

Hipotonía severa en el período neonatal. Diagnóstico genético

Márquez Fernández J., Aguilera Llovet M.A.,
Miranda Díaz M., Millán Jiménez A., Acosta Gordillo L.
Sección de Neonatología, Servicio de Pediatría
Hospital Universitario de Valme - Sevilla

Dir. Corresp: Márquez Fernández J. Calle Avión Cuatrocientos núm. 6, 5°C 41013. Sevilla
mf.josefina@gmail.com

Resumen: **Introducción:** La hipotonía es el trastorno motor más frecuente en el período neonatal. Constituye un problema de arduo diagnóstico con respecto a su etiología. Actualmente el conocimiento de la medicina molecular y genética hace posible el diagnóstico de trastornos no catalogados previamente como es el caso de **Síndrome de Prader-Willi (SPW)**. Este síndrome es un trastorno neurogenético caracterizado por hipotonía muscular, retraso del crecimiento, talla baja, hipogonadismo hipogonadotrófico, retraso mental, rasgos dismórficos faciales, manos y pies pequeños e hiperfagia con obesidad en niños mayores, aunque su diagnóstico en el período neonatal es muy infrecuente. Se estima su incidencia en 1:22000- 1:26000 RN vivos.

Caso clínico: Se presenta el caso de una niña con hipotonía neonatal marcada, hiporreflexia y mínimos movimientos espontáneos que a los 26 días de vida precisa ventilación mecánica durante dos semanas. Se detecta hiperamonemia leve como único hallazgo en las determinaciones analíticas iniciales. Los exámenes complementarios realizados son normales excepto el estudio genético para Prader-Willi, que confirma la enfermedad.

Discusión: El diagnóstico de SPW es muy infrecuente en el período neonatal. En esta etapa la hipotonía se considera una de las mayores manifestaciones clínicas, junto con la dificultad para la alimentación y la escasa ganancia ponderal asociadas. Por tanto la hipotonía en el recién nacido obliga al neonatólogo a poner en marcha un diagnóstico diferencial amplio en el que se debe incluir siempre el Síndrome de Prader-Willi.

Palabras clave: Hiperamonemia. Hipotonía. Neonatal. Síndrome Prader-Willi. Ventilación.

Abstract: Introduction: Hypotonia is the most frequent motor disorder in the neonatal period. A great difficulty is usually found when making an accurate etiologic diagnosis. Thanks to the current knowledge of molecular medicine and genetics it is now possible to diagnose disorders not previously classified as in the case of **Prader-Willi Syndrome (PWS)**. This syndrome is a neurogenetic disorder which main clinical features are muscular hypotonia, growth retardation, short stature, hypogonadotropic hypogonadism, intellectual delay, abnormal facies, small hands and feet and hyperphagia with obesity in late childhood. Despite all these features, the diagnoses in the neonatal period is very rare. Prader-Willi syndrome's incidence is thought to be 1:22000- 1:26000 newborns.

Case report: We report the case of a child with severe neonatal hypotonia, hyporeflexia and absent spontaneous movements. Due to the severity of her condition, on day 26, the newborn required mechanical ventilation. The complementary tests were normal except from a genetic study for Prader-Willi, confirming the disease.

Discussion: The diagnosis of PWS is very uncommon in the neonatal period. At this stage the usual symptoms are hypotonia together with feeding and poor weight gain. Therefore, hypotonia in the newborn requires the neonatologist to implement a broad differential diagnosis which should always include Prader-Willi Syndrome.

Keywords: Hyperamonemia. Hypotonia. Neonatal. Prader-Willi syndrome. Ventilation.

Recibido: 13-10-11 Aceptado: 17-01-2012

Vox Paediatrica 2012; XIX(1):47-49

voxpaediatrica Volumen XIX Nº 1 Abril 2012

47

Introducción

La hipotonía es el trastorno motor más frecuente en el período neonatal. Se define por una disminución del tono pasivo (*resistencia a la movilización pasiva de la musculatura por parte del examinador*) y del tono activo (*motilidad espontánea y provocada, actitud, postura y reflejos primarios*)¹. **La hipotonía neonatal (HN)** sigue siendo un problema de arduo diagnóstico con respecto a su etiología. Se basa en establecer si es causada por afectación del SNC, una enfermedad sistémica ó metabólica o bien un trastorno neuromuscular. Lo fundamental es el uso racional de los métodos complementarios basados siempre en una adecuada sospecha clínica fundada en la historia y exploración física. Actualmente el conocimiento de la medicina molecular y genética hace posible el diagnóstico de trastornos no catalogados previamente como es el caso de **Síndrome de Prader-Willi (SPW)**. *Éste fue definido por primera vez en 1956 cuando Prader, Labhart y Willi evaluaron a nueve pacientes entre 5 y 23 años que habían presentado una severa hipotonía al nacer*^{2,3,4}. En 1976, Hawkeys y Smithies describieron el fallo genético en un paciente con SPW al que descubrieron anomalías en el cromosoma 15². Fue en 1981 cuando Ledbetter et al. detectaron deleciones en el brazo largo del cromosoma 15 en cuatro de cinco pacientes con SPW quedando diagnosticado así el origen del síndrome.

El SPW neurogenético caracterizado por hipotonía muscular, retraso del crecimiento, talla baja, hipogonadismo hipogonadotrófico, retraso mental, rasgos dismórficos faciales, manos y pies pequeños e hiperfagia con obesidad en niños mayores, aunque su diagnóstico en el período neonatal es muy infrecuente. Su incidencia se estima en 1:22000- 1:26000 RN vivos^{2,5}. Esta alteración genética se produce en un 70% de los casos por deleción paterna en la región 15q 11-13, en un 25% por disomía uniparental materna y en un 2-5% por fallo del *Imprinting*^{2,6,7,8}.

Caso clínico

Se presenta el caso de una niña con hipotonía neonatal severa. La madre había sufrido un aborto previo y tenía otro hijo sano. El embarazo fue de 37 semanas, controlado y sin patología, con movimientos fetales normales. Parto espontáneo, de presentación cefálica con registro cardiotocográfico normal. Apgar 5/7/9. Peso RN: 2140 g. Longitud: 49,5 cm y PC: 32,5 cm. Padres no cosanguíneos y sanos. Ingresa al nacimiento por dificultad respiratoria que se resuelve en las primeras 6 horas de vida. Es dada de alta a su domicilio con cuatro días de vida. Destaca en la exploración inicial hiporreflexia articular de rodilla derecha.

A los 14 días de edad reingresa por hipotonía marcada, absceso en zona inguinal y ganancia ponderal nula. A la exploración presenta mal estado general, sin signos dismórficos ni secreción salival espesa. Hipoto-

nía marcada con hiporreflexia y mínimos movimientos espontáneos. Se registra hiperamonemia leve como único hallazgo en las determinaciones analíticas primeras. Ante la sospecha inicial de metabolopatía se administra dieta exenta de proteínas y se instaura tratamiento antibiótico. Se aprecia mejoría clínica y normalización de los niveles de amonio en 48 horas. Recibe alimentación mediante sonda nasogástrica (*por succión ineficaz*). Presenta buena tolerancia a la reintroducción de aporte proteico. A los 26 días de vida sufre empeoramiento brusco general, mirada perdida, pobre respuesta a estímulos y respiración ineficaz que precisa intubación. Permanece conectada a ventilación mecánica hasta el día 43 de vida que se conecta a **CPAP (Continuous Positive Airway Pressure)** nasal de forma intermitente con mejoría del tono muscular y actividad general. Sin embargo dos días más tarde aparece distensión abdominal aguda con desaturación y bradicardia severas. Fallece por sepsis fulminante de origen digestivo.

Entre los exámenes complementarios realizados cabe destacar: ecografía cerebral, ecografía abdominal y TC craneal normales. Estudios de cribado metabólico normales. Estudio oftalmológico y auditivo normales. Electromiografía sin alteraciones. Biopsia de piel y muscular normales. Estudio de enfermedad de Pompe negativo. Cariotipo 46 XX. En el estudio genético se realiza una amplificación específica por PCR para detectar metilación del gen SNRPN (*15q11-q13*) y se observó pérdida del alelo paterno, lo que confirma el SPW.

Discusión

El diagnóstico de este síndrome es muy infrecuente en el período neonatal. En esta etapa la hipotonía se considera una de las mayores manifestaciones clínicas de esta patología y es la causa de los movimientos fetales reducidos y de la debilidad en la succión, con la consecuente necesidad de técnicas especiales de alimentación, como fue nuestro caso^{9,10}. Son pocos los pacientes que precisan intubación y ventilación mecánica durante un tiempo prolongado, sin embargo sí se recogen episodios de apneas severas repetidas que se controlan sólo mediante ventilación asistida^{11,12}. Sin embargo, el patrón de hipotonía, dificultad para la alimentación y escasa ganancia ponderal se repite de manera constante en los RN con SPW, así se refleja en estudios recientes publicados donde se describen dos series de 14 y 46 niños respectivamente^{12,13}. La hiperamonemia no aparece descrita en otros casos publicados previamente. En este paciente su justificación radica en la situación clínica y en la alimentación deficitaria junto con la infección acompañante, por tanto, la normalización de estas cifras de amonio se obtiene tras la estabilización inicial.

La hipotonía en el recién nacido obliga al neonatólogo a poner en marcha un diagnóstico diferencial amplio en el que se debe incluir siempre el Síndrome de

Prader-Willi, a pesar de ser una patología infrecuente. Asimismo es importante el diagnóstico precoz de esta enfermedad ya que permitiría evitar la práctica de técnicas diagnósticas más invasivas en el grupo de RN con hipotonía. Asimismo ayudaría a prevenir complicaciones y permitiría una intervención temprana en el desarrollo psicomotor de estos niños, con programas de estimulación precoz y la puesta en marcha de un tratamiento multidisciplinar.

Bibliografía

1. Villar G, Arruza L, Moro M, Campos J. *Hipotonía en el período neonatal*. In Vento M, Moro M, ed. De guardia en Neonatología. Barcelona; Ed. Ergon. 2008 p.525-532.
2. González González G, Bernardo Bech L, Anguita Mateu A, Carrillo Planchar M. *Revisión integral del síndrome de Prader-willi: etiología, diagnóstico, características, evolución y tratamiento*. Rev. Esp. Obes. 2008; 5:237-55.
3. De Carvalho DF, Cercato C, Almeida MQ, Manzini MC, Halpern A. *Abordagem terapeutica da obesidade na síndrome de Prader-Willi*. Arq Brás Endocrinol Metab 2007;51: 913-9.
4. Solá-Aznar J, Jiménez Pérez G. *Abordaje integral del síndrome de Prader-Willi en la edad adulta*. Endocrinol Nutr 2006; 53: 181-9.
5. Goldstone AP, Beales PL. *Genetic obesity syndromes*. Front Horm Res Basel 2008; 8 :37-60.
6. Torrado M, Araoz V, Baialardo E, Abrales K, Mazza C, Krochik G, et al. *Clinical –etiologic correlation in children with Prader-Willi syndrome(PWS): an interdisciplinary study*. Am J Med Genet A 2007; 143: 460-8.
7. Bittel DC, Kibiryeveva N, Butler MG. *Expression of 4 genes between chromosome 15 breakpoint 1 and 2 and behavioural outcomes in Prader-Willi syndrome*. Pediatrics 2006; 118: 1276-83.
8. Campos-Castelló J, Bueno Lozano G, Santos-Moreno MT. *El fenómeno del “imprinting” genómico y sus implicaciones en clínica neuropsiquiátrica*. Rev Neurol 1999; 28 : 69-73.
9. Camprubí- Sánchez C, Gabau-Vila E, Artigas-Pallarés J, Coll-Sandiumenge MD, Guitart-Feliubadaló M. *Del diagnóstico clínico al diagnóstico genético de los síndromes de Prader-Willi y Angelman*. Rev Neurol 2006; 42(supl 1): 61-67.
10. Miller SP, Riley P, Shevell M. *The neonatal presentation of Prader-Willi syndrome revisited*. J Pediatrics 1999; 134 :226-8.
11. Vintejoux G, Montagnon G, Diene G, Gouyon JB, Huet F. *Apnées sévères différées en période néonatale et syndrome de Prader-willi: á propos de 2 cas*. Arch Pediatr 2009; 16:248-51.
12. Whittington JE, Butler JV, Holland AJ. *Pre-, peri- and postnatal complications in Prader-Willi syndrome in a UK sample*. Early Human Development 2008; 84: 331-6.
13. McSweeney N, Cowan F, Manzur A, Robb S, Muntoni F. *Perinatal dyskinesia as a presenting feature in Prader Willi Syndrome*. Eur J Paediatr Neurol 2009; 13:350-5.