



Universidad
Zaragoza



Facultad de Medicina
Universidad Zaragoza

TRABAJO DE FIN DE GRADO

RECIÉN NACIDO CON HIPOTONÍA GRAVE

NEWBORN WITH SEVERE HYPOTONIA

Autor: Manuel López Herrero

Director: Gerardo Rodríguez Martínez

ÁREA DE PEDIATRÍA

Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física

Facultad de Medicina

Universidad de Zaragoza

2020

ÍNDICE

Resumen/Abstract.....	1
1. Introducción.....	2
1.1. Hipotonía del recién nacido.....	2
1.1.1. Valoración del sistema motor.....	2
1.1.2. Hipotonía de origen central.....	5
1.1.3. Hipotonía de origen periférico.....	6
1.1.3.1. Motoneurona inferior.....	6
1.1.3.2. Nervio periférico.....	8
1.1.3.3. Placa motora.....	9
1.1.3.4. Músculo.....	12
1.2. Lactacidemia en el neonato.....	17
1.2.1. Gluconeogénesis.....	18
1.2.2. Complejo piruvato deshidrogenasa.....	19
1.2.3. Enfermedades mitocondriales.....	20
1.2.4. Acidurias orgánicas.....	20
2. Caso clínico.....	21
2.1. Resumen.....	21
2.2. Presentación.....	24
3. Bibliografía.....	29

RESUMEN

La hipotonía constituye una de las manifestaciones clínicas más frecuentes durante el período neonatal. Puede aparecer en patologías graves, que además del déficit motor, con la consecuente insuficiencia respiratoria y dificultad para la alimentación, asocien discapacidad intelectual. Identificar su origen es un proceso complejo, que consta del estudio del patrón clínico, que permitirá localizar el nivel del sistema nervioso afectado, y de la realización de pruebas complementarias específicas. Sin embargo, la mayoría son de causa genética conocida, por lo que es posible realizar su diagnóstico molecular. En general, no existe tratamiento curativo, requiriendo por tanto un abordaje sintomático multidisciplinar y prevención de las complicaciones. En ocasiones la hiperlactacidemia aparece como signo acompañante, lo que permite guiar el estudio etiológico hacia la búsqueda del error innato del metabolismo subyacente; los principales son los que afectan al metabolismo energético, sobretodo los defectos relacionados con el metabolismo del piruvato y con la cadena respiratoria mitocondrial.

En la presente revisión se detallan ambas entidades con las principales enfermedades que pueden producirlas, a propósito del caso que se relata a su continuación. Éste trata de un recién nacido varón con hipotonía generalizada y debilidad muscular severas, insuficiencia respiratoria grave dependiente de ventilación metálica y acidosis láctica que, por el mal pronóstico de su miopatía mitocondrial, fallece a los 3 meses de vida.

Palabras clave: hipotonía muscular, debilidad muscular, recién nacido, acidosis láctica, enfermedad mitocondrial, trastorno neuromuscular.

ABSTRACT

Hypotonia is one of the most frequent symptoms during the neonatal period. It may correspond to serious pathologies which can associate intellectual disability besides the motor deficit, with the consequent respiratory failure and feeding difficulty. Identifying its origin is a complicated procedure that consists of studying the clinical pattern, in order to find the affected level of the nervous system, and carrying out specific complementary tests. However, most of these diseases have a known genetic cause, so molecular diagnosis is possible. As a general rule, there is no curative treatment, so these patients need a multidisciplinary symptomatic approach and prevention of complications. Lactic acidosis appears sometimes as a concomitant sign; this guides the etiological study to the search for the underlying inborn error of metabolism. The main ones are those that affect energy balance, especially defects of pyruvate metabolism and the mitochondrial respiratory chain complex.

Both manifestations with their related illnesses have been detailed to make this case report. It is about a male newborn with generalized hypotonia, muscle weakness, severe respiratory failure with mechanical ventilation and lactic acidosis who, due to the poor prognosis of his mitochondrial myopathy, dies at 3 months of life.

Keywords: muscle hypotonia, muscle weakness, newborn, lactic acidosis, mitochondrial disease, neuromuscular disease.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. HIPOTONÍA DEL RECIÉN NACIDO

La hipotonía congénita representa un motivo de consulta relativamente frecuente en la práctica pediátrica diaria; se define como la disminución de la resistencia a los movimientos pasivos, pudiendo estar asociada a debilidad muscular, entendida ésta como la pérdida de fuerza. Ambas son las manifestaciones principales de las enfermedades neuromusculares en el período neonatal.¹

Aunque reconocer la hipotonía como signo clínico en el recién nacido sea sencillo, identificar su causa es un proceso más complejo. La exploración física, haciendo hincapié en la evaluación neurológica, es imprescindible para localizar anatómicamente la lesión a nivel del sistema motor, desde sus orígenes en la corteza cerebral hasta su terminación en los músculos. Así mismo, los exámenes complementarios, como los datos de laboratorio y neuroimagen, pueden ser de gran ayuda.²

Recorrer este camino para conocer la etiología es fundamental, pues permitirá decidir el tratamiento a aplicar si lo hay, anticiparse a las morbilidades que pueden surgir y, en definitiva, conocer el pronóstico vital.¹ Por estas razones, y para poder comprender mejor la enfermedad del caso que acontece, a continuación se revisa la valoración del sistema motor en el recién nacido, los principales trastornos neuromusculares según localización y su asociación con la hiperlactacidemia.

1.1.1. VALORACIÓN DEL SISTEMA MOTOR

Anamnesis

Como ya se ha comentado, el diagnóstico diferencial de la hipotonía neonatal es difícil, pero una adecuada anamnesis permitirá acercarse. Debe comenzarse recogiendo, de forma detallada, los antecedentes familiares de enfermedades neuromusculares o errores congénitos del metabolismo, abortos repetidos, retrasos en el crecimiento y desarrollo, cromosopatías y muertes prematuras.³

Así mismo, la información del embarazo y parto también son importantes. Entre los factores de riesgo prenatales se incluyen la mayor edad gestacional, incompatibilidad de grupos sanguíneos, exposición a teratógenos, diabetes materna, epilepsia, ausencia de movimientos fetales, polihidramnios, etc. Las infecciones congénitas del grupo TORCH (toxoplasmosis, rubeola, citomegalovirus y herpes simplex) aumentan el riesgo de disfunción del sistema nervioso central.⁴ Una presentación fetal anormal, un cordón umbilical demasiado corto, las distocias del parto y una puntuación en el test de APGAR ≤ 3 también pueden orientar el desorden neuromuscular. La necesidad de ventilación mecánica tras el parto indica intensa debilidad muscular. Los errores congénitos del metabolismo deben considerarse ante pacientes con normal gestación y parto que, tras un período asintomático, desarrollan hipotonía; por tanto, resulta también interesante determinar los grados de hipotonía y debilidad muscular, y su evolución en el tiempo.⁵

Exploración física

El examen físico ha de realizarse con sumo cuidado, y debe incluir la valoración de características físicas dismórficas, ya que la presencia de ciertas malformaciones congénitas, como la miocardiopatía o la hepatoesplenomegalia, pueden conducir a ciertos síndromes que se manifiesten, en un principio, como trastornos motores.⁵

La mayoría de los neonatos hipotónicos muestran una postura característica en “libro abierto”, con completa abducción y rotación externa de todas las extremidades. La hipotonía se explora mediante tres maniobras clásicas⁶:

1. Tracción ventral: tumbado en decúbito supino, se tira de sus extremidades superiores para intentar incorporarlo. La respuesta normal consiste en que, con cierta latencia, la musculatura de sostén cefálico consigue enderezar la cabeza siguiendo al tronco. En el recién nacido hipotónico la cabeza se mantiene detrás.
2. Suspensión vertical: al sostener al lactante por las axilas, su cintura escapular permite que se sostenga fácilmente en las manos del médico; la hipotonía hace que se deslice.
3. Suspensión horizontal o signo de Landau: el examinador coloca la palma de su mano en el abdomen del paciente, consiguiendo que se sostenga fácilmente en prono con ligera elevación cefálica. En la respuesta anormal, la cabeza y las extremidades caen por la hipotonía de los músculos antigravitacionales.

Existen otros signos característicos de hipotonía, como la artrogriposis (posición fija y limitación del movimiento de las articulaciones principalmente distales), que se muestra como pie zambo equinovaro y deformidades de las muñecas en flexión.⁷ La intensidad del llanto débil, sin apenas muecas faciales ni contacto visual con el explorador, los movimientos respiratorios superficiales o la dificultad para la alimentación son otros síntomas que pueden aparecer.⁵

Es importante diferenciar la hipotonía en central, con predominio axial e hipertonía distal, de la periférica, que destaca a nivel distal en extremidades. Así mismo, hay que determinar si se acompaña o no de debilidad muscular, sugerida ésta por la pérdida de movimientos espontáneos, aunque en condiciones reales la disociación total es rara.⁸

También resulta fundamental la evaluación de los reflejos:

- Osteotendinosos: la miotonía, fasciculaciones y los movimientos de agitación o nerviosismo se consideran patológicos.⁹
- Primarios o infantiles, como la respuesta plantar extensora, el reflejo del moro, la prensión palmar y el reflejo tónico del cuello o “postura de esgrima”. Cualquier asimetría o reacción anormal debe considerarse patológica.³

Con todo ello, se puede llevar a cabo el diagnóstico clínico diferencial de la localización anatómica de la lesión causante de hipotonía, que viene recogido en la siguiente tabla⁹:

LOCALIZACIÓN	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	PATOLOGÍAS
CENTRAL	Hipotonía central Reflejos OT normales o aumentados Reflejos primarios presentes Alteración de las funciones cerebrales superiores	Encefalopatía hipóxico-isquémica Cromosopatías Malformaciones SNC Errores congénitos del metabolismo
ASTA ANTERIOR	Debilidad muscular generalizada Reflejos OT profundos ausentes Reflejos primarios ausentes Fasciculaciones Atrofia proximal	Atrofia músculoespinal Enfermedad de Pompe
NERVIO	Debilidad muscular distal Reflejos OT ausentes Reflejos primarios ausentes Atrofia distal Pérdida de sensibilidad	NHSM I (CMT hipertrófica) NHSM III (Déjerine-Sottas)
PLACA MOTORA	Debilidad muscular Reflejos OT normales Reflejos primarios ausentes Facies idiopática/ptosis	Miastenia gravis Síndromes miasténicos congénitos Botulismo infantil
MÚSCULO	Debilidad muscular Reflejos OT ausentes Reflejos primarios ausentes Atrofia	Distrofia muscular congénita Distrofia miotónica congénita (Steinert) Miopatía metabólica Miopatía mitocondrial

Tabla 1: Diagnóstico diferencial de la hipotonía neonatal.

Exámenes complementarios

Las pruebas que se llevan a cabo de forma sistemática en la evaluación de los recién nacidos con hipotonía se detallan a continuación, aunque pueden incluirse más o menos en función de la enfermedad específica que se sospeche⁵:

- Analítica sanguínea, con hemograma completo, ionograma, glucemia, enzimas hepáticas y musculares (creatina fosfocinasa CPK, aldolasa y transaminasa glutámico-oxaloacética serasa SGOT).
- Electromiograma: se observan la amplitud, duración, número y conformación del potencial de la unidad motora. El normal en recién nacidos es bifásico o trifásico, con amplitud de 100 a 700 µV y duración de 5 a 9 mseg.
- Líquido cefalorraquídeo: cuantificación de las cifras de proteína.
- Biopsia muscular: en un gran número de ocasiones proporciona el diagnóstico definitivo, aunque actualmente ha disminuido su necesidad debido a los grandes avances el estudio genético.

1.1.2. HIPOTONÍA DE ORIGEN CENTRAL

También se llama supranuclear o no paralítica, ya que está afectado el sistema nervioso por encima de la motoneurona del asta anterior de la médula, por lo que se presupone una alteración difusa encefálica. La hipotonía predomina a nivel axial, con hipertonía distal en ocasiones, siendo más grave que la debilidad y, de hecho, algunos niños responden con movimientos fuertes cuando se les estimula. Aunque conservan los reflejos infantiles y los osteotendinosos, es raro observar hiperreflexia, ya que suele suceder tras cumplir el primer mes de vida. A menudo hay otros signos de afectación central, que se recogen en la siguiente tabla, junto a las causas más frecuentes¹⁰:

Embarazo patológico o restricción del crecimiento intraútero
Dismorfias/estigmas genéticos
Disminución de conciencia sin respuesta a estímulos ambientales
Crisis epilépticas
Compromiso de las funciones superiores: contacto, atención
Déficits sensoriales: sordera
Posturas anormales o movimientos involuntarios (distonías)
Compromiso de otros sistemas: hepático, renal, ocular

Encefalopatías agudas:

- Encefalopatía hipóxico-isquémica
- Infecciosa: meningitis, encefalitis, TORCH
- Hemorragia intracranial
- Trauma encefálico
- Tóxico-metabólica: bilirrubina, drogas.

Encefalopatías estáticas:

- Cromosopatías y síndromes: Down, Prader-Willi, Marfan, Cri du Chat
- Disontogénicas (malformaciones del SNC)

Trastornos metabólicos:

- Hipotiroidismo
- Hipoglucemia
- Hipermagnesemia
- Hiperglicinemia no cetósica
- Enfermedades peroxisomales: síndrome de Zellweger

Lesiones medulares: traumatismo

La encefalopatía hipóxico-isquémica es, con diferencia, la causa más frecuente de hipotonía en el período neonatal; Laugel V et al.¹¹ llevaron a cabo un estudio retrospectivo sobre la etiología de la hipotonía de 144 neonatos enfermos, concluyendo que el 82% presentaba un origen central, y en concreto, el 34% encefalopatía hipóxico-isquémica. El siguiente trastorno en frecuencia correspondía a las cromosopatías (26%), seguidas de las malformaciones neurológicas (13%) y las metabolopatías (9%). Como el estudio de esta lesión cerebral difusa por asfixia perinatal es inabordable en esta revisión, y ciertos datos relacionados con su manejo se detallan posteriormente en el diagnóstico diferencial del caso, se prescinde de su desarrollo teórico.

Otra causa frecuente como se ha señalado es el síndrome de Prader-Willi, producido por la delección de la región 15q11.2-q13 paterna (fenómeno de *imprinting* por metilación del alelo materno) en el 65-75% de los casos. El resto se debe a disomía uniparental del cromosoma 15 de origen materno (20-30%) y anomalías del centro regulador de la impronta del cromosoma paterno (1-3%).¹² A la reducción del tono apreciable por la succión débil e importantes problemas con la alimentación, durante el período neonatal se asocian la criptorquidia y un fenotipo característico, consistente en dolicocefalia, ojos almendrados, boca de cupido, manos y pies pequeños, salivación viscosa, hipopigmentación, etc. A partir del año, comienza la ganancia ponderal progresiva, por la obsesión por la comida, y se evidencia la discapacidad intelectual con alteraciones de la conducta y mala articulación del lenguaje.¹³

El síndrome de Zellweger (cerebro-hepato-renal) es un defecto en la biogénesis de los peroxisomas. El ensamblaje adecuado de estos orgánulos requiere de la funcionalidad de las peroxinas, proteínas codificadas por el gen *PEX*, cuya mutación (autosómica recesiva), es la responsable de la acumulación intraperoxisomal de ácidos grasos que no se pueden metabolizar. Esto impide la organización cerebral, con un defecto en la migración de las primeras motoneuronas para alcanzar el neocórtex, lo que se traduce en hipotonía grave, fontanelas amplias, hepatomegalia con ictericia, convulsiones, acortamiento de las extremidades, epífisis punteadas y rasgos faciales dismórficos.¹⁴

Otra causa de hipotonía central es la lesión traumática de la médula espinal a nivel cervical o dorsal alto, de etiología generalmente obstétrica, que inicialmente puede plantear muchas dudas diagnósticas, aunque un dato muy orientativo es la retención urinaria.¹⁵

1.1.3. HIPOTONÍA DE ORIGEN PERIFÉRICO

1.1.3.1. MOTONEURONA INFERIOR

Los trastornos que afectan al soma de la segunda motoneurona son la causa más frecuente de hipotonía periférica y debilidad intensas durante el período neonatal¹⁶, y pueden resumirse en la atrofia muscular espinal (AME) tipo 1 (Werdnig-Hoffmann) y la enfermedad por almacenamiento de glucógeno tipo II (Pompe).

Enfermedad de Werdnig-Hoffmann

La AME tipo 1 es la forma neonatal, grave y con herencia autosómica recesiva de la degeneración de las células del asta anterior de la médula.¹⁷ Tiene una incidencia de 1/11000 recién nacidos vivos, siempre dependiendo de las series.¹⁸

Existen dos formas de comienzo: (1) intraútero, con ausencia de movimientos fetales y artrrogripiosis al nacimiento, y (2) agudo, por lo general antes de los 6 meses de vida.¹⁹ Existen otros tipos de SMA atendiendo a la edad de comienzo¹⁷:

- AME tipo 2 (intermedia) ocurre de los 2 meses a los 2 años con la falta de la bipedestación.

- AME tipo 3 (Kugelburg-Welander o benigna) ocurre pasados los 2 años como simple debilidad muscular proximal.

La foto típica es la de un recién nacido o lactante de 2 meses con hipotonía periférica y debilidad muscular grave; las extremidades inferiores están más afectadas que las superiores, persistiendo solo ligeros movimientos de los tobillos y los dedos de los pies. La musculatura flexora del cuello también está afectada, con imposibilidad para levantar la cabeza. Debido a esto, el paciente presenta una postura característica con piernas “de rana” y brazos en abducción y rotación externa (“en jarra”), por la atrofia de los rotadores internos del hombro. La musculatura facial suele estar respetada, por lo que el niño mantiene la atención con persecución con la mirada. El llanto es débil, y hay un fino temblor lingual reflejo de las fasciculaciones características de esta localización.

La paresia intercostal y consecuente respiración abdominal acaban deformando el tórax “en campana”, lo que aumenta la susceptibilidad a neumonías por aspiración. Además, conlleva hipertensión pulmonar, que suele conducir a la muerte por fallo cardiopulmonar secundario antes del año de vida.²⁰

El diagnóstico requiere de pruebas complementarias¹⁹:

- Análisis enzimático: la concentración de CPK es normal.
- Electromiografía: patrón de denervación, con fasciculaciones en reposo y pocos potenciales de unidad motora con la contracción, pero con reclutamiento, amplitud y duración aumentados.
- Biopsia muscular: patrón de denervación, con atrofia muscular en medio de grupos de fibras hipertróficas tipo I y aumento del tejido conectivo.
- Estudio genético: la mutación más común es la delección de los exones 7 y 8 del gen *SMN1* (5q13). En los casos más graves de AME1 también se ha identificado delección de los exones 4 y 5 del gen *SMN1* y del gen *NAIP* de la misma región.¹⁷

La enfermedad de Werdnig-Hoffmann no tiene todavía tratamiento curativo; dado su mal pronóstico, se fundamenta en medidas paliativas como el soporte nutricional, el manejo de las secreciones, soporte ventilatorio, etc.¹⁹

Enfermedad de Pompe

Autosómica recesiva, progresiva y a menudo fatal, esta patología se debe al déficit de maltasa ácida (alfa-glucosidasa) por mutación del gen GAA (17q25). Este enzima es esencial para el catabolismo del glucógeno, que se acumula en las células del asta anterior, así como en el músculo esquelético (miopatía metabólica) y cardiaco, hígado y cerebro.²¹

Es difícil estimar la incidencia real de la enfermedad de la glucogenosis tipo II debido a su rareza, pero se cree de 1/40.000 recién nacidos vivos mundialmente, con cierta predilección por la población afroamericana.²²

Aunque puede manifestarse desde el nacimiento, es más frecuente la forma de inicio tardío. Cuando está presente en el período neonatal, la intensa hipotonía y debilidad

muscular, junto con fasciculaciones en la lengua y succión y llanto débiles, hacen que el diagnóstico más probable sea AME1. Sin embargo, existen varias herramientas que nos permiten reorientar el cuadro²¹:

- Cardiomiopatía hipertrófica con alteraciones del electrocardiograma (intervalo PR corto, complejo QRS alto y onda T invertida).
- Hepatomegalia, con elevación de transaminasas.
- Macroglosia.
- Músculos prominentes con consistencia “de caucho” característica.
- Concentración sérica de CPK elevada.
- Electromiograma miopático con descargas pseudomiotónicas de alta frecuencia.

El diagnóstico definitivo se realiza con la biopsia muscular, en la que se demuestra acúmulo de glucógeno, y con la confirmación bioquímica del déficit enzimático.²¹

El tratamiento óptimo de la enfermedad de Pompe requiere una combinación de medidas específicas y de apoyo. Previo a la aparición de terapia de sustitución, se empleaban dietas ricas en proteínas y alanina para alterar la síntesis de glucógeno, con resultados variables.²² Actualmente, se dispone de GAA, un nuevo fármaco que reemplaza a la maltasa-ácida y, por tanto, aborda su causa subyacente; ya ha demostrado ser eficaz en revertir los efectos de la cardiomiopatía a largo plazo.²³

1.1.3.2. NERVIO PERIFÉRICO

En 1975, Dick estableció la clasificación de las neuropatías hereditarias, que todavía hoy en día sigue siendo la más utilizada y se recoge a continuación.²⁴ Sin embargo, con el desarrollo de la genética, la terminología ha sufrido ciertos cambios; la NH sensitivo-motora se ha reemplazado por el término Charcot-Marie-Tooth (CMT).

Neuropatías hereditarias sensitivo-motoras:

- NHSM tipo I, forma hipertrófica de la enfermedad de Charcot
- NHSM tipo II, forma neuronal de la enfermedad de Charcot
- NHSM tipo III, enfermedad de Dèjerine-Sottas
- NHSM tipo IV asociada a la enfermedad de Refsum
- NHSM tipo V más paraparesia espástica
- NHSM tipo VI con atrofia óptica
- NHSM tipo VII con retinitis pigmentaria

Neuropatías hereditarias sensitivas:

- NHS tipo I, acropatía úlcero-mutilante
- NHS tipo II, neuropatía sensitiva congénita
- NHS tipo III, síndrome de Riley-Day
- NHS tipo IV, insensibilidad congénita al dolor con anhidrosis.

Charcot-Marie-Tooth tipo 1

Es la neuropatía hereditaria autosómica dominante más común; se estima que su prevalencia oscila entre 1/5.000 y 1/7.000, representando el tipo CMT1A (duplicación del gen *PMP22*, 17p11.2) el 70% de los casos. Esta mutación impide el normal

funcionamiento de las proteínas encargadas de compactar y conservar la mielina, lo que conduce a esta polineuropatía desmielinizante difusa y uniforme.²⁵

El trastorno casi siempre se inicia intraútero y se manifiesta en el momento del nacimiento como hipotonía y debilidad, sobretodo en la región distal de las extremidades inferiores. Las piernas comienzan a deformarse por la importante atrofia distal (“botella de champán invertida”), acompañándose de pie cavo, escoliosis, etc. Las alteraciones sensitivas son menos llamativas.²⁶

En el electroneurograma se confirma una drástica reducción de la velocidad de conducción (<60% del valor normal), con prolongación de latencias distales y amplitud disminuida. La biopsia del nervio sural (safeno externo), antes necesaria para el diagnóstico, mostraba hipomielinización, remielinización y “bulbos de cebolla” (proliferación de células de Schwann y fibroblastos que intentan revestir los axones).²⁵

Diversos tratamientos dirigidos a la enfermedad han sido propuestos, aunque todavía no hay ninguna terapia específica disponible, quedando los pacientes resignados a rehabilitación y medidas ortopédicas. Pese a esto, la buena noticia es que en los últimos años se ha potenciado el estudio de las vías de señalización que conducen a esta enfermedad, por lo que hay distintos ensayos clínicos en marcha sobre la terapia génica con neurotrofina-3, vitamina E con ácidos grasos, etc.²⁷

Charcot-Marie-Tooth tipo 3

Dick lo describió como “una forma autosómica recesiva de neuropatía desmielinizante severa que se presenta en la infancia con retraso del desarrollo psicomotor, velocidad de conducción nerviosa muy lenta (<10-12m/s) y proteína CSF elevada.”²⁴ En referido libro, defiende su infausto pronóstico, con pérdida precoz de la capacidad de andar, y con unos hallazgos anatómo-patológicos similares a la NHSM tipo I.

Esta definición contenía errores que se solapaban con otras entidades, por lo que hoy en día, bajo el sobrenombre Dëjerine-Sottas se engloban solo formas clínicas graves, con gran enlentecimiento de la conducción, y cuyo origen suele ser heterogéneo²⁸:

- Formas congénitas hipomielínicas, con fenotipo hipotónico (*floppy infant*).
- Mutación puntual heterocigota del gen *PMP22*.
- Duplicación homocigota del gen *PMP22*.
- Mutación puntual heterocigota del gen periaxin (*PRX*, 19q13).
- Mutación puntual heterocigota del gen *EGR2*.
- Mutación puntual heterocigota del gen *MPZ* (1q22).

1.1.3.3. PLACA MOTORA

La afectación de la unión neuromuscular es una causa poco frecuente de hipotonía y debilidad neonatal. Sin embargo, en caso de que sí lo sea, es fundamental detectarla de forma precoz, ya que la intervención terapéutica puede ser potencialmente beneficiosa, modificando de forma notable el pronóstico. Existen seis trastornos responsables principales²⁹:

- Miastenia transitoria neonatal.
- Síndromes miasténicos congénitos.
- Botulismo infantil.
- Toxicidad por aminoglucósidos.
- Hipermagnesemia.
- Hiperpotasemia.

Miastenia Transitoria Neonatal

Esta enfermedad ocurre en nacidos de madres que padecen miastenia gravis, debido a que sus anticuerpos anti-receptor de acetilcolina (Ach) atraviesan la barrera placentaria y destruyen tales proteínas fetales; el resultado es una disminución de la sensibilidad a la Ach que se expresa, desde el punto de vista electroneurofisiológico, como una reducción considerable de la amplitud del potencial de unidad motora con la estimulación repetitiva. Es, por tanto, un trastorno autolimitado, ya que desaparece, junto con la inmunidad transferida pasiva, en torno a las 2^a-4^a semanas de vida.³⁰

Los síntomas de la miastenia transitoria neonatal comienzan el primer o segundo día, tras breve un período de lucidez normal después del parto, con hipotonía periférica, debilidad muscular y problemas en la alimentación por dificultad en la succión y la deglución, llanto débil, dificultad respiratoria, entre otros. Es característico la diplojía facial y el babeo constante por la incapacidad para manejar las secreciones, debido a la afectación de la musculatura inervada por los pares craneales.²⁹

Solamente un tercio de los pacientes presentan clínica, que será fácilmente solucionable con tratamiento sintomático, tomas frecuentes con volúmenes pequeños para evitar la fatiga y aspiración de secreciones faríngeas.³⁰ Un 20% de los sintomáticos, debido a su gravedad, se benefician de la administración intramuscular o subcutánea (metilsulfato) de neostigmina 0.04mg/Kg, un inhibidor reversible del enzima acetilcolinesterasa que aumenta la concentración de Ach en la hendidura sináptica y, por tanto, consigue la reversión de la sintomatología durante un período de 1 a 3 horas. Una alternativa es la administración nasogástrica de tal dosis 30 minutos antes de la toma de lactancia. Se prefiere al cloruro de efedronio, pues su efecto solo persiste unos 15 minutos. Ambos fármacos anticolinesterasa deben ser retirados de forma progresiva.²⁹

Síndromes Miasténicos Congénitos

Este grupo de enfermedades es el resultado de mutaciones de genes que juegan un importante papel en la estructura y función de la unión neuromuscular, acogiendo defectos presinápticos, sinápticos o postsinápticos. Pese a esta heterogeneidad, comparten una serie de características en común³¹:

- Herencia autosómica recesiva (excepto síndrome del canal lento dominante).
- El inicio de los síntomas puede ocurrir en cualquier momento de la vida, aunque normalmente sucede durante los primeros dos años.
- Además de los síntomas de la miastenia transitoria neonatal, en particular se caracterizan por la afectación ocular temprana con ptosis y oftalmoplejía.

- Mejoría con fármacos anticolinesterasa (excepto el síndrome anticolinesterasa y el del canal lento).
- Ausencia de anticuerpos anti-receptores Ach.
- Electromiografía: patrón de bloqueo neuromuscular, con reducción de la amplitud del potencial de acción tras la estimulación repetitiva. Por otra parte, un incremento superior al 100% sugiere una alteración presináptica.

Existen en torno a 20 síndromes miasténicos congénitos³²:

Presinápticos:

- Defecto en la síntesis de acetilcolina
- Reducción de vesículas sinápticas
- SMC tipo “Eaton-Lambert”

Sinápticos:

- Deficiencia de acetilcolinesterasa
- Deficiencia de β-laminina

Postsinápticos:

- Deficiencia del receptor de acetilcolina (AchR)
- Anormalidades cinéticas del AchR:
 - Síndrome del canal lento
 - Síndrome del canal rápido
- Deficiencia de rapsina
- Deficiencia de plectina
- Mutación del canal de sodio
- Anomalías de la tirosin-quinasa específica del músculo (MuSK)
- Síndrome Escobar

Defecto en la glicosilación: *GFPT1*, *DPAGT1*, *ALG2*, *ALG14*

No identificados (40-50%)

El síndrome miásténico congénito que con mayor frecuencia produce clínica neonatal es la deficiencia de acetilcolinesterasa, por mutación del gen *COLQ* (3p24.2); como no se efectúa la hidrólisis de la Ach, ésta permanece unida a su ligando postsináptico demasiado tiempo, causando su desensibilización.²⁹

Sus síntomas aparecen pronto tras el nacimiento, con hipotonía periférica y debilidad, mayor con el esfuerzo, rápidamente fatigable y refractaria a drogas anticolinesterasa. La electromiografía ayuda al diagnóstico, ya que la repetición del potencial de acción es un signo patognomónico: aparece un potencial bifásico en respuesta a un único estímulo, con un segundo componente de menor amplitud.³³ Hoy en día, no existe tratamiento farmacológico disponible; sin embargo, algunos pacientes han mostrado mejoría parcial con el uso de efedrina o albuterol.³⁴

Botulismo Infantil

Enfermedad producida por *Clostridium botulinum*, un bacilo gram positivo, anaerobio y esporulado cuyo hábitat natural reside en el suelo. Es una causa rara de hipotonía que afecta a los lactantes, entre las 6 semanas y el año de edad. Se debe a la absorción

intestinal de la toxina producida por los serotipos A y B, que han colonizado el tracto a través de sus esporas por la escasa flora. Es difícil establecer la fuente de contagio por su amplia distribución, pero se cree relacionado con el consumo precoz de miel. Se han estudiado otros factores como la lactancia materna o la leche de fórmula, sin encontrarse diferencias significativas.³⁵

La toxina botulínica ejerce su neurotoxicidad impidiendo la depleción normal presináptica de acetilcolina en respuesta a la despolarización. La hipotonía y demás manifestaciones se deben al bloqueo neuromuscular progresivo, inicialmente de los pares craneales, aunque el síntoma clave que sienta la sospecha es el estreñimiento.²⁹ Respecto al tratamiento, no se recomienda el empleo de antibióticos por carecer de efecto en el curso y curación de la enfermedad; incluso pueden empeorarla al eliminar el resto de flora normal.³⁶ En general, es suficiente con el seguimiento estrecho.

1.1.3.4. MÚSCULO

Los trastornos que comprometen al músculo estriado, también llamados miopatías, son responsables de un porcentaje considerable de hipotonías. Aunque por su causa genética estén presentes desde el nacimiento, pueden no manifestarse hasta la madurez, por lo que, al igual que en el resto de los capítulos, solo se desarrollan a continuación las que cursan con sintomatología neonatal; éstas son³⁷:

- Estudio histológico no diagnóstico:
 - Distrofia miotónica congénita
 - Distrofia muscular congénita
 - Distrofia facioescapulohumeral
 - Polimiositis
 - Miopatía con cambio mínimo
- Estudio histológico diagnóstico:
 - Enfermedad de núcleo central
 - Miopatía por nemalina (bastoncillos)
 - Miopatía miotubular (centronuclear)
 - Miopatías mitocondriales:
 - Deficiencia de citocromo c-oxidasa
 - Agotamiento de DNA mitocondrial
 - Miopatías metabólicas:
 - Trastornos del glucógeno
 - Trastornos de lípidos

Distrofia Miotónica Congénita tipo 1 (DM1)

La forma neonatal de la enfermedad de Steinert se debe a la inestabilidad por expansión del triplete de bases CTG en el gen *DMPK* (19q13.3, miotonina proteincinasa), de 50 hasta 3000 repeticiones (en un sujeto sano, hay menos de 37). Este orden aumenta en las sucesivas generaciones, relacionándose de forma directa con la gravedad de las manifestaciones clínicas (fenómeno de anticipación genética), por lo que es máximo (más de 1000) si se expresa en esta etapa de la vida.³⁸ Existen otras distrofias

miotónicas similares pero con origen distinto; por ejemplo, la expansión de la secuencia CCTG en el gen *CNBP/ZNF9* (3q21) origina la tipo 2.³⁹

Sigue una herencia autosómica dominante, por lo que la mutación puede proceder tanto del padre como de la madre. Sin embargo, el riesgo de tener un hijo con DM1 es mayor cuando la expansión es materna, debido a que el fenómeno de anticipación afecta más a esta vía vertical; los varones pueden transmitir el defecto genético varias generaciones sin grandes cambios. De hecho, puede haber incluso contracciones del fragmento.³⁸

Es la distrofia más frecuente, con una prevalencia que oscila entre 1:7400 y 1:8300, y una incidencia que varía entre 2,1 y 5,2 por 100.000 recién nacidos vivos. En Estados Unidos, la experiencia clínica sugiere que la distrofia miotónica tipo 2 es de lejos cinco veces menos frecuente que la tipo 1, mientras que un estudio alemán aporta una prevalencia similar de ambas en el norte de Europa.⁴⁰

Sus manifestaciones clínicas a nivel perinatal se resumen en⁴¹:

- Prenatales: ausencia de movimientos fetales, polihidramnios, pies equinovaros (artrogrirosis), discreta ventriculomegalia en las ecografías y falta de progresión espontánea del trabajo de parto.
- Neonatales: intensa hipotonía periférica con dificultad respiratoria y problemas para la alimentación, lo que lleva a la insuficiencia con evolución fatal en el 30% de los casos. Además:
 - Diplejía facial en forma de tienda o carpa del labio superior (V invertida).
 - Discapacidad intelectual significativa.
 - Atrofia muscular evidente tras la desaparición del edema.

La miotonía característica de la enfermedad de Steinert, entendida ésta como trastorno en la relajación muscular tras la contracción voluntaria o estimulación eléctrica, no suele estar presente hasta edades posteriores, por lo que no está indicada la realización de electromiograma ante la sospecha.

El diagnóstico debe intuirse con el examen de la madre, generalmente paucisintomática. Las cifras de CPK en suero y proteínas en el líquido cefalorraquídeo resultan normales. La biopsia muscular difiere de la de los adultos, muestra datos de inmadurez: disposición laxa de fibras musculares redondas, pequeñas y con núcleos internos grandes en hileras. El diagnóstico genético es fundamental, pues además tiene valor pronóstico.³⁸

Los recién nacidos enfermos deben ser atendidos en la UCI, con ventilación asistida, alimentación por sonda o incluso gastrostomía según necesiten. No existen fármacos modificadores de la enfermedad; su manejo se basa en el consejo genético, preservar la función e independencia, prevenir las complicaciones cardiopulmonares y tratamiento sintomático de la miotonía (sulfato de quinina y mexiletina).⁴¹

Distrofia Muscular Congénita (DMC)

Este grupo acoge distintos trastornos musculares de herencia autosómica recesiva, caracterizados por el comienzo temprano de la debilidad muscular y la hipotonía periférica severa, con cambios distróficos en la histología y mutaciones genéticas

específicas. La clasificación de estas patologías está en continua revisión y cambio, siendo la más aceptada la de Bönneman et al.⁴²:

- Deficiencia en laminina $\alpha 2$ (DMC merosina deficinete)
- Glicosilación anormal de α distroglicano
 - DMC con deficiencia parcial de merosina
 - DMC *LARGE*
 - Distrofia muscular de Fukuyama
 - Síndrome músculo-ojo-cerebro
 - Síndrome de Walker-Warburg
 - DMC con retraso mental
- Deficiencia en integrina y colágeno VI (DMC tipo Ullrich)
- DMC intracelular y nuclear

A las manifestaciones anteriores, se añaden debilidad facial con control defectuoso de la flexión del cuello y artrogríposis. Aunque esta afectación puede permanecer estable, suele empeorar con deformidades esqueléticas e insuficiencia respiratoria central. La biopsia de cualquier distrofia muscular congénita muestra variación del tamaño de las fibras en una distribución no agrupada, núcleos internos y reemplazo de músculo por grasa y tejido conectivo desde el endomisio.⁴³

▪ **DMC Merosina Deficiente**

También llamada distrofia muscular congénita con anormalidad de la sustancia blanca (leucoencefalopatía del centro oval), es la más frecuente, responsable del 50% de los casos. Se debe mutaciones del gen que codifica la cadena $\alpha 2$ laminina de la merosina (*LAMA2*, 6q22-23), componente de la membrana de las fibras musculares estriadas (esqueléticas y cardíacas) y células de Schwann. En cuanto a la gravedad, la función motora no evoluciona más allá de sentarse o ponerse de pie con apoyo.⁴⁴

▪ **Distroglicanopatías**

Los distroglicanos actúan como receptores de membrana con alta afinidad para la laminina, por lo que cuando hay un déficit (secundario) de la misma, es conveniente el estudio de la glicosilación. Además, forman complejos de adhesión a la matriz extracelular que sirven para guiar la migración neuronal, por lo que sus mutaciones producen lisencefalia tipo II en empedrado o adoquinado.⁴⁵

Los principales cuadros que se incluyen en este subgrupo son:

- Distrofia muscular de Fukuyama (gen *FCMD* 9q31-33): es menos grave desde el punto de vista motor, ya que logran la deambulación, pero asocian retraso mental grave, crisis convulsivas y retraso en la adquisición del lenguaje. Típica de niños japoneses, a partir de los 8 años comienza la progresión del cuadro, causando la muerte antes de cumplir los 20.⁴⁶
- Síndrome músculo-ojo-cerebro (gen *POMGnT1*, 1p32-34): típica de niños finlandeses. La discapacidad intelectual es severa, así como la afectación ocular (miopía grave, glaucoma congénito e hipoplasia retiniana y del nervio óptico).

- Síndrome Walker-Warburg (gen *POMT1*, 9q34.13): se caracteriza por malformaciones cerebrales graves, como la hidrocefalia o la hipoplasia. Es la forma grave del cuadro anterior, con muerte antes de los 3 años de edad.⁴⁵

En las distroglicanopatías se eleva la concentración de CPK. El electromiograma sigue un patrón miopático, con potenciales de unidad motora de amplitud pequeña, duración breve y polifásicos. El diagnóstico se realiza mediante inmunohistoquímica (patrón de glucosilación alterado), y se completa con el estudio genético.⁴³

Miopatías metabólicas

Estas patologías, tanto del glucógeno como de los lípidos, no suelen debutar en la época perinatal, a excepción de la enfermedad de Pompe o glucogenosis tipo II, que ya ha sido descrita por la implicación de las motoneuronas del asta anterior de la médula.

Miopatías mitocondriales

Las mitocondrias de la fibra muscular permiten obtener ATP, que es la energía necesaria para llevar a cabo la contracción. Por ello, las miopatías son una de las manifestaciones clásicas de los trastornos mitocondriales, si bien pueden acompañarse de disfunción en múltiples órganos y sistemas, lo que condiciona su variabilidad fenotípica.

La función de estos orgánulos está bajo el control de dos genomas: el mitocondrial (mtDNA) y el nuclear (nDNA); por tanto, las mutaciones causantes pueden estar en cualquiera de estos dos códigos. El control genético dual también implica que estas enfermedades puedan ser heredadas con distintos patrones: materno (mtDNA), ligado al X, autosómico dominante y recesivo

El proceso de producción de energía puede afectarse en cualquier punto; sin embargo, las miopatía mitocondriales más frecuentes son las que afectan al último paso, a la cadena respiratoria. Ésta se sitúa en la membrana mitocondrial interna, y está formada por 5 complejos enzimáticos; la alteración del citocromo-c-oxidasa (IV) es la más frecuente, pero también se pueden alterar los complejos I y III, a veces en combinación (respirasoma), o aparecer un síndrome de depleción del DNA mitocondrial.⁴⁷

▪ Déficit de citocromo c-oxidasa

Este enzima está formado por trece subunidades, de las cuales 3 son codificadas por mtDNA. El resto son producto de genes nucleares, traducidos en ribosomas citosólicos e importados a la mitocondria, donde habrá de ensamblarse el complejo; este proceso está influenciado por múltiples genes, como *COA5*, *TACO1*, *LRPPRC*, *COX10*, *COX15*, *SCO1*, *SCO2*, *COX20* y *PET100*. La mayoría de ellos forma parte del nDNA, por lo que su mutación, que causa la enfermedad, se hereda de forma autosómica recesiva.⁴⁸

Este trastorno tiene dos formas clínicas, ambas con hipotonía periférica severa y acidosis láctica. Aparece hepatomegalia progresiva, hipoglucemia refractaria, síndrome de Fanconi (tubulopatía proximal con pérdida de agua, sodio, glucosa, aminoácidos, fosfatos, bicarbonato), pancitopenia severa y miocardiopatía hipertrófica/dilatada. La

forma letal tiene una evolución progresiva, causando la muerte en el primer año de vida por insuficiencia respiratoria. Sin embargo, la benigna, aunque debuta con clínica muscular florida, como el déficit está circunscrito a este tejido, mejora en el transcurso de los siguientes meses, alcanzando la situación asintomática a los 2 años.⁴⁹

La acidosis láctica es un signo prácticamente constante, que debe plantear la sospecha. La concentración sérica de CPK permanece normal o levemente aumentada, y el electromiograma no muestra ninguna alteración. La biopsia muscular muestra fibras rojas rasgadas con la tinción de Gomori a la microscopía óptica, ya que se tiñen las mitocondrias.⁵⁰ Con la microscopía electrónica, aparece acumulación de mitocondrias subyacente al sarcolema e intermiofibrilar; son grandes, tumefactas y sin crestas. El diagnóstico definitivo se realiza con la inmunohistoquímica, que evidencia el déficit de citocromo c-oxidasa de forma difusa; se recomienda además realizar estudio genético, comenzando primero con nDNA.⁴⁷

El tratamiento debe ser multidisciplinar para dirigirse a los síntomas específicos de cada individuo. En el caso de la miopatía mitocondrial infantil benigna, es importante realizar diagnóstico precoz y tratamiento intensivo para lograr la recuperación espontánea. Para reducir la acidosis láctica puede emplearse dicloroacetato, como se detalla después en el estudio de las hiperlactacidemias. Como fármacos modificadores de la función de la cadena respiratoria, se ha empleado la vitamina C y el cobre. La primera actúa como aceptor de los electrones liberados por la ubiquinona, cediéndolos al complejo IV, además de ser antioxidante; su efectividad todavía no es concluyente.⁵¹ Respecto al Cu, al añadirlo a cultivos de fibroblastos con déficit de citocromo c-oxidasa se restablece su actividad, por lo que, en el futuro, podría estar indicado en formas severas.⁵²

▪ **Síndromes de depleción del DNA mitocondrial**

Enfermedades, en su mayoría autosómicas recesivas, cuya forma miopática cursa con síntomas similares a la deficiencia de citocromo c-oxidasa: hipotonía periférica con debilidad muscular, dificultad para la alimentación, insuficiencia respiratoria y muerte temprana (antes del primer año). Además, existen formas hepato-cerebrales con insuficiencia hepática y crisis convulsivas.⁵³ Su origen reside en mutaciones de genes del nDNA, como el *FBXL4*, que codifican proteínas necesarias para la dinámica y estabilidad del mtDNA, causando su depleción y, por tanto, que no se codifiquen adecuadamente los complejos de la cadena respiratoria.⁵⁴

Un ejemplo es la mutación del gen *SLC25A4*, que origina el síndrome de depleción mitocondrial 12. Codifica el translocador de nucleótidos de adenina, también llamado ANT1 por sus siglas en inglés, un canal de la membrana interna mitocondrial que introduce en este orgánulo el ADP necesario para la fosforilación oxidativa, y extrae el ATP formado para que pueda ser utilizado por la célula. El fallo de esta proteína causa disminución de la disponibilidad de nucleótidos de adenina para la síntesis de dATP; la desoxiadenosina trifosfato es el precursor utilizado para incorporar la base nitrogenada adenina a la doble hélice durante el proceso de replicación. Por esta razón, el mtDNA, más susceptible, se agota al no poder mantenerse de forma adecuada.⁵⁵

1.2. LACTACIDEMIA EN EL NEONATO

Ciertos errores congénitos del metabolismo pueden cursar con acidosis láctica durante el período neonatal⁵⁶:

VÍAS METABÓLICAS	DÉFICITS ENZIMÁTICOS
Gluconeogénesis.	Glucogenosis I Fructosa-1,6 difosfatasa Fosfoenolpiruvato-carboxicinasa Piruvato carboxilasa
Complejo piruvato-deshidrogenasa.	Piruvato-deshidrogenasa ($E1\alpha$) Dihidrolipooldeshidrogenasa (E3) Dihidrolipoiltransacetilasa (E2) Piruvato-deshidrogenasa-fosfatasa
Ciclo de Krebs.	α -cetoglutarato-deshidrogenasa Fumarasa
Enfermedades mitocondriales.	Cadena respiratoria y fosforilación oxidativa
Acidurias orgánicas.	Acidemia metilmalónica Acidemia propiónica Acidemia isovalérica Biotinidasa Holocarboxilasa-sintetasa
Ciclo de la urea.	N-acetilglutamato-sintetasa Carbamiloftosfato-sintetasa Ornitina-transcarbamila Citrulinemia Aciduria argininosuccínica Argininemia
Oxidación mitocondrial de los ácidos grasos.	Acil-CoA-deshidrogenasa de cadena media y muy larga Déficit múltiple de deshidrogenasas Ciclo de la carnitina Transporte de la carnitina
Glucogenosis.	Glucogenosis VI

Tabla 2: Errores congénitos del metabolismo con hiperlactacidemia neonatal.

Previo a su desarrollo, son necesarias ciertas nociones de bioquímica⁵⁷: el ácido pirúvico resultante de la glucólisis citosólica entra en la mitocondria, donde se descarboxila por acción del enzima piruvato deshidrogenasa dependiente de tiamina, dando lugar a acetil-CoA, el sustrato del ciclo del ácido cítrico y, por tanto, necesario para la puesta en marcha de la fosforilación oxidativa y la síntesis de ATP.

Además, el piruvato es capaz de actuar en la obtención de energía por otras vías: se transforma, por el enzima piruvato carboxilasa dependiente de biotina, en oxaloacetato, uno de los metabolitos intermediarios del ciclo de Krebs. Este paso es fundamental para la gluconeogénesis en hígado, la formación de aspartato (neurotransmisor excitador cerebral) y la ejecución del ciclo de la urea.

En situaciones en las que no existe una concentración adecuada de oxígeno celular para llevar a cabo la respiración mitocondrial (encefalopatía hipóxico isquémica, sepsis neonatal), ésta se interrumpe como vía de obtención tisular de energía; el piruvato se acumula, por lo que es reducido por lactato deshidrogenasa (fermentación) dando lugar a ácido láctico para obtener ATP, aunque con un menor rendimiento. La alanina es el otro destino metabólico del piruvato cuando se acumula, por transaminación.

Si hay elevación del lactato mantenida en ausencia de hipoxia tisular e infección debe sospecharse un error congénito del metabolismo; los más frecuentes son defectos en la gluconeogénesis, déficit de piruvato deshidrogenasa y alteraciones en los complejos de la cadena respiratoria. Sin embargo, la causa más habitual de niveles elevados de ácido láctico en sangre es el defecto en la extracción o procesamiento de la muestra.⁵⁸

1.2.1. GLUCONEOGÉNESIS

El proceso de formación de glucosa se lleva a cabo en el hígado y el riñón a partir de aminoácidos, lactato y glicerol. En el déficit de fructosa-1,6 difosfatasa no se pueden emplear estos últimos, por lo que aparecen hipoglucemia con síntomas neurológicos y acidosis láctica generalmente en accesos, coincidiendo con el ayuno y los procesos infecciosos de los lactantes. La mutación del enzima se transmite de forma autosómica recesiva, con una prevalencia de 1-9/100.000. En general, si no aparece insuficiencia hepática y con el adecuado tratamiento preventivo (aporte exógeno de glucosa mediante comidas frecuentes), el pronóstico es bueno.⁵⁹

El otro gran trastorno de la gluconeogénesis es el déficit de piruvato carboxilasa; al estar interrumpida la transformación de piruvato en oxaloacetato, éste se acumula y sigue el resto de vías metabólicas disponibles, dando lugar a hiperalaninemia, acidosis láctica y acetil-CoA. La falta de oxaloacetato tiene dos consecuencias más; por un lado, bloquea el ciclo de Krebs, por lo que el acetil-CoA acumulado se transforma en ácidos grasos y cuerpos cetónicos, y por otro, causa el agotamiento secundario de aspartato, por lo que el ciclo de la urea se detiene, siendo habitual la hiperamoniemia, hiperlisinemia e hipercitrulinemia. A pesar de que la piruvato carboxilasa cataliza el primer paso limitante de la gluconeogénesis hepática, la hipoglucemia no es un hallazgo constante.⁵⁷

Es una enfermedad autosómica recesiva, con una incidencia anual de 1/250.000 recién nacidos. Las formas A y B se manifiestan desde la infancia, siendo esta última la neonatal severa o fenotipo French: hipotonía periférica, estupor, crisis convulsivas recurrentes y muerte en los 3 primeros meses de vida.⁶⁰ Se han descrito pruebas de neuroimagen con dilatación ventricular, atrofia de la corteza cerebral y quistes periventriculares en la sustancia blanca.⁶¹ El diagnóstico de confirmación se realiza mediante la falta de actividad de piruvato carboxilasa en fibroblastos o linfocitos *in vitro* o con el análisis mutacional del gen PC (11q13.4-q13.5).⁵⁷

En cuanto al tratamiento, en la fase aguda consiste en administrar sueros glucosados, hidratación y corrección de la acidosis metabólica. Como mantenimiento, suplementos como el citrato, el ácido aspártico o la biotina (cofactor) pueden lograr que funcione el ciclo de Krebs y que mejoren las alteraciones bioquímicas, aunque la sintomatología neurológica es difícil; terapias innovadoras como el bezafibrato resultan prometedoras.⁶⁰

1.2.2. COMPLEJO PIRUVATO DESHIDROGENASA

Su deficiencia involucra, en la mayoría de los casos, a la subunidad E1 α codificada por el gen *PDHA1* (Xp22.1-22.2), siguiendo un patrón de herencia dominante ligado al X, por lo que la afectación es más frecuente en hombres; sin embargo, en las mujeres también puede ocurrir, con un fenotipo más severo.⁶² La diferencia entre sexos se debe al defecto genético subyacente: los hombres, hemicigotos (una sola copia del gen), tienen cierta actividad enzimática residual, mientras que las mujeres, heterocigotas, a menudo tienen una deficiencia enzimática completa del gen mutante, por lo que en aquellas células en las que se exprese el cromosoma X que lo contiene el resultado será fatal.⁶³ La afectación de la fracción E2 del complejo (gen *PDHA2*) o de la proteína E3BP (gen *PDHX*), que son transmitidas de forma autosómica recesiva, son más infrecuentes y con una presentación clínica similar.⁶²

La forma de presentación neonatal es grave, con una supervivencia inferior a 6 meses, y consiste en una acidosis láctica refractaria, por el acúmulo de piruvato al no poder sintetizarse acetil-CoA, hipotonía periférica, convulsiones, disminución de la conciencia y rasgos dismórficos (microcefalia con prominencia frontal, puente nasal ancho con fosas dilatadas y filtrum alargado). Además, suelen existir alteraciones morfológicas en neuroimagen: agenesia del cuerpo calloso, heterotopias de materia gris en áreas periventriculares, atrofia cortical, quistes en la sustancia blanca subcortical e hipoplasia del núcleo dentado del cerebelo. Aunque todavía se desconoce la fisiopatología de estas lesiones, al parecer estar originadas desde la embriogénesis y recordar al síndrome alcohólico fetal, se postula su relación con el déficit de tiamina, cofactor de la piruvato deshidrogenasa que aporta la energía para la proliferación y migración neuronal.⁶²

La sospecha diagnóstica se establece con un cociente lactato/piruvato <10 (elevación mayoritaria del ácido pirúvico) e hiperalaninemia. En las formas intermedias, que cursan con acidosis láctica leve y posterior síndrome de Leigh (trastorno neurodegenerativo por encefalopatía necrosante subaguda), puede ser necesario recurrir a otras pruebas para demostrar esta patología en el período neonatal: determinación de lactato en líquido cefalorraquídeo, que está más elevado que en el plasma de estos pacientes (>4 mmol/L).⁵⁸ En cualquier caso, el diagnóstico de certeza se consigue con la detección inmunohistoquímica del déficit de la subunidad específica del complejo piruvato deshidrogenasa en fibroblastos, así como con el estudio genético.⁶²

El tratamiento agudo de la acidosis grave es fundamental, con fluidoterapia, bicarbonato de sodio intravenoso e incluso diálisis peritoneal si es necesario. A largo plazo, han sido empleadas distintas estrategias⁶⁴:

- Dieta con alto contenido en grasas, para proporcionar cuerpos cetónicos como fuente metabólica alternativa, pues producen acetil-CoA evitando el paso de la piruvato deshidrogenasa.
- Suplementos con altas dosis de tiamina, carinitina y ácido lipoico para el cofactor.
- Dicloroacetato: inhibidor de la piruvato deshidrogenasa cinasa que permite, secundariamente, un mayor efecto de la piruvato deshidrogenasa, por lo que es útil especialmente cuando el déficit es incompleto.

1.2.3. ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

Como ya se ha explicado en lo referente a la hipotonía, la hiperlactacidemia es un síntoma constante en los defectos de los complejos I, III y IV, y la depleción del mtDNA.

1.2.4. ACIDURIAS ORGÁNICAS

Trastornos de las vías metabólicas intermediarias de carbohidratos, aminoácidos y ácidos grasos, que conllevan la acumulación de ácidos orgánicos y su excreción en orina. La incidencia es muy variable dependiendo del tipo, desde 1/10.000 a 1/1.000.000 nacimientos. Generalmente se manifiestan con hiperamoniemia y acidosis metabólica con anión gap aumentado. La presentación clínica consiste en retraso del desarrollo psicomotriz, crisis convulsivas, estupor, coma, hipotonía, vómitos, hepatomegalia, dificultar respiratoria y disfunción cardiaca. Las más frecuentes son⁶⁵:

- Aciduria propiónica (propionil-CoA carboxilasa)
- Aciduria metilmalónica (metilmalonil-CoA multasa)
- Aciduria isovalérica (isovaleril-CoA deshidrogenasa)
- Aciduria glutárica tipo I (glutaril-CoA deshidrogenasa)
- Deficiencia múltiple de carboxilasas (enzimas dependientes de biotina)
- Enfermedad de la orina con olor a jarabe de arce (complejo deshidrogenasa de los cetoácidos de cadena ramificada)

Por su gravedad, el diagnóstico es vital en las primeras 24-48 horas para prevenir las secuelas crónicas. Se realiza habitualmente con la medición de ácidos orgánicos en orina, aunque debe ser confirmado con espectrometría de masas, estudios enzimáticos y análisis genéticos. El cuadro agudo requiere fluidoterapia con corrección de la acidosis e incluso diálisis, con el fin de mantener una adecuada perfusión y función cerebral.⁶⁶

En cuanto al manejo crónico, la mayoría de las acidurias orgánicas pueden ser tratadas de forma efectiva. Suplementos con vitaminas y minerales promueven el anabolismo y el crecimiento. Fórmulas sintéticas basadas en aminoácidos proporcionan en torno al 50% de los requerimientos proteicos diarios. Al mismo tiempo, se debe evitar el ayuno y restringir el aporte en la dieta del aminoácido que no puede ser metabolizado (leucina, valina). Suele aparecer de forma secundaria deficiencia de L-carnitina, por lo que se recomienda su aporte exógeno, además de biotina y glicina. El metronidazol se da para reducir la producción endógena de ácido propiónico.⁶⁵

2. CASO CLÍNICO

2.1. RESUMEN

Anamnesis

Recién nacido varón de 38 semanas de edad gestacional, en el Hospital Clínico Universitario de Zaragoza, mediante parto vaginal con ventosa obstétrica tras 57 horas de amniorrexis con líquido amniótico claro. Se trata de un embarazo tras reproducción asistida con fecundación in vitro y donación de embrión, que cursó sin incidencias salvo una biopsia corial por translucencia nucal aumentada con resultado normal.

A la evaluación perinatal inmediata presenta un test de Apgar 3/6, con hipotonía generalizada y esfuerzo respiratorio ineficaz, por lo que precisa ventilación con presión positiva intermitente (VPPI) con posterior intubación y conexión a ventilación mecánica.

Exploración física

Peso 3675 g (P75-P90). Longitud 53 cm (>P95). Perímetro cefálico 38 cm (>P95). Frecuencia cardíaca 145 l/min. Frecuencia respiratoria 58 r/min. T^a axilar 36,3 °C. TAS/TAD 66/25 mmHg.

Aspecto a término, actitud en libro abierto. Hipotonía generalizada con escasos movimientos espontáneos y ROT y primarios disminuidos/ausentes. Cefalohematoma parieto-occipital izquierdo. Fontanela anterior normotensa. Pupilas isocóricas normorreactivas. Clavículas aparentemente íntegras. Tórax normoconfigurado. Auscultación cardio-pulmonar sin soplos, con buena entrada de aire a ambos campos pulmonares. Abdomen blando, depresible y sin visceromegalias. Cordón umbilical normal 2 arterias y 1 vena. Cadenas laxas estables con maniobras de Barlow y Ortolani. Pulsos femorales bilaterales perceptibles y simétricos. Genitales masculinos normales salvo criptorquidia izquierda. Extremidades normales.

Exploraciones complementarias al ingreso

- Análisis de sangre:
 - Grupo y Rh de la madre: B (-). Grupo y Rh del recién nacido: A (+). Test de Coombs directo: negativo.
 - Hemograma: hematíes 4.450.000/mm³, Hb 16,5 g/dL, Hto 51,8%, leucocitos 13.100/mm³, N 31,5%, L 55,1%, M 6,8%, E 6%, B 0,6%, plaquetas 310.000/mm³.
 - Estudio de coagulación sin alteraciones.
 - Bioquímica: glucemia 97 mg/dL, urea 0,36 g/L, proteínas totales 5,2 g/dL, calcio iónico 1,28 mmol/L, ácido úrico 2,4 mg/dL, amonio 70,76 micromol/L, magnesio 2,05 mg/dL, creatinina 0,65 mg/dL, AST 30 U/L, ALT 23 U/L, GGT 252 U/L, FA 94 U/L, CPK 126 U/L, LDH 545 U/L,

- bilirrubina total 2,28 mg/dL, directa 0,94 mg/dL, indirecta 1,34 mg/dL, PCR 0,09 mg/dL.
- Lactato 6,7 mmol/L, β -hidroxibutirato 2,10 mg/dL.
 - Equilibrio ácido-base: pH 7,026, pCO₂ 69,2 mmHg, HCO₃⁻ 18,7 mmol/L, exceso de base -14,5 mmol/L, SatO₂ 98%, FiO₂ 0,55.
 - Serologías VEB, CMV, VHS 1, 2, 6, 7 y 8, VVZ y enterovirus negativas.
 - Radiografía de tórax sin alteraciones pleuro-parenquimatosas.

Evolución clínica, diagnóstico y tratamiento.

El paciente ingresa en la UCI-neonatal asistido con ventilación mecánica, consiguiendo la normalización del equilibrio ácido-base (control evolutivo a las 2 horas): pH 7,34, pCO₂ 43,6 mmHg, HCO₃⁻ 23,8 mmol/L, exceso de base -2,2 mmol/L, SatO₂ 98%, FiO₂ 0,30.

Se inicia perfusión de dextrosa con nutrición parenteral subtotal y estabilización hidroelectrolítica. La alimentación enteral se introduce a las 48 horas de vida por sonda nasogástrica, en un principio a débito continuo y posteriormente intermitente.

Debido a la hipotonía y la evolución postnatal se decide realizar las siguientes pruebas complementarias:

- Fondo de ojo: normal.
- Electrocardiograma y ecocardiograma: normalidad cardiaca.
- Punción lumbar: líquido cefalorraquídeo con bacteriología y bioquímica normal.
- Análisis de orina: sulfitos negativo, ácidos orgánicos normales pero excreción elevada de ácido láctico.
- Ecografía transfontanelar: buena simetría del sistema ventricular (VLD de 3,2 mm, VLI de 2,6mm) sin focalidad objetivable.
- Electroencefalograma: trazado con aceptable actividad de fondo, sin actividad aguda ni focalidad. Se objetiva reactividad al estímulo auditivo y nociceptivo.
- Cribado endocrino metabólico: TIR 113,30, resto normal.
- TAC cerebral (3º día): buena diferenciación sustancia blanca/sustancia gris. Componente hemático subdural posterior, con discreto vertido hemático subaracnoideo y a nivel del ventrículo lateral izquierdo.
- RMN cerebral (7º día): hiperintensidad en espacio subdural posterior bilateral en relación con el hematoma subdural crónico. Asimismo, se visualiza discreto componente hemorrágico subaracnoideo. No se objetiva efecto masa ni alteración de la densidad parenquimatosa.
- Ecografía abdominal (11º día) sin hallazgos de interés.
- Estudios genéticos negativos para distrofia miotónica congénita (Steinert), síndrome de Prader-Willi, atrofia muscular espinal tipo 1 (Werdnig-Hoffmann), enfermedad de Pompe, Fabry, Gaucher y mucopolisacaridosis I.

Los hallazgos encontrados hasta la fecha no justifican la hipotonía neonatal grave. La persistencia del lactato elevado en sangre (99,5 mg/dL/11,04 mmol/L al 8º día), plantea el estudio de las hiperlactacidemias, que evidencia: piruvato 2,6 mg/dL, cociente lactato/piruvato 38,26, aminoácidos asparragina 218 nmol/mL, alanina 914,13 nmol/mL y arginina 13,87 nmol/mL. Las acilcarnitinas y cuerpos cetónicos en sangre resultan

normales en varias determinaciones. En líquido cefalorraquídeo, lactato 47,5 mg/dL (5,27 mmol/L) y alanina 72,69 nmol/mL. El perfil glucémico y los cuerpos cetónicos en sangre y orina resultan normales.

Ante estos resultados, con sospecha de defectos relacionados con el metabolismo del piruvato o de la cadena respiratoria mitocondrial, se solicitan los estudios metabólicos y genéticos encaminados a concretar el diagnóstico definitivo.

De forma paralela, se inicia tratamiento con dieta cetogénica, dicloroacetato, tiamina y riboflavina. Tras una semana, la analítica de control muestra lactato en plasma 29,7 mg/dL (3,30 mmol/L), piruvato 1,50 mg/dL y cociente lactato/piruvato 19,8. Pese a esto, se decide, tras consultar con la unidad especializada de enfermedades metabólicas, suspender todo el tratamiento por falta de completa mejoría clínica. Manteniéndose el lactato durante una semana dentro de la normalidad, finalmente se vuelven a elevar sus cifras, consiguiendo su descenso con el dicloroacetato que se deja como tratamiento de mantenimiento.

El estudio genético del exoma completo llega tras cumplir los dos meses: síndrome de depleción mitocondrial 12^a por deficiencia del translocador de nucleótidos de adenina. Se identifica como responsable el cambio de nucleótido 239 G>A en el gen *SLC25A4* (4q35) en heterocigosis; es, por tanto, una mutación autosómica dominante de novo, pues los padres biológicos son presumiblemente asintomáticos.

Ya con el diagnóstico definitivo se planifica el traslado del paciente a la UCI del Hospital Materno Infantil de Zaragoza (HUMS) para valoración quirúrgica de traqueostomía y gastrostomía, dada su insuficiencia respiratoria grave dependiente de ventilación mecánica, la aparición de neumonía-atelectasia y el empeoramiento de la tolerancia a la alimentación. Tras consultar con la Unidad de Neurometabolismo y Cuidados Paliativos Pediátricos, se informa a la familia de la limitada expectativa de vida y la ausencia de tratamiento etiológico, acordando estrategia de adecuación del esfuerzo terapéutico, siendo el éxitus a los 3 meses de vida.

2.2. PRESENTACIÓN

TRABAJO DE FIN DE GRADO

RECIÉN NACIDO CON HIPOTONÍA GRAVE

NEWBORN WITH SEVERE HYPOTONIA

Autor: Manuel López Herrero
Director: Gerardo Rodríguez Martínez
Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física
Facultad de Medicina
2020

 Universidad Zaragoza  Facultad de Medicina Universidad Zaragoza

CASO CLÍNICO: ANAMNESIS

- Recién nacido varón
- Edad gestacional 38 semanas
- **Parto vaginal con ventosa**
- 57 horas amniorrexis
- **Fecundación in vitro con donación de embrión**
- Biopsia corial por TN aumentada



CASO CLÍNICO: ANAMNESIS

- **Apgar 3/6**
- **Hipotonía generalizada**
- **Esfuerzo respiratorio ineficaz**

!!

1. Ventilación con presión positiva intermitente (VPPi)
2. Ventilación mecánica con intubación orotraqueal

UCI

CASO CLÍNICO: EXPLORACIÓN FÍSICA

- Peso 3675 g (P75-P90)
- Longitud 53 cm (>P95)
- Perímetrocefálico 38 cm (>P95)
- Frecuencia cardíaca 145 l/min
- TAS/TAD 66/25 mmHg.
- T^o axilar 36,3°C.
- Frecuencia respiratoria 58 r/min
- **Actitud en libro abierto.**
- **Hipotonía generalizada.**

- No movimientos espontáneos.
- ROT débiles/ausentes.
- Cefalocefáto parieto-occipital izquierdo.
- Fontanelas anterior normotensa.
- Pupilas isocóricas normorreactivas.
- Auscultación cardio-pulmonar normal.
- Resto normal.

HIPOTONÍA NEONATAL

- **Disminución de la resistencia a los movimientos pasivos.**
 - Central/supranuclear/no paralítica: axial con hipertonia distal.
 - Encefalopatía hipóxico-isquémica.
 - Infecciones del sistema nervioso: meningitis, encefalitis, TORCH.
 - Hemorragia intracranial.
 - Trauma encefálico.
 - Síndrome de Down.
 - Síndrome de Prader-Willi.
 - Hipotiroidismo.
 - Periférica/unidad motora/paralítica: extremidades.
- **Debilidad muscular: pérdida de fuerza.**

*Sparks SE. Neonatal hypotonia. Clin Perinatol. 2015;42:363-371.

HIPOTONÍA NEONATAL

MOTONEURONA INFERIOR

- Werdnig-Hoffmann (AME1)
- Pompe (GII)

NERVIO PERIFÉRICO

- CMT1 (forma hipertrófica)
- CMT3 (Déjerine-Sottas)

HIPOTONÍA PERIFÉRICA

PLACA MOTORA

- Miastenia transitoria neonatal
- Síndromes miasténicos congénitos
- Botulismo infantil

MÚSCULO

- Distrofia miotónica congénita (Steinert)
- Distrofia muscular congénita:
 - Merosina deficiente
 - Distroglicanopatías
- Miopatías metabólicas
- Miopatías mitocondriales:
 - Citocromo c-oxidasa
 - SDM depleción mtDNA

*Ahmed MI, Iqbal M, Hussain N. A structured approach to the assessment of a floppy neonate. J Pediatr Neurosci. 2016;11:2-6.

CASO CLÍNICO: EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- Análisis de sangre:
 - Hemograma normal.
 - Estudio de coagulación normal.
 - Bioquímica:
 - Glucemia 97 mg/dL (40-100)
 - Urea 36 mg/dL (3-20)
 - Creatinina 0,65 mg/dL (0,3-1)
 - Calcio iónico: 1,28 mmol/L (1-1,3)
 - Proteínas totales 5,2 g/dL (4,6-7,4)
 - CPK 126 U/L (40-474)
- Lactato 6,7 mmol/L (<2,1)
- B-hidroxibutirato 2,10 mg/dL (<3)
- Equilibrio ácido-base alterado
- Serologías VEB, CMV, VHS 1, 2, 6, 7 y 8, VVZ y enterovirus negativas.
- Rx tórax normal

CASO CLÍNICO: EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- Equilibrio ácido-base:
 - pH 7,026 (7,35-7,45)
 - pCO₂ 69,2 mmHg (27-40)
 - HCO₃⁻ 18,7 mmol/L (23-27)
 - EB -14,5 mmol/L (-10,-2)
 - SatO₂ 98%.
 - FiO₂ 0,55
- EAB (control 2h):
 - pH 7,34
 - pCO₂ 43,6 mmHg
 - HCO₃⁻ 23,8 mmol/L
 - EB -2,2 mmol/L
 - SatO₂ 98%
 - FiO₂ 0,30

Hipotonía persistente

↓
¿Encefalopatía hipóxico-isquémica?

CASO CLÍNICO: EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

- Fondo de ojo: normal.
- Electroencefalograma:** trazado aceptable con reactividad.
- Ecografía transfontanelar:** buena simetría ventricular.
- TAC cerebral: hematoma subdural posterior bilateral tentorial, con discreto vertido hemático subaracnoideo y a nivel del ventrículo lateral izquierdo.
 - Mejoría EAB → Hipotonía persistente no justificable
- RMN:** hematoma subdural y mínima hemorragia subaracnoidea con buena diferenciación sustancias gris-blanca → NO EHH

HIPOTONÍA NEONATAL

- Hipotonía ~~central~~ → Dx complejo

	FUERZA	ROT	REFLEJOS INFANTILES	FASCICULACIONES MUSCULARES	MASA MUSCULAR	SENSIBILIDAD	CPK
CENTRAL	N↓	N↑	N	-	N	N	N
ASTA ANTERIOR	↓	↓	↓	↑	↓ (proximal)	N	N
NERVIO	↓	↓	↓	-	↓ (distal)	↓	N
PLACA MOTORA	↓	N	↓	-	N	N	N
MÚSCULO	↓	↓	↓	-	↓	N	↑

*Suárez B, Araya G. Síndrome hipotónico como manifestación de enfermedad neuromuscular hereditaria en la infancia. Rev Med Clin Condes. 2018;29:502-511.

CASO CLÍNICO: EXPLORACIONES COMPLEMENTARIAS

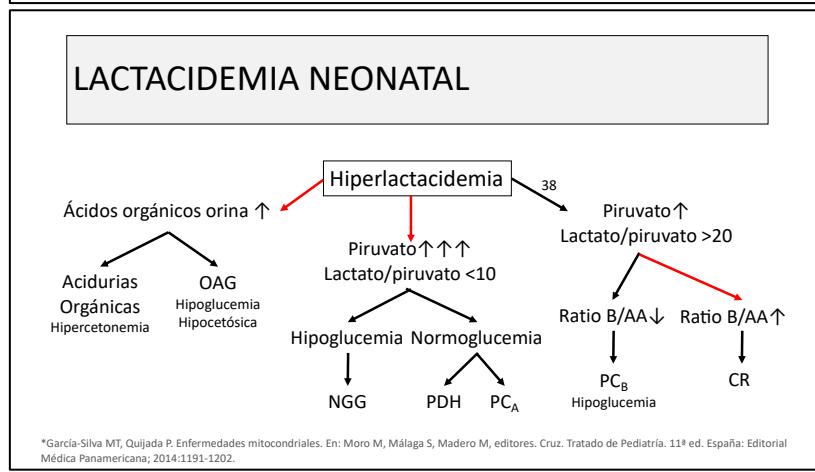
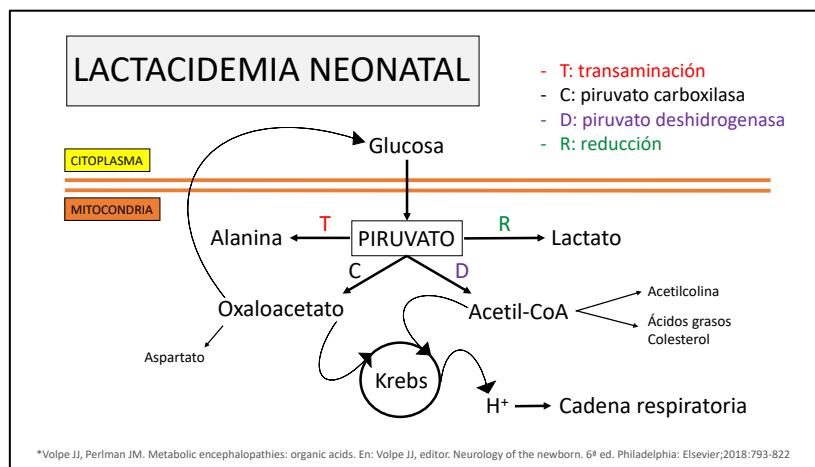
- ECG y ECO-cardio normales
- Cribado endocrino metabólico normal
- Punción lumbar: LCR normal
- Estudios genéticos negativos: DM1, Prader-Willi, AME1, GII, Fabry, Gaucher y mucopolisacaridosis I.
- Análisis de orina:
 - Sulfitos negativo
 - Ácidos orgánicos normales



CASO CLÍNICO: EVOLUCIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO

- Hiperlactacidemia persistente** → causas ~~secundarias~~ → estudio de acidosis lácticas congénitas:

<ul style="list-style-type: none"> Lactato 99,5 mg/dL (<19) Piruvato 2,6 mg/dL (<0,9) Cociente lactato/piruvato 38,26 (<20) Alanina 914,13 nmol/mL (<450). 	<ul style="list-style-type: none"> LCR: <ul style="list-style-type: none"> Lactato 47,5 mg/dL (<16) Alanina 72,69 nmol/mL (<50) Acilcarnitinas normales. Perfil glucémico normal. Cuerpos cetónicos normales.
--	---

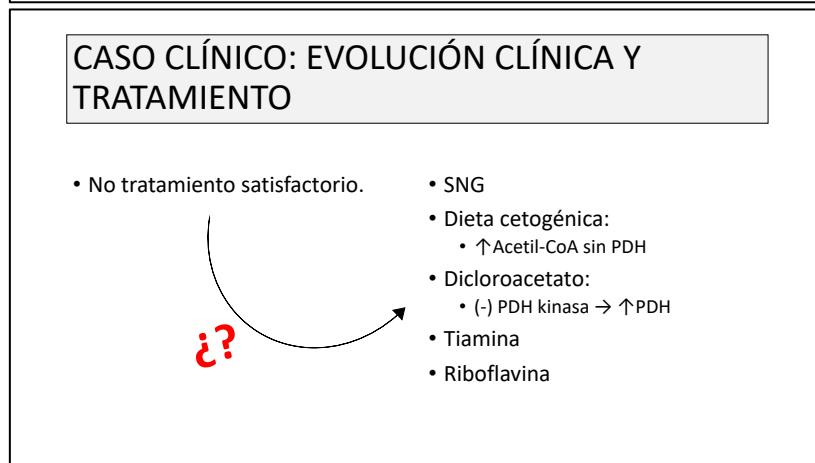


LACTACIDEMIA NEONATAL

	PC	PDH	CR	NGG	OAG
Hipotonía	X	X	X	X	X
Retraso psicomotor	X	X	X		
Retraso del crecimiento	X	X	X	X	X
Coma metabólico	X	X	X		
Miopatía	X	X			X
Crisis hipoglucemias		X		X	X
Ataxia		X	X		
Dismorfias faciales		X	X		
Malformaciones SNC		X			
Retinitis pigmentaria		X			
Tubulopatía renal		X			
Vómitos cíclicos					X

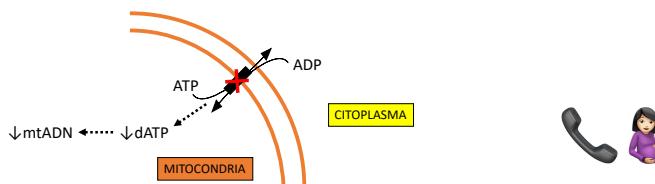
Estudio genético exoma completo

*Toro M, Roig M. Acidemias lácticas. Hiperlactacidemia. Déficit de piruvato deshidrogenasa. Déficit de piruvato carboxilasa. En: Sanjurjo P, Baldellou A, editores. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades metabólicas hereditarias. 4^a ed. España: Ergon; 2014:849-860.



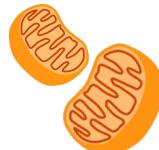
CASO CLÍNICO: EVOLUCIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO

- Síndrome de depleción mitocondrial 12A: translocador de nucleótidos de adenina.
- 239 G>A en el gen *SLC25A4* (4q35).
- Mutación de novo en heterocigosis (autosómica dominante).



ENFERMEDADES MITOCONDRIALES

- nDNA/mtDNA → herencia mendeliana/mitocondrial
- 1/8000
- Heterogeneidad → asociaciones "ilícitas"
- Diagnóstico difícil (bioquímica, neuroimagen, biopsia)
- Estudio genético
- Tratamiento paliativo
- Terapia génica



*Alston CL, Rocha MC, Lax NZ, Turnbull DM, Taylor RW. The genetics and pathology of mitochondrial disease. J Pathol. 2017;241:236-250.

CASO CLÍNICO: EVOLUCIÓN CLÍNICA Y TRATAMIENTO

- Insuficiencia respiratoria grave - ventilación mecánica
- Neumonía-atelectasia
- ↓ tolerancia alimentación

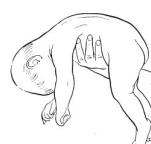
Valoración quirúrgica



Adecuación del esfuerzo terapéutico → éxitus (3 meses)

COMENTARIOS FINALES

- Hipotonía manifestación frecuente neonatal transitoria y adaptativa.
- Hipotonía congénita grave:
 - Patología severa (+ discapacidad intelectual)
 - Necesidad de diagnóstico genético
 - No tratamiento curativo → paliativo
 - Infecciones respiratorias → †



3. BIBLIOGRAFÍA

1. Sparks SE. Neonatal hypotonia. Clin Perinatol. 2015;42:363-371.
2. Bodensteiner JB. The evaluation of the hypotonic infant. Semin Pediatr Neurol. 2008;15:10-20.
3. Mesquita M, Ratola A, Tiago J, Basto L. Hipotonía neonatal: ¿entraña un diagnóstico difícil? Rev Neurol. 2018;67:287-292.
4. Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: Contribution of genetic and metabolic disorders. Brain Dev. 2003;25:457-476.
5. Ahmed MI, Iqbal M, Hussain N. A structured approach to the assessment of a floppy neonate. J Pediatr Neurosci. 2016;11:2-6.
6. Alfonso I, Papazian O, Valencia P. Hipotonía neonatal generalizada. Rev Neurol. 2003;37:228-239.
7. Rac MWF, McKinney J, Gandhi M. Arthrogryposis. Am J Obstet Gynecol. 2019;221:7-9.
8. Erazo R. Hipotonía neonatal. Rev Neurol. 2000;32:252-262.
9. Suárez B, Araya G. Síndrome hipotónico como manifestación de enfermedad neuromuscular hereditaria en la infancia. Rev Med Clin Condes. 2018;29:502-511.
10. Kleinstreuer K, Avaria MA, Tezanos-Pinto A. Enfoque clínico del recién nacido y lactante hipotónico. Rev Ped Elec. 2014;11:39-54.
11. Laugel V, Cossée M, Matis J, Saint-Martin A, Echaniz-Laguna A, Mandel JL, et al. Diagnostic approach to neonatal hypotonia: retrospective study on 144 neonates. Eur J Pediatr. 2008;167:517-523.
12. Cassidy SB, Schwartz S, Miller JL, Driscoll DJ. Prader-Willi syndrome. Genet Med. 2012;14:10-26.
13. Wang TS, Tsai WH, Tsai LP, Wong SB. Clinical characteristics and epilepsy in genomic imprinting disorders: Angelman syndrome and Prader-Willi syndrome. Tzu Chi Medical Journal. 2020;32:137-144.
14. Lee PR, Raymond GV. Child neurology: Zellweger syndrome. Neurology. 2013;80:207-210.
15. Prats-Viñas JM. Enfoque diagnóstico del niño hipotónico. AEPED [Internet]. 2008 [citado 20 Mar 2020]. Disponible en: <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/10-hipotonico.pdf>
16. Volpe JJ, Darras BT. Neuromuscular disorders: levels above lower motor neuron to neuromuscular junction. En: Volpe JJ, editor. Neurology of the newborn. Philadelphia: Elsevier;2018:887-921.
17. Migita M, Uchikoba Y, Orimo H, Shimada T, Matsumoto T, Hayakawa J, et al. Genetic Diagnosis of Werdnig-Hoffmann Disease: A Problem for Application to Prenatal Diagnosis. J Nippon Med Sch. 2003;70:45-48.
18. Sugarman EA, Nagan N, Zhu H, Akmaev VR, Zhou Z, Rohlf EM, et al. Pan-ethnic carrier screening and prenatal diagnosis for spinal muscular atrophy: clinical laboratory analysis of >72,400 specimens. Eur J Hum Genet. 2012;20:27-32.
19. Tizzano E. Atrofia Muscular Espinal Infantil. Protoc diagnostico Ter pediátrica. 2010;1:125-130.
20. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. Neurol Clin. 2015;33:831-846.

21. Kohler L, Puertollano R, Raben N. Pompe disease: from basic science to therapy. *Neurotherapeutics*. 2018;15:928-942.
22. Carretero M. Enfermedad de Pompe: nuevas perspectivas terapéuticas. *Offarm Farm y Soc*. 2007;26:84-86.
23. Baba S, Yoshinaga D, Akagi K, Matsuda K, Yokoyama A, Yoshida T, et al. Enzyme replacement therapy provides effective, long-term treatment of cardiomyopathy in pompe disease. *Circ J*. 2018;82:3100-3101.
24. Dyck PJ. Inherited neuronal degeneration and atrophy affecting peripheral motor, sensory and autosomic neurons. En: Dyck PJ, Thomas PK, Lambert EH, editores. *Peripheral neurophaty*. New York: WB Saunders Co;1975:825-867.
25. Lara-Aguilar RA, Juárez-Vázquez CI, Janett K, Gutiérrez-Amavizca BE, Barros-Núñez P. Enfermedad de Charcot-Marie-Tooth: actualidad y perspectivas. *Arch neurocien*. 2012;17:110-118.
26. Saporta AS, Sottile SL, Miller LJ, Feely SM, Siskind CE, Shy ME. Charcot-Marie-Tooth disease subtypes and genetic testing strategies. *Ann Neurol*. 2011;69:22-33.
27. Dowling JJ, Gonorazky HD, Cohn RD, Campbell C. Treating pediatric neuromuscular disorders: the future is now. *Am J Med Genet*. 2018;176:804-841.
28. Hobbelink SMR, Brockley CR, Kennedy RA, Carroll K, Valle K De, Rao P, et al. Dejerine-Sottas disease in childhood - Genetic and sonographic heterogeneity. *Brain Behav*. 2018;8:1-8.
29. Kaler J, Hussain A, Patel S, Majhi S. Neuromuscular Junction Disorders and Floppy Infant Syndrome: A Comprehensive Review. *Cureus*. 2020;12:1-17.
30. Evoli A. Acquired myasthenia gravis in childhood. *Curr Opin Neurol*. 2010;23:536-540.
31. Arroyo HA. Miastenia gravis y síndromes miasténicos. En: Fejerman N, Fernández-Álvarez E, editores. *Neurología pediátrica*. Buenos Aires: Panamericana;2011:577-585.
32. Ha JC, Richman DP. Myasthenia gravis and related disorders: Pathology and molecular pathogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 2015;1852:651-657.
33. Martin-Santidrian MA, Prats JM, Garaizar C, Ruiz-Espinosa C. Síndromes miasténicos congénitos. Valoración clínica y electromiográfica. *An Esp Pediatr*. 2002;56:10-16.
34. Lorenzoni PJ, Scola RH, Kay CSK, Werneck LC. Congenital myasthenic syndrome: a brief review. *Pediatr Neurol*. 2012;46:141-148.
35. Fenicia L, Anniballi F. Infant botulism. *Ann Ist Super Sanita*. 2009;45:134-146.
36. Brook I. Infant botulism. *J Perinatol*. 2007;27:175-180.
37. Volpe JJ, Darras BT. Neuromuscular disorders: muscle involvement and restricted disorders. En: Volpe JJ, editor. *Neurology of the newborn*. 6^a ed. Philadelphia: Elsevier;2018:922-970.
38. Gutiérrez G, Díaz-Manera J, Almendrote M, Azriel S, Bárcena JE, Cabezudo P, et al. Guía clínica para el diagnóstico y seguimiento de la distrofia miotónica tipo 1, DM1 o enfermedad de Steinert. *Neurología*. 2019;35:185-206.
39. Day JW, Ricker K, Jacobsen JF, Rasmussen LJ, Dick KA, Kress W, et al. Myotonic dystrophy type 2: molecular, diagnostic and clinical spectrum. *Neurology*. 2003;60:657-664.
40. Udd B, Meola G, Krahe R, Thornton C, Ranum LP, Bassez G, et al. 140th ENMC International Workshop: Myotonic Dystrophy DM2/PROMM and other myotonic

- dystrophies with guidelines on management. *Neuromuscul Disord*. 2006;16:403-413.
41. Thornton CA. Myotonic dystrophy. *Neurol Clin*. 2014;32:705-719.
 42. Bönnemann CG, Wang CH, Quijano-Roy S, Deconinck N, Bertini E, Ferreiro A, et al. Diagnostic approach to the congenital muscular dystrophies. *Neuromuscul Disord*. 2014;24:289-311.
 43. Falsaperla R, Praticò AD, Ruggieri M, Parano E, Rizzo R, Corsello G, et al. Congenital muscular dystrophy: from muscle to brain. *Ital J Pediatr*. 2016;42:1-11.
 44. Hashemi-Gorji F, Yassaei VR, Dashti P, Miryounesi M. Novel LAMA2 gene mutations associated with merosin-deficient congenital muscular dystrophy. *Iran Biomed J*. 2018;22:408-414.
 45. Dubrovsky AL, Taratuto AL. Miopatías. En: Fejerman N, Fernández-Álvarez E, editores. *Neurología pediátrica*. Buenos Aires: Panamericana;2011:544-576.
 46. Saito K. Fukuyama Congenital Muscular Dystrophy Summary Suggestive Findings. *Gene Rev*. 2019;1-20.
 47. Ahmed ST, Craven L, Russell OM, Turnbull DM, Vincent AE. Diagnosis and Treatment of Mitochondrial Myopathies. *Neurotherapeutics*. 2018;15:943-953.
 48. Oláhová M, Haack TB, Alston CL, Houghton JA, He L, Morris AA, et al. A truncating PET100 variant causing fatal infantile lactic acidosis and isolated cytochrome c oxidase deficiency. *Eur J Hum Genet*. 2015;23:935-939.
 49. Miguel-Soca PE. Enfermedades mitocondriales. *Rev Neurol*. 2014;58:288.
 50. Campos Y, Arenas J, Cabello A, Gomez-Reino JJ. Respiratory chain enzyme defects in patients with idiopathic inflammatory myopathy. *Ann Rheum Dis* 1995;54:491-93.
 51. Tanaka J, Nagai T, Arai H, Inui H, Yamanouchi Y, Goto Y, et al. Treatment of mitochondrial encephalomyopathy with a combination of cytochrome C and Vitamins B1 and B2. *Brain & Development*. 1997;19: 262-267.
 52. Salviati L, Hernández-Rosa E, Walker WF, Sacconi S, DiMauro S, Schon EA, et al. Copper supplementation restores cytochrome c oxidase activity in cultured cells from patients with SCO2 mutations. *Biochem J*. 2002;363:321-327.
 53. Saada A, Shaag A, Mandel H, Nevo Y, Eriksson S, Elpeleg O. Mutant mitochondrial thymidine kinase in mitochondrial DNA depletion myopathy. *Nat Genet*. 2001;29:342-344.
 54. Díaz-Córcoles R, Ibáñez-Micó S, Ballesta-Martínez MJ, Vives-Piñera I, Domingo-Jiménez R. Mitochondrial DNA depletion syndrome-13: a case with an unusual onset. *Rev Neurol*. 2019;69:433–434.
 55. Thompson K, Majd H, Dallabona C, Reinson K, King MS, Alston CL, et al. Recurrent De Novo Dominant Mutations in SLC25A4 Cause Severe Early-Onset Mitochondrial Disease and Loss of Mitochondrial DNA Copy Number. *Am J Hum Genet*. 2016;99:860-876.
 56. García-Silva MT, Quijada P. Enfermedades mitocondriales. En: Moro M, Málaga S, Madero M, editores. *Cruz. Tratado de Pediatría*. 11^a ed. España: Editorial Médica Panamericana;2014:1191-1202.
 57. Volpe JJ, Perlman JM. Metabolic encephalopathies: organic acids. En: Volpe JJ, editor. *Neurology of the newborn*. 6^a ed. Philadelphia: Elsevier;2018:793-822.
 58. Querol EP, Díaz MM, Cervino JR, Sevillano ER, Martínez M. Acidosis láctica en pediatría. 2002;21:280-284.

59. Sugita G, Tsuyoshi H, Nishijima K, Yoshida Y. Fructose-1,6-bisphosphatase deficiency: a case of a successful pregnancy by closely monitoring metabolic control. *JIMD Rep.* 2014;14:115-118.
60. Habarou F, Brassier A, Rio M, Chrétien D, Monnot S, Barbier V, et al. Pyruvate carboxylase deficiency: An underestimated cause of lactic acidosis. *Mol Genet Metab Reports.* 2015;2:25-31.
61. García-Cazorla A, Rabier D, Touati G, Chadefaux-Vekemans B, Marsac C, Lonlay P, et al. Pyruvate carboxylase deficiency: metabolic characteristics and new neurological aspects. *Ann Neurol.* 2006;59:121-127.
62. Barnerias C, Saudubray JM, Touati G, De Lonlay P, Dulac O, Ponsot G, et al. Pyruvate dehydrogenase complex deficiency: Four neurological phenotypes with differing pathogenesis. *Dev Med Child Neurol.* 2010;52:1-9.
63. Brown GK, Otero LJ, LeGris M, Brown RM. Pyruvate Dehydrogenase deficiency. *J Med Genet* 1994;31:875-879.
64. Pliss L, Jatania U, Patel MS. Beneficial effect of feeding a ketogenic diet to mothers on brain development in their progeny with a murine model of pyruvate dehydrogenase complex deficiency. *Mol Genet Metab Reports.* 2016;7:78-86.
65. Vaidyanathan K, Narayanan MP, Vasudevan DM. Organic acidurias: An updated review. *Indian J Clin Biochem.* 2011;26:319-325.
66. Villani GR, Gallo G, Scolamiero E, Salvatore F, Ruoppolo M. Classical organic acidurias: diagnosis and pathogenesis. *Clin Exp Med.* 2017;17:305-323.