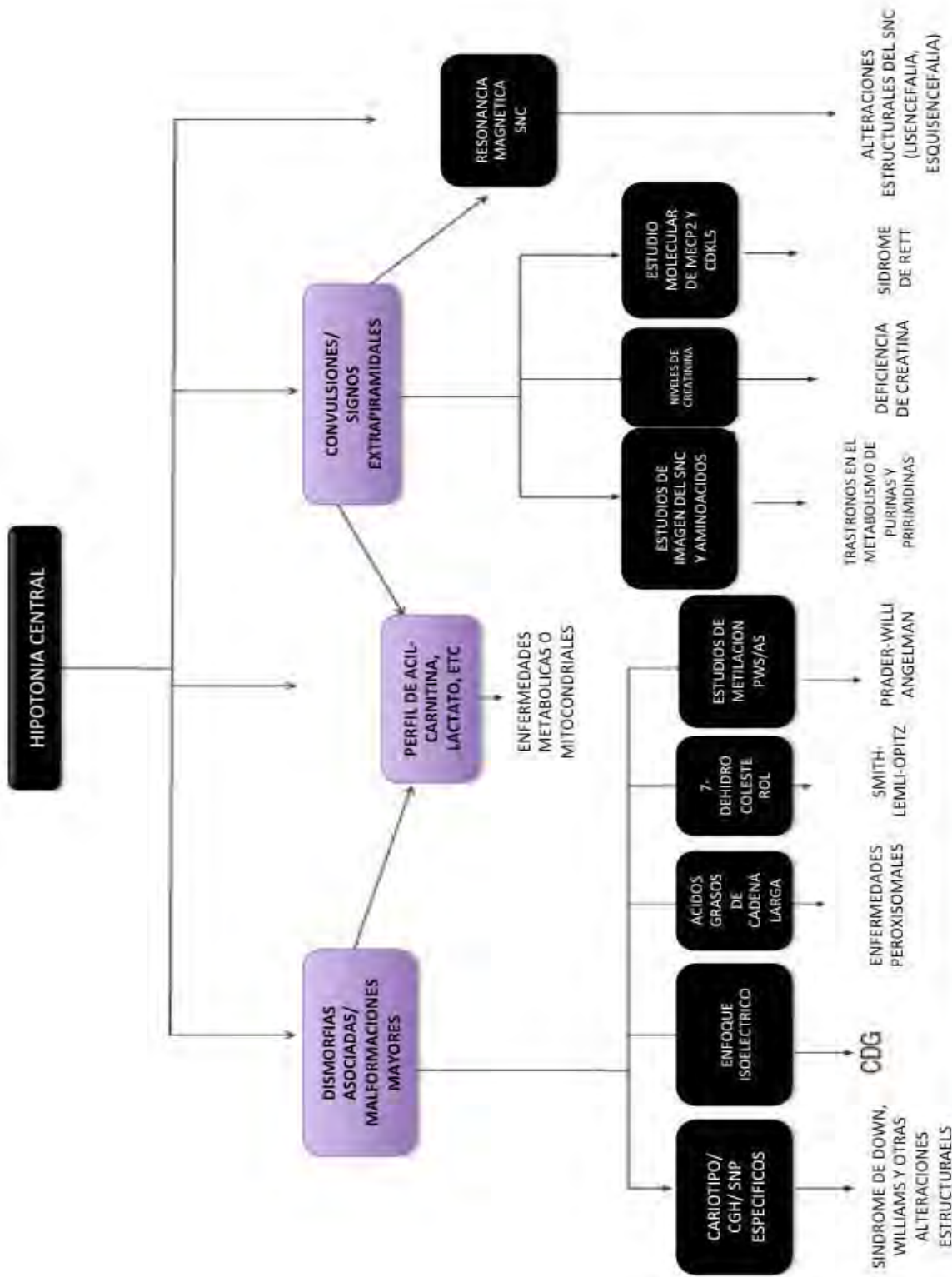
- Down syndrome. *Physical Therapy* **65**, 1315–1322 (1985).
17. Korenberg, J. *et al.* Down syndrome phenotypes: the consequences of chromosomal imbalance. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **91**, 4997 (1994).
 18. Cimolin, V. *et al.* Gait patterns in Prader-Willi and Down syndrome patients. *Journal of NeuroEngineering and Rehabilitation* **7**, 28 (2010).
 19. Cataletto, M., Angulo, M., Hertz, G. & Whitman, B. Prader-Willi syndrome: A primer for clinicians. *International Journal of Pediatric Endocrinology* **2011**, 12 (2011).
 20. Goldstone, A. P. *et al.* Recommendations for the Diagnosis and Management of Prader-Willi Syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* **93**, 4183–4197 (2008).
 21. Pérez, D. R. *et al.* Síndromes de Prader-Willi y de Angelman. Experiencia de 21 años. *Acta Otorrinolaringológica Española* 1–7 (2012).doi:10.1016/j.anpedi.2012.01.021
 22. Smeets, E. E. J., Pelc, K. & Dan, B. Rett Syndrome. *Mol Syndromol* **2**, 113–127 (2011).
 23. Glaze, D. G. *et al.* Epilepsy and the natural history of Rett syndrome. *Neurology* **74**, 909–912 (2010).
 24. Yusufzai, T. M. & Wolffe, A. P. Functional consequences of Rett syndrome mutations on human MeCP2. *Nucleic Acids Res.* **28**, 4172–4179 (2000).
 25. Bahi-Buisson, N. *et al.* Key clinical features to identify girls with CDKL5 mutations. *Brain* **131**, 2647–2661 (2008).
 26. Van Veldhoven, P. P. Biochemistry and genetics of inherited disorders of peroxisomal fatty acid metabolism. *J. Lipid Res.* **51**, 2863–2895 (2010).
 27. FitzPatrick, D. R. Zellweger syndrome and associated phenotypes. *Journal of Medical Genetics* **33**, 863–868 (1996).
 28. Wills, A. J., Manning, N. J. & Reilly, M. M. Refsum's disease. *QJM* **94**, 403–406 (2001).
 29. Porter, F. D. Smith–Lemli–Opitz syndrome: pathogenesis, diagnosis and management. *Eur J Hum Genet* **16**, 535–541 (2008).
 30. DeBarber, A. E., Eroglu, Y., Merkens, L. S., Pappu, A. S. & Steiner, R. D. Smith–Lemli–Opitz syndrome. *ERM* **13**, (2011).
 31. Korade, Z., Xu, L., Shelton, R. & Porter, N. A. Biological activities of 7-dehydrocholesterol-derived oxysterols: implications for Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J. Lipid Res.* **51**, 3259–3269 (2010).
 32. Baujat, G. & Cormier-Daire, V. Sotos syndrome. *Orphanet J Rare Dis* **2**, 36 (2007).

33. Argente, J. & Sotos, J. F. Hipercrecimientos con y sin obesidad: fundamentos clínicos y moleculares. *Anales de Pediatría* **76**, 161.e1–161.e28 (2012).
34. Berdasco, M. *et al.* Epigenetic inactivation of the Sotos overgrowth syndrome gene histone methyltransferase NSD1 in human neuroblastoma and glioma. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* **106**, 21830–21835 (2009).
35. Cortès-SaladelaFont, E. *et al.* Síndrome de Sotos: nueva mutación «sin sentido» del gen NSD1 que presenta cutis laxa neonatal. *Anales de Pediatría* **75**, 129–133 (2011).
36. Aydınli, N., Baslo, B., Çalışkan, M., Ertaş, M. & Özmen, M. Muscle ultrasonography and electromyography correlation for evaluation of floppy infants. *Brain and Development* **25**, 22–24 (2003).
37. Pisani, F. & Carboni, P. Role of EMG in congenital hypotonia with favorable outcome. *Acta Biomed* **76**, 171–174 (2005).
38. Russell, J. W., Afifi, A. K. & Ross, M. A. Predictive value of electromyography in diagnosis and prognosis of the hypotonic infant. *Journal of Child Neurology* **7**, 387–391 (1992).
39. Laugel, V. *et al.* Diagnostic approach to neonatal hypotonia: retrospective study on 144 neonates. *Eur J Pediatr* **167**, 517–523 (2007).
40. Diagnostic approach to neonatal hypotonia: retrospective study on 144 neonates. 1–7 (2008).doi:10.1007/s00431-007-0539-3
41. Chapeau, C. A. *et al.* Dendritic spine pathologies in hippocampal pyramidal neurons from Rett syndrome brain and after expression of Rett-associated MECP2 mutations. *Neurobiol. Dis.* **35**, 219–233 (2009).
42. Heilstedt, H. A., Shahbazian, M. D. & Lee, B. Infantile hypotonia as a presentation of rett syndrome. *Am. J. Med. Genet.* **111**, 238–242 (2002).
43. Lotan, M. & Hanks, S. Physical Therapy Intervention for Individuals with Rett Syndrome. *TheScientificWorldJOURNAL* **6**, 1314–1338 (2006).
44. D'Amico, A., Mercuri, E., Tiziano, F. D. & Bertini, E. Spinal muscular atrophy. *Orphanet J Rare Dis* **6**, 71 (2011).
45. Dua, T. *et al.* Spectrum of floppy children in Indian scenario. *Indian Pediatr* **38**, 1236–1243 (2001).
46. Ikenaka, K. *et al.* Disruption of Axonal Transport in Motor Neuron Diseases. *IJMS* **13**,

1225–1238 (2012).

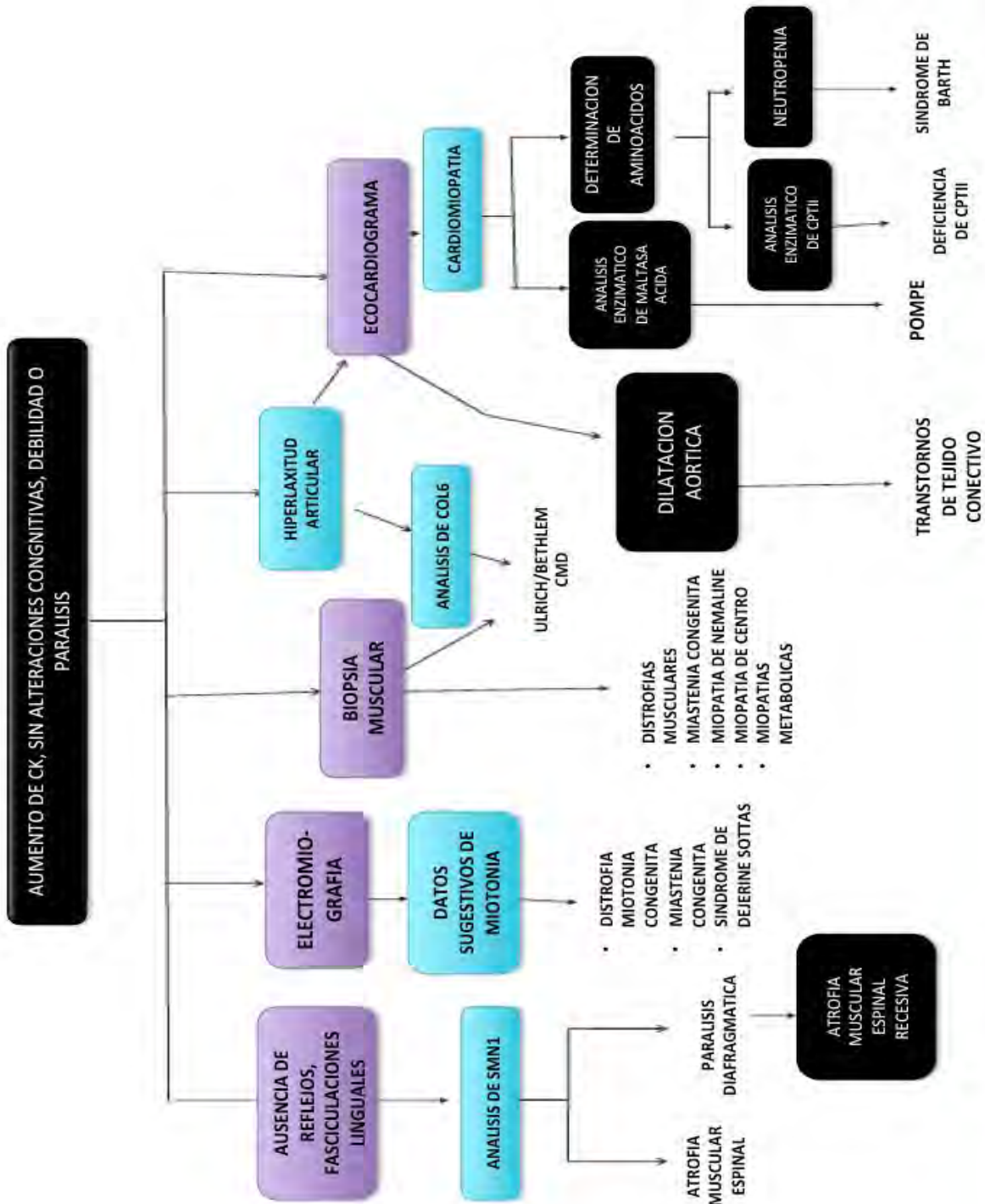
47. Tanaka, F. *et al.* Current Status of Treatment of Spinal and Bulbar Muscular Atrophy. *Neural Plasticity* **2012**, 1–8 (2012).
48. Tsai, L.-K. Therapy Development for Spinal Muscular Atrophy in SMN Independent Targets. *Neural Plasticity* **2012**, 1–13 (2012).

Anexo 1. HIPOTONÍA CENTRAL

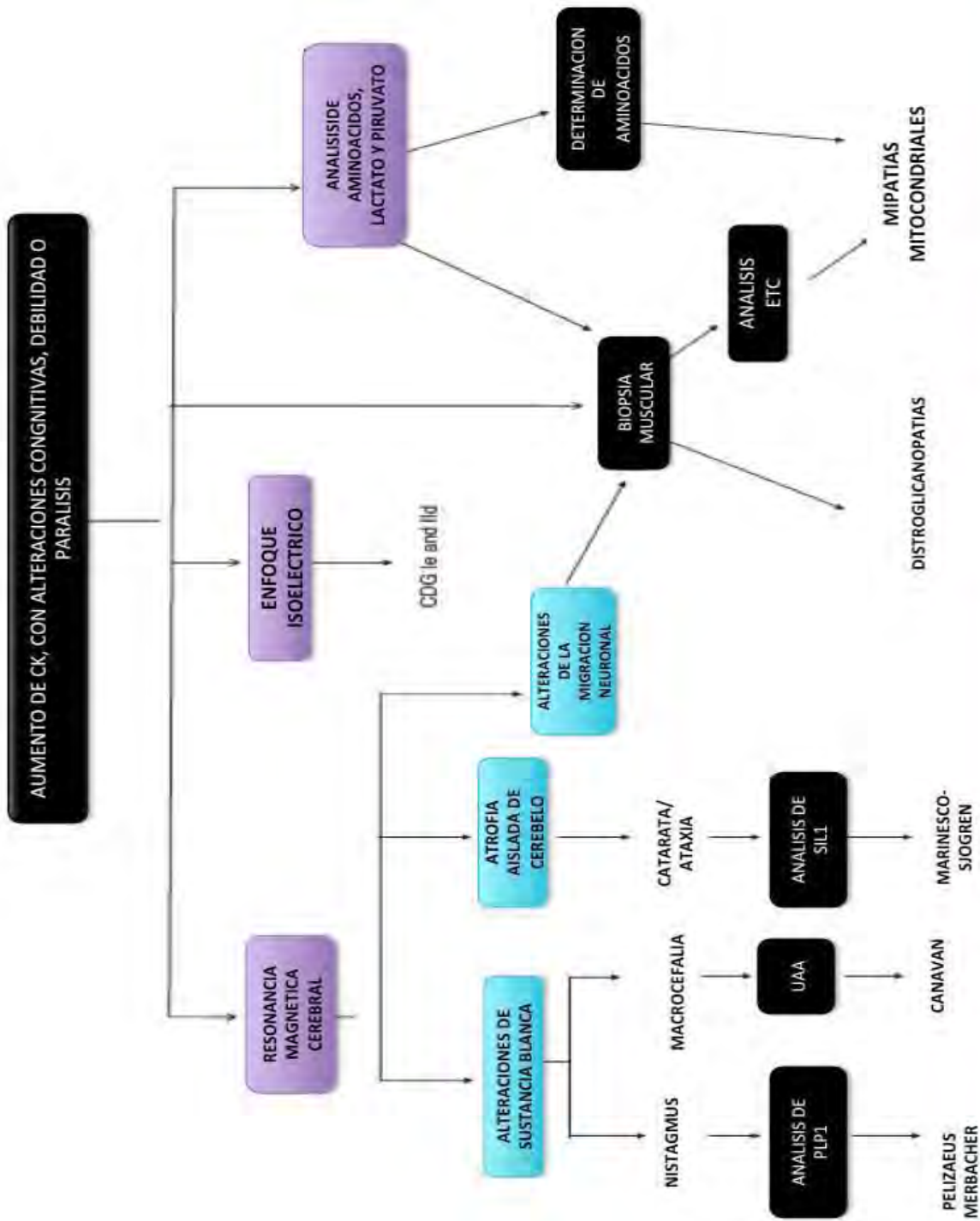


Adaptado de LISI, E. C. & COHN, R. D. Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: perspective⁵³ from a hypotonia specialty clinic and review of the literature. *Developmental Medicine & Child Neurology* **53**, 586–599 (2011).

Anexo 2. HIPOTONÍA PERIFÉRICA



Anexo 3. HIPOTONÍA MIXTA



Adaptado de LISI, E. C. & COHN, R. D. Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature. *Developmental Medicine & Child Neurology* **53**, 55 586–599 (2011).

ANEXO 4 HOJA DE LLENADO DE DATOS.

Fecha: _____

NOMBRE: _____

No expediente: _____ No caso: _____

Familiar responsable: _____

Dirección: _____

_____ Teléfono: _____

Edad: _____ Sexo: _____ Fecha de nacimiento: _____

ANTECEDENTES PERINATALES:

No. gesta: _____ Amenaza/intento aborto: _____

Patologías durante el embarazo:

Exposición a teratógenos:

Percepción de movimientos fetales:

Edad gestacional al término del embarazo:

Tipo de parto:

Lloró y respiró al nacer:

APGAR:

Malformaciones congénitas:

Manejo neonatal:

Tono muscular subjetivo:

Alimentación / succión:

Antecedentes personales patológicos:

DESARROLLO PSICOMOTOR:

Sonrisa social:

Sostén cefálico:

Sedestación:

Bipedestación:

Gateo:

Marcha:

Pinza gruesa:

Pinza fina:

Monosílabos:

Frases:

	Nacimiento	P	sdg	1ª valoración	P	Edad	2ª valoración	P	Edad
PESO									
TALLA									
PC									

EXPLORACIÓN FÍSICA:

Cabeza:

Cara:

Cuello:

Tórax:

Abdomen:

Miembros torácicos:

Manos:

Miembros pélvicos:

Pies:

Genitales:

Postura:

Tono cervical:

Reflejo moro:

Succión:

Preensión:

Búsqueda:

Movimiento:

Resistencia y tono muscular:

ANEXO 5

CRITERIOS DE HOLM PARA DIAGNÓSTICO DE SÍNDROME DE PRADER WILLI

**	Mayores
	Hipotonía neonatal e infantil con dificultad para succión.
	Dificultad para la alimentación y pobre ganancia de peso en la infancia (técnicas especiales de alimentación).
	Ganancia rápida de peso que inicia entre 1 y 6 años, obesidad central.
	Facies característica: diámetro bifrontal estrecho, ojos almendrados, boca en carpa.
	Hipogonadismo / Hipogenitalismo: hipoplasia genital (labios menores y clitoris pequeños / escroto hipoplásico o criptorquidia), pubertad retardada o incompleta, infertilidad.
	Retraso en el desarrollo / retraso mental leve a moderado / dificultad para el aprendizaje.
	Hiperfagia / obsesión por la comida.
	Alteraciones cromosómicas en 15q11-q13.
*	Menores
	Reducción en movimientos fetales y letargia infantil.
	Problemas conductuales característicos: rabietas, terquedad, rigidez, comportamiento obsesivo-compulsivo, robar, mentir.
	Alteraciones del sueño / apneas.
	Talla baja para talla blanco familiar a los 15 años.
	Hipopigmentación.
	Manos y pies pequeñas para talla y edad.
	Patología ocular: esotropía y miopía
	Saliva viscosa.
	Defecto de articulación del lenguaje.
	Pellizcarse, "picarse" la piel.
-	Adicionales
	Umbral para el color alto.
	Vómito disminuido.
	Alteración en la sensibilidad a la temperatura.
	Escoliosis o Xifosis.
	Adrenarca temprana.
	Osteoporosis.
	Habilidad inusual con rompecabezas.
	Estudios neuromusculares normales (biopsia muscular, electromiografía)
	Criterios mayores = 1 punto. Criterios menores = ½ punto. Se requieren para el diagnóstico: <3 años: 5 puntos, de los cuales 4 deben ser criterios mayores >3 años: 8 puntos, 5 de los cuales deben ser criterios mayores. Adicionales solo incrementan o disminuyen la sospecha diagnóstica.