

# Neurología

PARÁLISIS CEREBRAL INFANTIL *pág.* 73

## Puntos clave

- La valoración del tono muscular exige que el paciente esté relajado, lo que en el niño exige aplicar previamente diferentes estímulos afectivos para evitar el estrés emocional que le supone la exploración clínica.
- La etapa madurativa del niño tiene una importancia capital tanto por las características semiológicas clínicas como para el enfoque del diagnóstico diferencial del síndrome hipotónico.
- En el período neonatal destaca la enfermedad de Werdnig-Hoffmann, como representante del síndrome hipotónico. El diagnóstico de certeza se establece mediante investigación genética localizando la mutación genética.
- En el período de lactante son frecuentes las miopatías congénitas genéticamente condicionadas con expresión clínica muy uniforme, con hipotonía y descenso de motilidad.
- En el período escolar la hipotonía se manifiesta con alteraciones posturales, ptosis palpebral, pie cavo, escoliosis, etc. Las neuropatías tienen una representación etiológica muy significativa.
- En la adolescencia el síndrome de Guillain-Barré es el cuadro hipotónico agudo más frecuente y los crónicos suelen obedecer a la expresión evolutiva de las neuropatías degenerativas hereditaria.

## Hipotonías

CARLOS CASAS-FERNÁNDEZ

Servicio de Neuropediatría. Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca. El Palmar. Murcia. España.  
casascarlos@telefonica.net

El tono muscular se relaciona con las funciones motoras y se refleja en diversas facetas, no exclusivamente en el desplazamiento corporal. Deben considerarse aspectos como el mantenimiento postural frente a la fuerza de la gravedad, la emisión de sonidos y, por tanto, la elaboración del habla, la movilidad ocular y elevación palpebral al dirigir la mirada, etc. Por ello la manifestación clínica de una hipotonía puede tener una amplia expresividad, con formas completas o incompletas dependiendo de la etiología, edad del niño y sagacidad del clínico para buscar datos que, con la provocación de algunas maniobras de exploración, pueden detectarse<sup>1-4</sup>.

## Conceptos generales

Un enfoque práctico, elemental pero útil, en la primera aproximación al diagnóstico diferencial de un síndrome hipotónico aconseja considerar 2 tipos de hipotonías: las paralíticas y las no paralíticas<sup>5</sup>. En las primeras predomina el déficit de motilidad y se originan usualmente en el sistema neuromuscular, mientras que en las segundas predomina el descenso del tono muscular y se generan, casi siempre, en el sistema nervioso central. Por tanto, la disminución de tono no siempre se acompaña de descenso de la fuerza muscular, y valorar semiológicamente ambos conceptos es obligado en el primer examen clínico de una hipotonía, que invariablemente se debe combinar con la extensibilidad, pasividad, consistencia y reflejos miotácticos, para ubicar correctamente su origen (fig. 1). En la figura 2 se esquematizan las estructuras implicadas en el mantenimiento del tono y fuerza musculares, con los posibles niveles lesionales que condicionarán las variables semiológicas de los síntomas que nos ocupan.

## Exploración clínica e investigación complementaria

El diagnóstico etiológico de un síndrome hipotónico puede realizarse a través de múltiples exploraciones complementarias, algunas altamente sofisticadas, con un protagonismo cada vez más relevante de la genética molecular, que ha definido diversas mutaciones responsables de diferentes procesos e informa asimismo del tipo de herencia y del posible diagnóstico prenatal. Sin embargo, debe reivindicarse la exploración clínica como primer paso diagnóstico, para basar en la semiología clínica el primer diagnóstico diferencial. En caso contrario se realizará un injustificado número de exploraciones analíticas, neurofisiológicas, anatomopatológicas y de genética molecular que en ocasiones sólo proporcionan molestias innecesarias al niño, al tiempo que consumen unos recursos limitados que deben emplearse con la suficiente justificación clínica. Por ello se subraya la importancia de conocer la semiología del tono muscular en las diferentes etapas madurativas, terreno donde permanecen vigentes los conceptos de extensibilidad, pasividad y consistencia muscular preconizados por André-Thomas<sup>6</sup> hace más de 50 años. Con esta base semiológica se considerará el incalculable valor de la genética molecular, que ha desvelado las estructuras proteicas implicadas en la estructura y funcionamiento de la fibra muscular y ha permitido la aparición de nuevas clasificaciones de las enfermedades musculares, aunque el trepidante desarrollo de esta área biológica hace que las novedades envejezcan con una rapidez tal que en ocasiones las clasificaciones adolecen de un exceso de provisionalidad<sup>7</sup>. De cualquier manera, entre la clínica y la genética hay otros métodos útiles para estudiar la

## Lectura rápida



### Conceptos generales

El tono muscular es la tensión en estado de reposo en un músculo y su descenso (hipotonía) puede expresar una disfunción tanto del sistema nervioso central como del periférico, y ocasionalmente de ambos.

La valoración clínica del síndrome hipotónico precisa detectar si existe o no alteración de la motilidad, para diferenciar las hipotonías paralíticas de las no paralíticas. Las primeras usualmente se originan en el sistema neuromuscular y las segundas en el sistema nervioso central. Deben evaluarse paralelamente la pasividad, la extensibilidad articular, la consistencia muscular y los reflejos miotáticos para realizar con todo ello la primera orientación diagnóstica.



Nivel	Exploración			
	Pasividad	Extensibilidad	Consistencia	Reflejos
Sistema nervioso central	↑		→ / ↓	↑↑↑
Sistema nervioso periférico	↑↑↑	↑↑↑	↓	↓
Muscular	→	→ / ↓	→ / ↓	→ / ↓

**Figura 1.** Orientación del nivel lesional de la hipotonía según los datos semiológicos de la exploración clínica. ↑: aumentado; →: normal; ↓: disminuido.

hipotonía, especialmente el electrodiagnóstico<sup>8</sup>, que permite realizar un primer reconocimiento de orientación, con la exploración electromiográfica y de velocidad de conducción sensitivo-motora, que en ocasiones se ha complementado con la ultrasonografía muscular<sup>9</sup>. Sin embargo, diagnosticar un síndrome hipotónico infantil exige una valoración multidisciplinaria<sup>10</sup> en la que se incluyen en muchas ocasiones exámenes metabólicos y de neuroimagen, junto con los genéticos ya mencionados. Con todo ello, sin embargo, aún se constatan porcentajes elevados de casos que no llegan a clasificarse clínica o anatomopatológicamente<sup>11,12</sup>.

## Semiología clínica y etapa madurativa

Todos los movimientos, voluntarios o reflejos, son el resultado de una actividad nerviosa global que tiene un origen múltiple, pero que aboca en las neuronas motoras primarias. Asimismo están influenciados por el estado fisiológico del nervio periférico, de la unión neuromuscular y de las fibras musculares (fig. 2). La apreciación clínica final está supeditada a un elevado número de variables fisiológicas y patológicas, a lo que se une la mayor o menor capacidad del individuo para relajar sus músculos de forma voluntaria, parámetro clínico esencial al explorar el tono muscular, especialmente en los niños, en quienes las simples maniobras del examen físico provocan, habitualmente, estrés psicoemocional con llanto, agitación psicomotriz y, en definitiva, una situación poco favorable para la exploración. De ahí que debemos relajarle con diferentes estímulos, principalmente afectivos, lo que debe entenderse como un mecanismo más de la estrategia exploratoria. En definitiva, la determinación del tono muscular es una cuestión de experiencia personal y resulta difícil de evaluar cuantitativamente<sup>1,5,13</sup>. Centrándonos en los niños, al explorar el tono muscular no tenemos una escala de valoración que permita delimitar exactamente la frontera entre lo normal y lo patológico. Es determinante

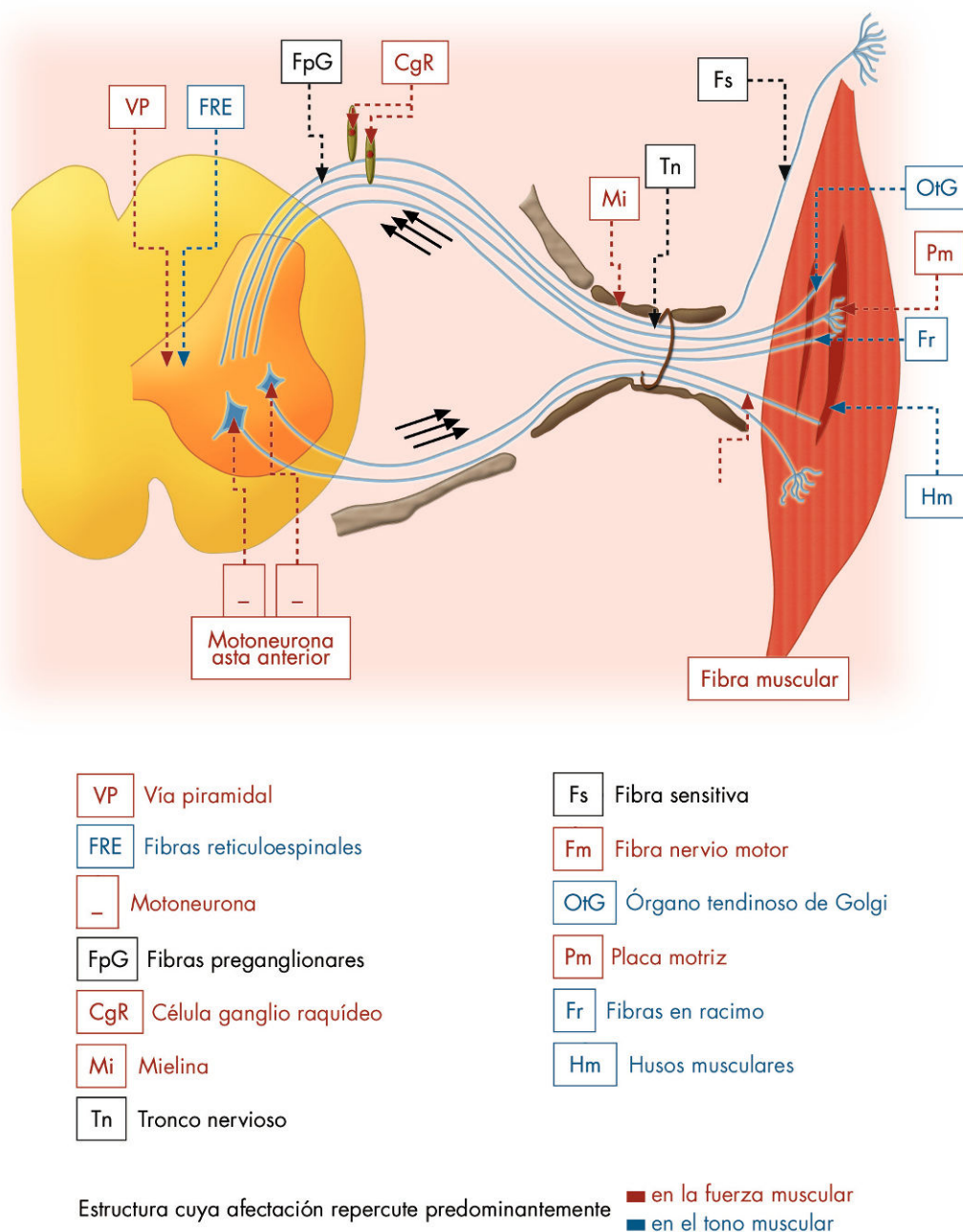
su edad, dado que el desarrollo de la mielinización central y periférica condiciona que la exploración experimente una significativa variación según el niño se hace mayor. Tampoco son comparables las respuestas obtenidas al explorar los reflejos miotáticos, por ejemplo, entre un recién nacido o lactante pequeño y un niño en edad preescolar o puberal, pues lo que puede considerarse normal en el primero puede interpretarse como patológico en el segundo<sup>1,13</sup>.

Finalmente debe tenerse en cuenta que algunos de los parámetros referidos pueden modificarse por diversos factores, no siempre de carácter neurológico. Por ejemplo, la extensibilidad muscular se relaciona con el grado de extensibilidad de los ligamentos articulares, y la determinación de la consistencia muscular es especialmente difícil en los pacientes obesos, al impedir su adecuada medida el exceso de pániculo adiposo<sup>3,5,13</sup>.

## Clasificación general

Desde los primeros intentos de clasificación, en los últimos años del siglo XIX, de los síndromes hipotónicos de Werdnig y de Hoffmann, que definieron la denominada atrofia muscular espinal infantil, han aparecido otras muchas y en la actualidad son constantes las modificaciones en función de los hallazgos genéticos antes mencionados.

En aras del interés clínico aceptamos la existencia de síndromes hipotónicos de origen neurológico, central o periférico, enmarcados estos últimos en la clásica enfermedad neuromuscular, subdividida en procesos del nervio periférico y en los específicamente musculares, y de síndromes hipotónicos de origen extra-neurológico. Pueden aceptarse otros enfoques, dividiendo las afecciones neurológicas según se localice el problema en la unidad motora superior (enfermedades del sistema nervioso central) o en la unidad motora inferior; en este grupo se engloban los procesos que interesan desde las células del asta anterior hasta los nervios periféricos, la unión neuromuscular y finalmente el músculo. Un apartado final estaría



**Figura 2.** El tono muscular está regido por unas aferencias (Hm)(OtG)(Fr), que informan del estado del músculo al sistema efector (—)(—) que llevarán a cabo las modificaciones necesarias del tono, función modulada por la vía piramidal y las fibras reticuloespinales. Hay estructuras cuya afectación repercute predominante sobre el tono (azul) y otras sobre la fuerza muscular (rojo).

formado por aquellos cuadros en los que se combina la alteración de los sistemas nerviosos central y periférico, como son, entre otros, la leucodistrofia metacromática, la enfermedad de Krabbe y el síndrome de Prader-Willi<sup>1,4</sup>. Para orientar la sospecha diagnóstica hacia un grupo u otro, son determinantes los síntomas y signos asociados a la hipotonía, como son las funciones corticales superiores o del estado cognitivo, que deberán valorarse cuando la edad lo permita, o la existencia de dismorfismos específicos. Por ello la valoración de un síndrome hipotónico exige una prime-

ra evaluación neurológica global, lo que adquiere mayor valor cuanto menor edad tiene el niño.

En la tabla 1 se presenta una clasificación general del síndrome hipotónico basada en el nivel lesional. Sin embargo, ya se ha dicho que la genética molecular permite enfoques diferentes que serán, en un futuro próximo, los que definen una clasificación más racional basada en el genotipo, aunque la práctica diaria exige no olvidar la primera orientación que sólo proporciona el conocimiento clínico de los distintos fenotipos<sup>1,2,7</sup>.

## Lectura rápida



### Exploración clínica

La apreciación clínica del tono muscular está supeditada a un elevado número de variables (fisiológicas y patológicas), entre ellas la capacidad del paciente para relajar los músculos, pues si no lo hace el error de apreciación es elevado. Por ello la aplicación de diferentes estímulos, entre ellos los afectivos, es imprescindible en la exploración del niño, para minimizar el estrés emocional provocado por la exploración clínica.

La determinación del tono muscular es una cuestión personal y resulta difícil definirla cuantitativamente, sin que exista una escala de valoración.



## Lectura rápida



### Semiología clínica y etapa madurativa

La expresividad clínica de la hipotonía y su etiología muestran diferencias significativas en relación con la etapa madurativa del niño. No es comparable, por ejemplo, el tono muscular de un recién nacido y el de un adolescente, ni en la forma de valorarlo ni en las causas que pueden alterarlo.

A cualquier edad se tendrán en cuenta los signos y síntomas clínicos que acompañan a una hipotonía, los cuales pueden ser determinantes para hacer un adecuado planteamiento de diagnóstico diferencial, como, por ejemplo, el grado de desarrollo mental o la existencia de dismorfismos, que permitirán consideraciones sindrómicas específicas.



## Hipotonía en el recién nacido

En esta etapa madurativa la hipotonía se expresa con posturas anormales y disminución de la resistencia articular a los movimientos pasivos. Casi indefectiblemente aparecerá un descenso de la motilidad espontánea del neonato y, con frecuencia, debilidad muscular. En las hipotonías de origen central pueden asociarse crisis convulsivas, obnubilación, alteración de pares craneales, etc.<sup>3,14</sup>.

Mencionar las múltiples causas de la hipotonía neonatal llevaría a repasar, aunque sólo fuera nominalmente, la mayor parte de la patología general del recién nacido, que por diversas vías fisiopatogénicas puede generar una depresión

neurológica neonatal y, en consecuencia, un descenso del tono muscular, pero excederíamos los límites lógicos de esta revisión. Por ello nos centraremos en las enfermedades neuromusculares graves con manifestación en esta etapa madurativa, donde pueden aceptarse 5 grandes categorías<sup>14</sup> (tabla 2).

Como representación genuina de este apartado destaca la atrofia espinal infantil o enfermedad de Werdnig-Hoffmann<sup>9,11,14</sup>, consecuencia de una degeneración de las motoneuronas del asta anterior de la médula espinal y posteriormente de los núcleos motores bulbares, lo que condiciona debilidad y atrofia muscular simétrica de predominio proximal<sup>4,11,14</sup>. La hipotonía es de inicio temprano, con arreflexia miotáctica y posterior parálisis de la musculatura intercostal, abdominal y, más tarde, diafragmática que pro-

**Tabla 1.** Clasificación de los síndromes hipotónicos según el nivel lesional

### Hipotonía de origen neurológico

#### 1. Sistema nervioso central:

Enfermedad encefalopática, de diversa etiología, que incide en una afectación del haz corticospinal (con frecuentes variaciones neuroevolutivas por posibilidad de síndrome hipotónico inicial y posterior instauración de manifestaciones hipertónico-espásticas), del sistema extrapiramidal y/o del cerebelo. (Representan la afectación de la unidad motora superior)

Enfermedad medular en todas sus vertientes (inflamatoria, traumática, degenerativa o tumoral). (Representan la afectación de las células del asta anterior, donde se inicia la unidad motora inferior)

Enfermedad disgenética. Grupo que comprende procesos con características dismorfológicas, usualmente de origen genético, que cursan con hipotonía en grado muy evidente, en ocasiones como manifestación clínica predominante en el período neonatal o de lactante pequeño, y frecuente persistencia de ésta en etapas posteriores (p. ej., síndrome de Prader-Willi, síndrome de Down, etc.). (Representan una alteración combinada de los sistemas nerviosos central y periférico)

#### 2. Sistema nervioso periférico (traducen una afectación exclusiva de la unidad motora inferior):

Polineuropatías hereditarias sensitivomotoras

Polineuropatías hereditarias sensitivas

Polineuropatías en el contexto de enfermedades metabólicas específicas

Polineuropatías adquiridas

### Hipotonía de origen muscular (todas ellas traducen afectación de la unidad motora inferior)

Distrofias musculares

Miopatías inflamatorias

Miopatías metabólicas

Miopatías congénitas

### Hipotonía de origen en placa motriz (representan una afectación de la unidad motora inferior)

Síndromes miasténicos

### Hipotonía de origen extraneurológico (pueden traducir tanto una afectación de la unidad motora superior como de la inferior o una combinación de ambas)

Malnutrición

Colagenosis

Endocrinológicas (hipotiroidismo)

Paraneoplásicas

voca deformidades torácicas. La evolución natural condiciona trastornos deglutorios y disautonómicos, por afectación del tronco cerebral y núcleos de pares craneales, con el fallecimiento del enfermo en etapas tempranas, alrededor de los 12 meses de vida y hasta los 24 meses en un menor porcentaje. Tiene una incidencia de un caso por cada 20.000 recién nacidos, con una prevalencia de 0,4 por 1.000.000<sup>15</sup>. Se acepta que tras la fibrosis quística es la enfermedad autosómica recesiva con mayor índice de mortalidad<sup>16</sup>.

Se identifica en el gen *SMN* (*survival motor neuron*), localizado en el cromosoma 5 (5q11-q13.1), que presenta deleciones en el 98% de los casos<sup>14,17</sup>. La región 5q13 del genoma tiene una elevada complejidad, pues contiene 3 genes en posición telomérica, *SMN*, *NAIP* (*neuronal inhibitor protein*) y *p44*, sin que estos 2 últimos estén implicados en la enfermedad<sup>18,19</sup>. Incluso se postula que ésta no obedecería a una deleción del *SMN*, sino a mutacio-

nes intragénicas de dicho gen<sup>19,20</sup>. Hoy se acepta que el gen *SMN* es parte de un complejo multiproteico estable que se encuentra en el citoplasma y en el núcleo de todas las células<sup>21</sup>, y se considera que la diferente expresión observada en las neuronas y en los fibroblastos indica que en la atrofia espinal infantil el *SMN* neuronal desempeña un papel específico durante el desarrollo<sup>22</sup>. En definitiva, se trata de una enfermedad genética, autosómica recesiva, en la que es posible el diagnóstico sin necesidad de realizar electromiograma (EMG) y/o biopsia muscular, así como el diagnóstico prenatal<sup>14</sup>. Se han descrito casos con fenotipos diferentes en los que destaca la existencia de contracturas múltiples, fracturas óseas e insuficiencia respiratoria con deleción 5q13<sup>23</sup>, pero cabe destacar la asociación de atrofia espinal infantil con distrés respiratorio de instauración temprana, conocida como SMARD (*spinal muscular atrophy with respiratory distress*), con identificación genética en el gen *IGHMBP2* (*inmunoglobulin mu-binding protein 2*), ubicado en el cromosoma 11 (11q13.q21)<sup>24</sup>; en algunos de estos casos la supervivencia llega a ser sorprendentemente prolongada<sup>25</sup>. Por tanto, es indudable que de nuevo podemos hablar de una enfermedad con expresividad heterogénea.

La descripción, aun resumida, de las distrofias musculares congénitas excede el límite de esta revisión, de modo que su identificación genética queda reflejada en la tabla 3. En cualquier caso, en la bibliografía se informa de nuevas formas<sup>26</sup>, de las que sin duda tendremos la correspondiente identificación genética en un breve plazo.

**Tabla 2.** Enfermedades neuromusculares del recién nacido

Amiotrofia espinal tipo I
Distrofias musculares congénitas
Miopatías congénitas
Forma congénita de la distrofia miotónica de Steiner
Miopatías metabólicas

**Tabla 3.** Identificación genética de las distrofias musculares congénitas (DMC)

DMC	Herencia	Localización genética
<b>Afectación cerebral predominante</b>		
DMC de tipo Fukuyama	Autosómica recesiva	9q31-33. Codifica la proteína Fukutina
Síndrome de Walker-Warburg	Autosómica recesiva	Se le atribuye un origen alélico a la enfermedad de Fukuyama
Síndrome músculo-oculocerebral de Santavuori	Autosómica recesiva	
<b>Afectación muscular predominante</b>		
DMC por déficit de merosina	Autosómica recesiva	6q22-23. Codifica la cadena $\alpha_2$ de la merosina. Diversas mutaciones. En ocasiones provoca déficit parcial que origina formas con distinta gravedad clínica
DMC con positividad a merosina	Autosómica recesiva	1p35-36. Localización de una de sus formas: <i>rigid spine</i>

## Lectura rápida



### Hipotonía en el recién nacido

En el recién nacido la expresividad clínica predominante de una hipotonía leve-moderada son las posturas anormales y el descenso de resistencia articular a los movimientos pasivos. En la hipotonía grave el reflejo clínico es más florido, con déficit de succión-deglución, adinamia y distrés respiratorio.

El proceso más representativo de la hipotonía neonatal es la enfermedad de Werdnig-Hoffmann, en la que el diagnóstico de certeza es genético. Cursa con arreflexia temprana y evolución progresiva en los primeros meses de vida, e invariablemente conduce al fallecimiento, por lo general en el primer año de vida.



## Lectura rápida



### Hipotonía en el lactante

En el síndrome hipotónico de la época del lactante adquieren su máxima representación etiológica las miopatías congénitas, que, excepto en los casos de mayor intensidad, suelen detectarse al investigar el origen de un retraso en los patrones de maduración motriz.

Un electromiograma normal no permite descartar el diagnóstico de una miopatía congénita en un lactante.

### Hipotonía en el período escolar

En el período escolar las neuropatías sensitivomotoras adquieren una máxima representación etiológica en el diagnóstico del síndrome hipotónico, así como el síndrome de Guillain-Barré.

### Hipotonía en la adolescencia

En la adolescencia debe considerarse la patología inherente a la placa motriz, con el síndrome miasténico como máximo representante, y específicamente la forma infantojuvenil de la miastenia.



## Hipotonía en el lactante

La mayor representación del síndrome hipotónico en esta etapa madurativa la tienen las miopatías congénitas, enfermedades genéticamente condicionadas y con una expresividad clínica muy uniforme, con hipotonía y descenso de la motilidad, cuyo pronóstico varía dependiendo del sustrato anatomopatológico de cada una de ellas. Pueden manifestarse desde la vida intrauterina, con demora y disminución de la intensidad de los movimientos fetales, lo que en ocasiones condiciona un mayor porcentaje de partos distócicos, circunstancia que puede provocar errores al atribuir a este hecho el origen de la hipotonía<sup>2,4,15,27</sup>.

Cuando la miopatía ya tiene expresividad en edades tan tempranas suele haber provocado alteraciones esqueléticas (artrogriposis), al tiempo que puede manifestarse en la musculatura orofacial –con déficit en la succión y deglución, cara alargada e inexpressiva con boca entreabierta (*facies miopática*)– y torácica con dificultades respiratorias. En los primeros meses de vida se experimenta el clásico patrón de retraso psicomotor, con disarmonía entre los parámetros motores y psíquicos, por mayor afectación de los primeros y falta de expresividad encefalopática<sup>27</sup>. El diagnóstico no es siempre fácil ni rápido, pues las enzimas musculares pueden ser normales y el EMG no siempre informa de un patrón miopático; es decir, un EMG normal no permite excluir el diagnóstico de miopatía congénita en un lactante<sup>2,4,8,15,27</sup>. Por tanto, insis-

timos de nuevo en el interés diagnóstico de la genética molecular –se programará, obviamente, con la sospecha de un fenotipo clínico determinado–, que permitirá la certeza diagnóstica y el correcto consejo genético<sup>7</sup>.

El tratamiento de estos procesos no es específico, al tener un significado genético, y se basa en los cuidados pediátricos y especialmente en la aplicación de una cobertura temprana de rehabilitación física y respiratoria, esta última en ocasiones imprescindible<sup>28</sup>. Al superar los primeros meses de vida el pronóstico mejora, por disminuir la intensidad de los problemas respiratorios y de las dificultades de alimentación. Posteriormente se vigilarán las secuelas que pueden aparecer en distintos órganos y se optará por medidas que permitan minimizar su intensidad y repercusión funcional, por ejemplo, de tipo ortopédico para las anomalías traumatológicas, ortodoncias para las malposiciones dentarias, dietéticas para el estreñimiento, etc.<sup>27</sup>, aunque en este último apartado debe extremarse el cuidado al emplear enemas de limpieza con fosfatos, por el riesgo de alteraciones metabólicas graves (hiperfosfatemia con hipocalcemia)<sup>29</sup>. Especial interés tiene el riesgo de hipertermia maligna, que puede desencadenarse al practicar una anestesia general, sobre todo en los casos de miopatía con *core* central pero no exclusivamente; la sensibilidad anómala a la cafeína y el halotano puede determinarse en un examen *in vitro* de un fragmento de biopsia muscular<sup>30,31</sup>. Las 3 miopatías congénitas más usuales se recogen en la tabla 4, donde se menciona además el marcador genético identificado, aunque, dados los cambios tan rápidos que

**Tabla 4.** Identificación genética de las miopatías congénitas más habituales

Miopatía	Herencia	Localización genética
Miopatía con <i>core</i> central	Autosómica dominante	<b>19q13.1.</b> Gen receptor de la rianodina ( <i>RYR1</i> ). Se han encontrado 21 mutaciones. Algunas producen sólo hipertermia maligna y otras <i>core</i> central e hipertermia <sup>17,18</sup>
Miopatía nemalínica	Hay una forma autosómica dominante y otra recesiva	<b>1q21-23.</b> Gen <i>NEM1</i> , que codifica la alfatropomiosina 3 y que, dependiendo de distintas mutaciones, provoca una forma dominante (inicio entre 5-15 años) y una recesiva (inicio neonatal) <b>2q42-1.</b> Gen <i>NEM2</i> , que codifica la nebulina
Miopata miotubular (centronuclear)	Tres formas: recesiva ligada a X (la más grave), autosómica dominante (inicio más tardío, después del año) y recesiva (forma intermedia entre las 2 anteriores)	<b>Xq27-28.</b> Alta posibilidad de heterogeneidad genética

implica la investigación genética, cabe sospechar nuevos hallazgos.

## Hipotonía en el período escolar

En este período la hipotonía puede expresarse por alteraciones posturales, ptosis palpebral, pie cavo, escoliosis, etc., en lugar de tener una expresión más generalizada como en las etapas madurativas previas, aunque el origen del proceso sea muy anterior. Es de nuevo la historia clínica el primer utensilio diagnóstico necesario, con una anamnesis bien dirigida, para orientar la investigación de la causa del síndrome hipotónico<sup>32</sup>.

En esta etapa las neuropatías son una causa frecuente, tanto las genéticas o hereditarias como las secundarias, si bien predominan notablemente las primeras<sup>32,33</sup>. Su expresión clínica es homogénea, con debilidad muscular que se traduce en alteraciones de la marcha, arreflexia y en ocasiones temblores, a lo que se pueden asociar signos clínicos que revelan la cronicidad del proceso, como pies cavos, amiotrofia de extremidades inferiores y fibrilaciones en los músculos atrofícos<sup>4,32,33</sup>.

El EMG será necesario en el proceso diagnóstico<sup>8,34</sup>. Cuando se afecta el cuerpo celular o el axón, la velocidad de conducción será normal o estará levemente disminuida, pero los potenciales de acción, que miden la respuesta ante un estímulo eléctrico sobre un punto del nervio, estarán disminuidos. Por el contrario, si se afectan las células de Schwann o la mielina, la velocidad de conducción estará disminuida<sup>8,32,34,35</sup>. La clasificación de las neuropatías hereditarias se basa actualmente en la genética molecular y, siguiendo a Harding, se puede aceptar la que se expone en la tabla 5.

De las neuropatías agudas y con comienzo en esta etapa madurativa cabe destacar el síndrome de Guillain-Barré, de etiología diversa y pronóstico habitualmente favorable en la edad infantil<sup>8,34</sup>, aunque puede presentarse en otras etapas madurativas más tempranas, con casos inusitadamente tempranos y considerados congénitos<sup>36</sup>.

## Hipotonía en la adolescencia

En esta etapa madurativa hay diversas causas que pueden dar lugar a síndromes hipotónicos, pero no es infrecuente, como en el período an-

**Tabla 5.** Clasificación de las polineuropatías hereditarias (modificada de Harding)

<b>Por defectos en la PMP22 (Proteína mielínica periférica)</b>	
Neuropatía hereditaria motora y sensitiva tipos I y III	Duplicación 17p11.2 o mutaciones puntuales de la PMP22
Neuropatía hereditaria por parálisis por presión	Deleción 17p11.2 o mutaciones puntuales de la PMP-22
<b>Por defectos en la PO (Proteína mielínica)</b>	
Neuropatía hereditaria motora y sensitiva tipo Ib y III	Mutaciones puntuales
<b>Por defectos de connexina 32</b>	
Neuropatía hereditaria motora y sensitiva ligada a X	Mutaciones puntuales
<b>Con gen localizado sin producto conocido</b>	
Tipo I: autosómica recesiva	8q13.21 5q23.33 8q24
Tipo II: Autosómica dominante	1p (tipo IIa) y otros loci no conocidos
<b>Con gen no localizado</b>	
HMSN I	Autosómica dominante (Ic) y autosómica recesiva
HMSN II	Autosómica dominante y autosómica recesiva
HMSN III	Autosómica recesiva y ligada al sexo

HMSN: neuropatía motora y sensorial hereditaria.

## Bibliografía recomendada

**Voit T, Parano E, Straub V, Schroder JM, Schaper J, Pavone P, et al. Congenital muscular dystrophy with adducted thumbs, ptosis, external ophthalmoplegia, mental retardation and cerebellar hypoplasia: a novel form of CMD. Neuromuscul Disord. 2002;12:623-30.**

*Los autores describen un nuevo síndrome de distrofia muscular congénita dentro del grupo de las que muestran afectación cerebral predominante. Detallan el fenotipo, referido en el título del artículo, y conceden un alto valor orientativo, en el análisis dismorfológico, a los pulgares en aducción. Se descartan las anomalías genéticas existentes en las otras distrofias musculares congénitas, sin que se haya identificado aún la correspondiente a este nuevo síndrome.*

**Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. Brain Dev. 2003;25:457-76.**

*En este artículo se describen los avances en el área genética y metabólica de las alteraciones neurológicas infantiles, y especialmente de la hipotonía. Se propone un algoritmo para la valoración sistemática que deben hacer los neonatólogos y pediatras de los niños hipotónicos.*

**Maraffa JM, Hui A, Stork CM. Severe hyperphosphatemia and hypocalcemia following the rectal administration of a phosphate-containing fleet (R) pediatric enema. Pediatr Emerg Care. 2004;20:453-6.**

*Se insiste una vez más en las importantes consecuencias metabólicas que puede tener el empleo de enemas de fosfato hipertónico en niños con factores de riesgo, por retención con absorción excesiva del producto, como ocurre en los pacientes con atrofia espinal infantil o con enfermedades musculares.*

## Bibliografía recomendada

Maystadt I, Zarhrate M, Landrieu P, Boespflug-Tanguy O, Sukno S, Collignon P, et al. Allelic heterogeneity of SMARD1 at the IGHMBP2 locus. *Hum Mutat.* 2004;23:525-6.

Se describe la identificación de 9 nuevas mutaciones del gen IGHMBP2 (inmunoglobulin mu-binding protein 2), localizado en el cromosoma 11 (11q13.q21), en 5 pacientes con atrofia espinal infantil asociada a distrés respiratorio (SMARD tipo 1, de spinal muscular atrophy with respiratory distress 1), lo que abre las esperanzas diagnósticas en este síndrome y facilita la caracterización funcional del producto de dicho gen.

Bamford NS, Trojagborg W, Sherbany AA, De Vivo DC. Congenital Guillain-Barre syndrome associated with maternal inflammatory bowel disease is responsive to intravenous immunoglobulin. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002;6:115-9.

Caso espectacular, por lo inusual, de un recién nacido pretérmino de 34 semanas, con manifestación clínica y neurofisiológica de proceso desmielinizante adquirido, que se etiqueta de síndrome de Guillain-Barré congénito, en el que se obtiene una respuesta favorable, en 48 h, mediante el tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas. Permite reflexionar sobre la necesidad de establecer diagnósticos diferenciales en el neonato con hipotonía de causa injustificada.

terior, que sean la expresión clínica de procesos que se iniciaron fisiopatogénicamente en etapas previas<sup>37</sup>. Se pueden diagnosticar polineuropatías hereditarias (comentadas en el apartado dedicado al período escolar), que en muchas ocasiones evolucionan hasta esta edad sin haber sido detectadas. Asimismo en esta época tampoco es infrecuente el síndrome de Guillain-Barré, proceso de patogenia inmunoalérgica, en relación con la inmunidad celular y humoral. En este síndrome, se admite que algunos agentes etiológicos (*Campylobacter jejuni* o *Haemophilus influenzae*)<sup>38</sup> tienen propiedades antigénicas similares a las de las proteínas específicas de la mielina P0 y P2, con lo que se producirían anticuerpos contra el germen y contra la mielina. Asimismo se ha considerado el factor de necrosis tumoral alfa<sup>39</sup>.

Por último, en esta etapa madurativa se tendrán en cuenta las enfermedades inherentes a la placa motriz, con el síndrome miasténico como máximo representante. La forma más habitual en la adolescencia es la variante infantojuvenil<sup>40</sup>, asimismo relacionada con un trastorno inmunológico, con presencia de anticuerpos circulares que compiten con los receptores de la acetilcolina; la presentación es familiar en el 2-3% de los casos.

## Bibliografía



● Importante    ●● Muy importante

■ Epidemiología  
■ Metaanálisis  
■ Ensayo clínico controlado

- Casas-Fernández C. La hipotonía a través de las etapas madurativas. *An Esp Pediatr.* 2000;52 Supl 5:117-9.
- Colomer J, Fernández Álvarez E. El lactante hipotónico. En: Fejerman N, Fernández Álvarez E, editores. 2.ª ed. *Neurología pediátrica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1997. p. 479-83.
- Dubowitz V. The floppy infant. *Clinics in developmental medicine*. Philadelphia: Lippincott; 1980.
- Swaiman KF. Tono muscular. En: Swaiman KF, editor. 2.ª ed. *Neurología pediátrica. Principios y prácticas*. Madrid: Mosby/Doyma Libros; 1996. p. 233-9.
- Fernández Álvarez E. Examen neurológico. En: Fejerman N, Fernández Álvarez E, editores. 2.ª ed. *Neurología pediátrica*. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 1997. p. 3-24.
- Andre-Thomas de Ajuriaguerra J. Étude semiologique du tonus musculaire. Paris: Medicales Flammarion; 1949.
- Aicardi J. La contribución de la genética molecular a la nosología y el diagnóstico de las enfermedades neurológicas en la infancia. *Rev Neurol.* 1999;28:1-4.
- Renault F. The role of electrodiagnostic studies in the diagnosis of hypotonia in infancy. *Rev Med Liege.* 2004;59 Suppl 1:190-7.
- Aydinli N, Baslo B, Caliskan M, Ertas M, Ozmen M. Muscle ultrasonography and electromyography correlation for evaluation of floppy infants. *Brain Dev.* 2003;25:22-4.
- Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain Dev.* 2003;25:457-76.
- Dua T, Das M, Kabra M, Bhatia M, Sarkar C, Arora S, et al. Spectrum of floppy children in Indian scenario. *Indian Pediatr.* 2001;38:1236-43.
- Premasiri MK, Lee YS. The myopathology of floppy and hypotonic infants in Singapore. *Pathology.* 2003;35:409-13.
- Casas-Fernández C. Generalidades. Historia clínica. Exploración neurológica. Pruebas complementarias. En: Aparicio JM, Artigas J, Campistol J, et al. *Neurología pediátrica*. Madrid: Ediciones Ergón S.A.; 2000. p. 1-20.
- Rufo-Campos M. Hipotonía en el período neonatal. *An Esp Pediatr.* 2000;52 Supl 5:120-6.
- Colomer J, Iturriaga C. Patología muscular. Miopatías y atrofas espinales. En: Aparicio JM, Artigas J, Campistol J, et al. *Neurología pediátrica*. Madrid: Ediciones Ergón S.A.; 2000. p. 425-46.
- Pearn J. Incidence, prevalence and gene-frequency studies of chronic childhood spinal muscular atrophy. *J Med Genet.* 1978;15:409-13.
- Melki J, Lefebvre S, Burglen L, Burlet P, Clemond O, Millasseau P, et al. De novo and inherited deletions of the 5q13 region in spinal muscular atrophies. *Science.* 1994;264:1474-7.
- Melki J. Spinal muscular atrophy. *Curr Opin Neurol.* 1997; 10:381-5.
- Rajcan-Separovic E, Mahadevan MS, Lefebvre C, Besner-Johnston A, Ikeda JE, Korneluk RG, et al. FISH detection of chromosome polymorphism and deletions in the spinal muscular atrophy (SMA) region of 5q13. *Cytogenet Cell Genet.* 1996;75:243-7.
- Cusco I, Barcelo MJ, Del Río E, Baiget M, Tizzano EF. Detection of novel mutations in the SMN Tudor domain in type I SMA patients. *Neurology.* 2004;63:146-9.
- Gubitz AK, Feng W, Dreyfuss G. The SMN complex. *Exp Cell Res.* 2004;296:51-6.
- Boda B, Mas C, Giudicelli C, Nepote V, Guimiot F, Levaucher B, et al. Survival motor neuron SMN1 and SMN2 gene promoters: identical sequences and differential expression in neurons and non-neuronal cells. *Eur J Hum Genet.* 2004;12:729-37.
- García-Cabezas MA, García-Alix A, Martín Y, Gutiérrez M, Hernández C, Rodríguez JL, et al. Neonatal spinal muscular atrophy with multiple contractures, bone fractures, respiratory insufficiency and 5q13 deletion. *Acta Neuropathol Berl.* 2004;107:475-8.
- Maystadt I, Zarhrate M, Landrieu P, Boespflug-Tanguy O, Sukno S, Collignon P, et al. Allelic heterogeneity of SMARD1 at the IGHMBP2 locus. *Hum Mutat.* 2004;23:525-6.
- Rudnik-Schoneborn S, Stolz P, Varon R, Grohmann K, Schachtele M, Ketelsen UP, et al. Long-term observations of patients with infantile spinal muscular atrophy with respiratory distress type 1 (SMARD1). *Neuropediatrics.* 2004;35:174-82.
- Voit T, Parano E, Straub V, Schroder JM, Schaper J, Pavone P, et al. Congenital muscular dystrophy with adducted thumbs, ptosis, external ophthalmoplegia, mental retardation and cerebellar hypoplasia: a novel form of CMD. *Neuromuscul Disord.* 2002;12:623-30.
- Rodríguez-Costa T. La hipotonía en el período del lactante. *An Esp Pediatr.* 2000;52 Supl 5:127-31.
- Miske LJ, Hickey EM, Kolb SM, Weiner DJ, Panitch HB. Use of the mechanical in-exsufflator in pediatric patients with neuromuscular disease and impaired cough. *Chest.* 2004;125: 1406-12.
- Maraffà JM, Hui A, Stork CM. Severe hyperphosphatemia and hypocalcemia following the rectal administration of a phosphate-containing fleet® pediatric enema. *Pediatr Emerg Care.* 2004;20:453-6.
- Tong J, Oyamada H, Demareux N, Grinstein S, McCarthy TV, MacLennan DH. Caffeine and halothane sensitivity of intracellular Ca<sup>2+</sup> release is altered by 15 calcium release channel (ryanodine receptor) mutations associated with malignant hyperthermia and/or central core disease. *J Biol Chem.* 1997;272:26332-9.
- Fagerlund TH, Islander G, Ranklev-Twetman E, Berg K. Recombination between the postulated CCD/MHE/MHS locus and RYR1 gene markers. *Clin Genet.* 1996;50:455-8.
- Duque-Fernández MR. Hipotonía en el período escolar. *An Esp Pediatr.* 2000;52 Supl 5:132-7.
- Fernández-Álvarez E. Genética molecular de las polineuropatías hereditarias. *An Esp Pediatr.* 1999;51:456-60.
- Jones HR Jr, Darras BT. Acute care pediatric electromyography. *Muscle Nerve Suppl.* 2000;9:S53-S62.
- Colomer J, Fábregues I, Fernández-Álvarez E. Neuropatías hereditarias en la infancia. *An Esp Pediatr.* 1983;3:193-203.
- Bamford NS, Trojagborg W, Sherbany AA, De Vivo DC. Congenital Guillain-Barré syndrome associated with maternal inflammatory bowel disease is responsive to intravenous immunoglobulin. *Eur J Paediatr Neurol.* 2002;6:115-9.
- Palencia-Luaces R. Hipotonías en la adolescencia. *An Esp Pediatr.* 2000;52 Supl 5:138-42
- Hartung HP. Infections and the Guillain-Barré syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1999;66:277.
- Ma JJ, Nishimura M, Mine H, Kuroki S, Nukina M, Ohta M, et al. Genetic contribution of the tumor necrosis factor region in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol.* 1998;44:815-8.
- Palencia R, Rodríguez-Costa T, Pérez Sotelo M, Tresierra F, Ochoa C, Casas-Fernández C, et al. Miastenia gravis en la infancia. Estudio de una casuística multicéntrica. *Rev Esp Pediatr.* 1991;47:12-8.