

CONTENIDO

NÚMERO 4

ENFOQUE DIAGNOSTICO DEL NIÑO HIPOTÓNICO	1
ASPECTOS GENERALES	2
CLASIFICACIÓN	6
PRINCIPALES ENTIDADES QUE CURSAN CON HIPOTONIA EN LA INFANCIA	10
HIPOTONIA DE ORIGEN CENTRAL	10
HIPOTONIA DE ORIGEN PERIFÉRICO	18
ENFERMEDADES SISTÉMICAS QUE CURSAN CON HIPOTONIA	35
HIPOTONIA CONGÉNITA BENIGNA (HIPOTONIA ESENCIAL)	36

DIRECTOR

DR. CARLOS MEDINA-MALO
Neurólogo-Neuropediatra
medinama10@neuropediatria.net

COMITÉ ASISTENTE

JULIETA DE CASTAÑO
Trabajadora Social
ELSA COLMENARES DURÁN
Terapeuta Física
OLGA MALDONADO
Socióloga

COMITÉ EDITORIAL

DR. LUIS E. MORILLO
Neurólogo. Profesor U. Javeriana
DR. ROBERTO AMADOR
Neurólogo. Profesor U. Nacional
DR. ÁLVARO IZQUIERDO
Neuropediatra. Profesor U. Nacional
DR. HERNANDO RODRIGUEZ VARGAS
Neuropediatra. Profesor U. Nacional
DRA. NATASHA SINISTERRA
Neuropediatra
DR. ADOLFO ÁLVAREZ
Neuropediatra
DR. ORLANDO CARREÑO
Neuropediatra
DRA. ANGÉLICA USCÁTEGUI
Neuropediatra
DR. GABRIEL ARANGO
Neurólogo

Coordinación Editorial
ELSA COLMENARES DURÁN

ARTES, DISEÑO E IMPRESIÓN

TMI® Editores e Impresores Ltda.
Tomas Morales Moncroff
Gerente

Helena Caycedo La Rotta
Comercialización y Ventas

CARRERA 3 # 21-46 OF. 11-03
TELEFAX: 2628276
tmeditores@neuropediatria.net

BOGOTÁ, D.C. COLOMBIA

**ENFOQUE DIAGNÓSTICO DEL NIÑO
HIPOTÓNICO**

Este trabajo recoge la experiencia de muchos años de evaluación del paciente hipotónico en el servicio de pediatría del Hospital de la Misericordia en Bogotá.

La revisión es producto de la labor de los doctores Pedro Amézquita y Luis H Murcia en su época de residentes, con la colaboración directa de los doctores Olga Maldonado y Álvaro Izquierdo y la tutoría de quien escribe.

*Esta revisión aparece en forma resumida en el libro *Pediatria*, de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional, publicado por la editorial Celsus en 2003.*

*Consideramos que es de interés divulgarla en su versión completa, dada su importancia y teniendo en cuenta el alcance geográfico que tiene esta revista incluyendo la presentación electrónica. Para ello hemos comunicado nuestra intención a los doctores Fernando Sarmiento y Edgar Rojas editores del libro *Pediatria*.*

Carlos Medina-Malo. MD
Director

ENFOQUE DIAGNÓSTICO DEL NIÑO HIPOTÓNICO

Carlos Medina Malo y cols.*

RESUMEN

La hipotonía corresponde más a un síntoma dentro de un contexto patológico, que a una enfermedad, por lo tanto requiere un diagnóstico integrado basado en la semiología, la etiología y la edad de presentación.

PALABRAS CLAVE:

Hipotonía de origen central, hipotonía de origen periférico, hipotonía esencial.

ASPECTOS GENERALES

DEFINICIÓN

Hipotonía es la disminución del tono muscular en forma generalizada que ocasiona en el recién nacido y en el lactante retardo de su desarrollo motor y en el preescolar y el escolar, disminución de la actividad motora¹.

El tono muscular se refiere a la resistencia del músculo a la extensión pasiva y su evaluación es un componente esencial de cualquier examen del sistema motor. Es una contracción sostenida e involuntaria del músculo debida a la acción nerviosa, que no origina movimientos o cambios en la posición de las articulaciones. Las características del tono muscular están condicionadas al estado del músculo, a la integridad del sistema nervioso periférico, a la situación de la vía piramidal y a las diferentes vías extrapiramidales^{2,3}.

El organismo mantiene el tono muscular en forma de ligera y permanente contracción muscular que le permite mantener la postura, fijar las articulaciones y estar en condición de realizar movimientos con la suficiente agilidad y a la vez con la adecuada consistencia^{2,4}.

La hipertonía se encuentra por lo general en los casos de disfunción de las neuronas motoras superiores o del tracto corticoespinal y aunque es poco frecuente en el recién nacido, se la puede observar en algunos lactantes que hayan experimentado alguna lesión hipóxica significativa, hemorragia intraventricular profusa o meningitis bacteriana.

La hipotonía es más común y puede presentarse en toda una variedad de procesos patológicos que afectan

*Pedro A. Mézquita, Álvaro Izquierdo, Olga Malconado, Luis F. Murcia

el cerebro o cualquier parte de la unidad motora, desde la corteza hasta el músculo.

La hipotonía debe distinguirse de la debilidad muscular y no deben ser consideradas como sinónimos.

ASPECTOS DEL DESARROLLO DEL TONO MUSCULAR

A medida que se desarrollan los receptores y se mielinizan de los nervios ocurre un aumento en la actividad de las descargas de los receptores, de la velocidad de conducción de los nervios motores y del tono muscular.

Los cambios de tono muscular que ocurren cuando avanza el proceso de maduración de los sistemas nervioso central y periférico se han utilizado como base para la evaluación de la edad gestacional del recién nacido¹.

MECANISMOS REGULADORES DEL TONO MUSCULAR.

El tono muscular depende de un componente central o supramedular y un componente periférico.

El componente central está constituido por la corteza cerebral, los ganglios basales, el cerebelo, el tronco cerebral y la medula espinal. En el control supramedular juegan papel muy importante los circuitos cortico-subcorticales que interrelacionan los componentes centrales.

A su vez el componente periférico está formado por los núcleos del asta anterior medular, las fibras de conducción (nervio periférico), el huso neuromuscular (placa mioneural), el tendón (donde se encuentra el órgano de Golgi) y la fibra muscular².

COMPONENTE CENTRAL O SUPRAMEDULAR

El sistema motor extrapiramidal está integrado por vías corticales muy desarrolladas que se conectan con neuronas de los ganglios basales, sustancia reticular, sistema vestibular y cerebelo. Las principales vías de sus proyecciones son los fascículos tecto-espinal, retículo-espinal y vestibulo-espinal. Estos fascículos a su vez reciben impulsos de los ganglios basales y del cerebelo. Tienen una serie de vías que se proyectan sobre la inervación periférica a través de neuronas intercalares.

Este sistema es el que modifica el tono, la armonía y la coordinación de los movimientos y además recibe el influjo de las zonas subcorticales a través de un sistema de doble corriente y mediante circuitos de retroalimentación.

Las zonas de efecto inhibitor del tono están bien identificadas y corresponden a las áreas corticales 2, 4, 8, 19 y 24, una pequeña zona del núcleo caudado y parte de los lóbulos anterior y antero-paramediano del cerebelo. Todas las proyecciones de estas estructuras confluyen en el segmento inhibitor del fascículo retículo-espinal por el que descenderá a lo largo de la medula.

De otra parte, las zonas activadoras del tono como la cabeza del núcleo caudado, el hipotálamo, el núcleo antero externo del tálamo y parte del lóbulo anterior del cerebelo, confluyen en el segmento activador del fascículo retículo-espinal y los núcleos vestibulares para hacer descender sus impulsos a través del fascículo vestibulo-espinal lateral.

Ambos sistemas extrapiramidales (activador e inhibitor) se mantienen en equilibrio en los sujetos normales^{2,3}.

COMPONENTE PERIFÉRICO

En la regulación del tono muscular intervienen diferentes mecanismos como son las características físicas del músculo, las estructuras asociadas del tejido conectivo y un sistema de regulación neural que incluye los órganos terminales sensoriales (receptores) y las vías neurales relacionadas.

En el asta anterior se encuentran las motoneuronas alfa y gamma y la neurona intercalar de Renshaw. Se cree que los centros motores supraespinales envían impulsos al músculo esquelético por dos rutas, las grandes motoneuronas alfa y las pequeñas motoneuronas gamma.

Las fibras motoras alfa provenientes de las células de las astas anteriores inervan la masa principal del músculo. Las neuronas gamma pueden ser estimuladas por fibras aferentes de las raíces dorsales provenientes de los husos musculares que hacen contraer las fibras intrafusales mediante un reflejo miotático. Se considera que estas neuronas son las iniciadoras de la activación de las motoneuronas alfa y la masa muscular.

Las fibras eferentes gamma parecen constituir un tercio de las fibras de las raíces ventrales y van a la región de los husos musculares a través de fibras motoras delgadas y lentas.

La neurona intercalar de Renshaw cumple el papel de inhibidor recurrente. En el momento en que se alcanza un umbral de excitabilidad suficiente envía impulsos inhibidores, que disminuyen o bloquean las descargas de la neurona motora alfa^{2,3}.

Los órganos terminales sensoriales están formados por los husos musculares, que son los receptores principales y se encuentran en todos los músculos esqueléticos y por los órganos de Golgi que están en los tendones en cantidad ligeramente menor. Existen más husos en los músculos que participan en los movimientos rápidos o finamente coordinados, que en los músculos mayores de sostén de la postura.

Los husos musculares son estructuras fusiformes de alrededor de 4 a 7 mm de largo y 80 a 200 micras de diámetro, que se encuentran dentro de la sustancia muscular. Se componen de delgadas fibras musculares estriadas (intrafusales) que presentan tejido conectivo en su región medial o ecuatorial y se adhieren al extremo terminal de la vaina de tejido encapsulante que los rodea. La cápsula se ensancha en su porción media, dándole al receptor su característica forma en huso.

Existen dos tipos de fibras musculares intrafusales llamadas fibras nucleares de bolsa y fibras nucleares de cadena. Las fibras nucleares de bolsa son relativamente largas y anchas y contienen agregados de núcleos centrales. Las fibras nucleares de cadena son comparativamente cortas y delgadas y contienen núcleos dispuestos en serie. En el interior de cada núcleo se encuentran por lo general dos fibras de bolsa nuclear y cuatro a cinco fibras de cadena nuclear.

Las fibras mielinizadas aferentes de los músculos se clasifican en función del tamaño de su diámetro, con las fibras más largas en el grupo I y las fibras de diámetro más pequeño en los grupos II y III. Las fibras aferentes primarias de los husos musculares son un subgrupo poblacional del grupo I y se enrollan sobre la porción no contráctil de las fibras nucleares de bolsa y de las fibras nucleares en cadena. Las fibras del grupo II o fibras neurales aferentes secundarias finalizan en terminales floreadas dispersas en las fibras de núcleos en cadena.

Los órganos de Golgi de los tendones son estructuralmente más simples y se encuentran en la unión músculo-tendón o bien dentro del tendón. Miden más o menos 700 micras de largo, 200 micras de ancho y están dentro de una delicada cápsula de tejido conectivo integrada por varios compartimentos longitudinales derivados de la misma cápsula. Las ter-

minales de los órganos de Golgi en los tendones tienen continuidad con el tejido conectivo del músculo y el tendón. Este receptor recibe inervación de fibras aferentes Ib que se ramifican cuando llegan a la cápsula del receptor y tras penetrar en ella, se dividen en ramas secundarias y terciarias también mielinizadas. La distorsión física de estas ramas terminales ocasiona la descarga de las fibras aferentes. El órgano de Golgi en los tendones tiene una función protectora para las fibras extrafusales, así como de relevo para la información propioceptiva hasta el sistema nervioso central.

Las fibras eferentes que inervan las fibras motoras (extrafusales) surgen en el gran reservorio de motoneuronas alfa en el asta ventral de la medula espinal. Las motoneuronas gamma, más pequeñas dentro del mismo reservorio neuronal, inervan las fibras extrafusales de los husos musculares en las regiones polares contráctiles. La activación de las motoneuronas gamma produce la contracción de las fibras extrafusales.

Cualquier distensión o estiramiento de las fibras extrafusales actúa sobre las fibras intrafusales, iniciando la descarga aferente tanto de los órganos de Golgi en los tendones, como en los husos musculares. Si el músculo permanece distendido los órganos de Golgi en los tendones continuarán o aumentarán su ritmo de descarga, lo cual sugiere que los órganos de Golgi en los tendones están dispuestos en serie con las fibras extrafusales.

Debido a que los husos están dispuestos en paralelo con las fibras musculares extrafusales, su contracción reduce el estiramiento en el huso de fibras intrafusales y disminuye la actividad de las descargas aferentes. En contraste la contracción de las estas fibras aumenta la descarga en los órganos de Golgi. Estas interrelaciones neurales mantienen el control de las descargas aferentes de los husos musculares y de los órganos de Golgi y por lo tanto su longitud. Las fibras nerviosas primarias son sensibles a los cambios de longitud de las fibras musculares y también a la velocidad de estiramiento. Los terminales secundarios son sensibles a los cambios en la longitud de las fibras. Las motoneuronas alfa y gamma activan una entrada suprasegmental que viene de la corteza cerebral, cerebelo, ganglios basales, formación reticular y de otras áreas de la medula espinal⁴.

Historia clínica

Su importancia radica en que aporta más del 80% del diagnóstico. Al elaborarla hay que insistir en los siguientes aspectos:

- **Antecedentes prenatales:** movimientos fetales, época de inicio, calidad y cantidad. Es importante también aclarar si hubo algún tipo de trauma, consumo de cigarrillo, alcohol y medicamentos.
- **Antecedentes del parto:** sedación materna, ruptura prematura de membranas, duración del trabajo de parto, presentación, tiempo del expulsivo, instrumentación, sufrimiento fetal agudo o crónico y parto por cesárea con su indicación.
- **Antecedentes neonatales:** tipo de adaptación neonatal, intensidad del llanto, succión, deglución, posturas anormales, dificultad respiratoria (tiempo de aparición), sialorrea e ictericia.
- **Desarrollo psicomotor:** cumplimiento de las etapas con los patrones adecuados
- **Antecedentes de enfermedades:** por ejemplo, neumopatías a repetición e historia de reflujo gastroesofágico.
- **Antecedentes familiares:** relacionados con hipotonía, trastornos metabólicos y antecedentes de consanguinidad^{4,5,6}.

Examen físico

Para la exploración del tono se deben recordar tres propiedades semiológicas definidas y estudiadas por André-Thomas y Ajuaguerra (1949)⁷:

- **Extensibilidad o máxima elongación pasiva de un músculo o grupo muscular.** Se valora realizando un movimiento articular lento en el sentido opuesto al que tendría lugar si se contrajera voluntariamente el músculo o grupo muscular explorado. Debe tenerse en cuenta que en estas maniobras juegan papel importante los ligamentos articulares y las deformidades crónicas o anomalías posturales.
- **Pasividad o grado de resistencia al movilizar pasivamente una articulación.** Puede decirse que es la facilidad con que se obtiene el movimiento deseado o la resistencia involuntaria.
- **Consistencia o resistencia a la palpación del músculo.** Abultamiento o relieve que presentan los músculos y que se aprecia a la palpación.

De las tres propiedades del tono la más característica en la hipotonía es el aumento de la pasividad.⁷

La evaluación clínica es subjetiva y requiere de la experiencia del médico para la interpretación del espectro de la normalidad del tono muscular en las distintas edades cronológicas:

- * **Postura.** El niño permanece en postura de rana con abducción y rotación externa de caderas. Se puede presentar una postura semejante en el recién nacido a término con parto de pelvis, con tono normal o aumentado y también en el prematuro. El paciente permanece en reposo con la cabeza girada y por esta razón son niños que tienen el cráneo asimétrico, mientras que el hipertónico al mantener su cabeza centrada todo el tiempo tiene el occipucio plano.
- * **Suspensión ventral.** El lactante hipotónico se muestra flácido y se deja colgar sobre la mano del examinador. Se debe tener en cuenta que puede suceder lo mismo en el recién nacido pretérmino.
- * **Tracción supina.** En el recién nacido o en el lactante hipotónico se observa que la cabeza queda rezagada porque el control cervical está disminuido, hay hipoactividad y disminución de la resistencia articular
- * **Palpación.** Se debe realizar la palpación de los diferentes grupos musculares y explorar la extensibilidad y la pasividad.
- * **Reflejos miotáticos.** Son de valor limitado. Es probable que falten en la enfermedad de Werdnig-Hoffmann, pero este hallazgo no es exclusivo de esta patología.

Los reflejos músculo tendinosos están aumentados o disminuidos según la localización topográfica de la lesión (sistema nervioso central: exaltados; sistema nervioso periférico: abolidos o disminuidos). Pueden presentarse fasciculaciones en la lengua (enfermedad de astas anteriores).

- * **Hiperlordosis lumbar.** Es frecuente ver que en los niños hipotónicos que llegan a la bipedestación y marcha se presenta este mecanismo de compensación postural.
- * **Función cognitiva.** Las funciones cognitivas y sensoriales pueden ser normales o estar alteradas según la etiología.
- * **Desarrollo psicomotor.** El desarrollo motor es inferior al esperado para la edad cronológica. En el pre-

HIPOTONIA DE ORIGEN CENTRAL	ENCEFALOPATÍA PERINATAL		Encefalopatía hipóxica
	isquémica		
	DESORDENES METABÓLICOS CON AFECTACIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL	Trastornos en el metabolismo e los Aminoácidos	Fenilcetonuria
			Hiperfisinemia
			Síndrome oculo cerebral renal de Lowe
		Gangliosidosis	Gangliosidosis GM1, variante O
			Gangliosidosis GM2, variante B
			Síndrome de Tay Sachs
	Gangliosidosis GM3		
	Hiperbilirrubinemia neonatal		
	Encefalopatía mitocondrial		
	DEGENERATIVAS	De gen dominante	
		De gen recesivo	
		Síndrome de Laurence Moon Bield (Leucodistrofia metacromática)	
	GENÉTICAS	Síndrome de Biefarofimosis	
		Síndrome de CoffinSiris	
		Síndrome de Johanson Blizzard	
		Síndrome de Mulibrey - Nanism	
		Síndrome de Zellweger	
		Síndrome de Stickler	
Síndrome de Borjesor Forssman - Lehmann			
Trisomía 21: Síndrome de Down			
Síndrome de Miller-Dieker			
Síndrome de Prader Willi			
Síndrome XXXY y XXXXY			
Síndrome 4p			
Síndrome 18q			
Trisomía 20p			
Síndrome de Angelman			
Síndrome de Cohen			
Síndrome Cerebróculo - facioesquelético (Cofe)			
Síndrome de Killiar Teschler-Nicola			
Síndrome de Marinesca Sjogren			
TRAUMA			
HIPOTONIA DE ORIGEN PERIFÉRICO	ASTAS	ATROFIAS MUSCULAR ESPINALES (A.M.E.)	A.M.E. Progresiva intensa: enfermedad de Werdnig Hoffman.
			A.M.E. No progresiva, variante benigna o inermia; enfermedad de Dubowitz.
			A.M.E. Benigna variante tardía: enfermedad de Kugeberg y Welander
			Parálisis bulbar progresiva juvenil (enfermedad de Fazio Londe.
	NERVIO PERIFÉRICO		Neuropatías periféricas
		Atrofia muscular peroneal tipo neuronal	

			Neuropatía hipertrófica de la infancia (Dejerine Sottas) o tipo III	
			Neuropatía hipertrófica con exceso de ácido	
			Fitánico (Enfermedad de Refsum) o tipo IV	
			Neuropatía periférica con paraplejía espástica o tipo V.	
		Neuropatías desmielinizantes		Síndrome de Landry Guillain Barré
				Parálisis periódica
				Miastenia gravis
				Miastenia Neonatal transitoria
				Miastenia Congénita
				Miastenia tipo juvenil
				Síndrome miasténico (Eaton Lambert)
				Síndrome miasténico inducido por medicamentos
				Síndrome miasténico congénito familiar
Síndrome miasténico congénito familiar por defecto. En la resíntesis de acetil colina				
Síndrome miasténico congénito atribuido a un defecto de la inducción de acetilcolina en el canal iónico.				
Síndrome miasténico congénito asociado con deficiencia de acetilcolinesterasa.				
FIBRA MUSCULAR	Miopatías congénitas	Estructurales	Enfermedad de los focos centrales	
			Enfermedad de los minifocos o multicocos Miopatía nemalínica	
			Miopatía mictubular	
			Miopatía mitocondrial	
			Miopatía con anomalías de otros organelos subcelulares Miopatía congénitas no específicas	
			Desproporción congénita de los tipos de fibras	
			Miopatía miscelánea	
			Glucogenosis tipo IIA. (Enfermedad de	
			Glucogenosistipo	Pompe) y IIB Metabólicas
				III (Enfermedad de Forbes) Glucogenosis tipo IV (Enfermedad de Andersen)
		Distrofias		
		D.M. progresiva	(tipo Duchenne)	

			D.M. Fascio escapulo humeral
			D.M. Congénita
			Tipo Fukuyama
			Tipo atónica esclerótica (T. Ullrich)
			Miopatía ocular
			Miopatía oculo faríngea
		Síndromes miotónicos	Distrofia miotónica
			Miotonía congénita
			Paramiotonía congénita
		Polimiositis	Dematomiositis malignas
			Polimiositis relacionada con neoplasias
			Polimiositis de la infancia
			Polimiositis asociada a los procesos reumatológicos
		Traumáticas	
	ENFERMEDADES DEL TEJIDO CONECTIVO		Enfermedad de Ehlers Danlos
			Laxitud congénita de los ligamentos
			Síndrome de Marfan
ENFERMEDADES SISTEMÁTICAS QUE CURSAN CON HIPOTONÍA	CARDIOPATIAS CONGENITAS		
	TRASTORNOS NUTRICIONALES		
	ENFERMEDADES ENDOCRINOLÓGICAS		
	ENFERMEDADES DEL TEJIDO ÓSEO		Artrogriposis
			Osteogénesis imperfecta
	ENFERMEDADES AGUDAS		
HIPOTONIA CONGENITA BENIGNA (HIPOTONIA ESENCIAL)			

Tabla 2. Clasificación etiológica

PRINCIPALES ENTIDADES QUE CURSAN CON HIPOTONÍA EN LA INFANCIA

HIPOTONÍA DE ORIGEN CENTRAL

La hipotonía de origen central se puede definir como una alteración del tono muscular cuya etiología afecta alguno de los siguientes niveles: hemisferios cerebrales, ganglios basales, cerebelo, tronco cerebral y médula espinal.

En general todas estas patologías se caracterizan porque en sus fases iniciales se manifiestan con hipotonía que posteriormente va evolucionando hacia la hipertonia.

Encefalopatía perinatal

Durante el embarazo se pueden presentar una serie de noxas que se hacen evidentes en el recién nacido especialmente a nivel del cerebro que es el órgano más susceptible por su labilidad. Clínicamente en el posparto inmediato se encuentra un niño hipotónico que puede o no tener lesión ¹¹.

ENCEFALOPATÍA HIPÓXICA-ISQUÉMICA POR ASFIXIA PERINATAL

El daño en el sistema nervioso central puede ser por hipoxemia que es la disminución del contenido de oxígeno en la sangre o por isquemia que es una reducción en la perfusión sanguínea del cerebro. El grado y distribución de las lesiones dependen de la duración y gravedad de la hipoxia y de la isquemia, así como de las variaciones regionales de la actividad metabólica y la irrigación sanguínea.

Clínicamente la asfixia perinatal puede no dar signos evidentes, por lo general se presentan alteraciones en el ritmo cardíaco fetal con alteración del patrón respiratorio normal. Las tablas de valoración del recién nacido, como el APGAR, son indicadores de la morbilidad neurológica.

Las causas de asfixia en el feto y recién nacido son múltiples. En el período prenatal puede ser hipotensión materna, posmadurez, insuficiencia placentaria, hipertensión arterial; en el período intraparto, la prematuridad, prolapso del cordón, placenta previa, desproporción céfalo-pélvica; en el período de postparto, la depresión respiratoria por asfixia, fármacos, anomalías congénitas del aparato respiratorio o broncoaspiración.

Los signos clínicos son variables dependiendo de la severidad de la lesión. En los casos leves se observa que en las primeras 12-24 horas el recién nacido está excitado, taquicárdico y diaforético. Cuando el compromiso es moderado hay disminución de movimientos espontáneos, reflejos inadecuados, mala succión y deglución. En presencia de compromiso severo hay seria hipotonía, disfunción del tallo cerebral, signos de aumento de la presión intracraneana que se pueden manifestar dos a tres días después de sufrida la noxa. Para determinar la severidad del daño se pueden lograr aproximaciones por medio de la TAC o de la RMC. El electroencefalograma muestra cambios inespecíficos, que pueden desaparecer en el transcurso de las dos primeras semanas de vida, pero en caso de persistir son indicativos de lesión seria. Los potenciales evocados auditivos y visuales sirven también para valorar la extensión del daño producido.

En la hemorragia intracraneana se describen básicamente dos cuadros clínicos: uno grave de curso evolutivo rápido hacia el estupor y el coma y el otro, de presentación menos agresiva o que se caracteriza por alteraciones del estado de conciencia con hipotonía.

En conclusión, todo neonato de alto riesgo debe ser valorado meticulosamente para buscar cambios neurológicos que se manifiestan a través de la hipotonía^{2,5,8,14}. Con el pasar de los meses se observa una signología que va a corresponder al área estructural en que se haya hecho el daño. En este momento el médico se enfrenta a un niño que va a ser hipertónico en el futuro, ya sea por lesión de neurona motora superior, o un síndrome de ganglios basales con movimientos anormales, o un cuadro de pares craneales por lesión del tronco, un síndrome medular con nivel sensitivo o un cuadro hipotónico permanente como secuela del compromiso cerebeloso ya sea primario o secundario.

Solo el seguimiento y el diagnóstico topográfico y etiológico dan el pronóstico de cada uno de ellos en forma individual.

Desórdenes metabólicos con alteración del sistema nervioso central

Se caracterizan por trastornos en el metabolismo de aminoácidos, ácidos orgánicos, lípidos y carbohidratos complejos que pueden llevar a alteraciones en el tono muscular y en todos los aspectos relacionados con el neurodesarrollo.

El diagnóstico temprano de una enfermedad neurometabólica heredada permite empezar un tratamiento oportuno antes de que se instaure un daño irreversible. Además de que es esencial para la consejería genética.

TRASTORNOS EN EL METABOLISMO DE LOS AMINOÁCIDOS

Se suelen encontrar alteraciones concomitantes a nivel del SNC como crisis convulsivas, retraso psicomotor e hipotonía.

- Fenilcetonuria

Trastorno con alteración del metabolismo de aminoácidos por déficit de la hidroxilasa de la fenilalanina (que lleva a aumento de los niveles séricos de fenilalanina) con una forma sutil de hipotonía. Se transmite como un rasgo autosómico recesivo.

Ocasionalmente se detectan portadores heterocigotos. Se han utilizado dietas libres de fenilalanina en el manejo de esta entidad, aunque la respuesta no es adecuada en todos los pacientes y trae serias complicaciones, como alteraciones en el desarrollo pondoestatural, hipoglicemia, hipoproteinemia, anemia megaloblástica, retardo en la maduración ósea y ocasionalmente muerte^{9,10}.

- Hiperlisinemia

Entidad caracterizada por retraso en el desarrollo psicomotor, debilidad muscular con hipotonía, deficiente desarrollo somático, crisis convulsivas, orina hipocrómica y laxitud ligamentaria. Este trastorno se debe a la deficiencia de la enzima lisinocetoglutarato reductasa. Se puede encontrar aumento de la lisina en la orina y en forma combinada, excreción de ornitina y arginina como una condición de herencia dominante. Los intentos que se han hecho de manejo con dieta no han sido satisfactorios^{9,10}.

- **Síndrome óculo-cerebro-renal de Lowes**

Se caracteriza por retraso mental intenso, hipotonía muscular, alteraciones oculares tales como cataratas bilaterales y glaucoma, retraso en el crecimiento, acidosis metabólica, proteinuria, hiperaminoaciduria y raquitismo. Este trastorno tiene carácter hereditario ligado a X. Los aminoácidos encontrados con mayor frecuencia son la arginina y la lisina. Se presenta acidosis tubular con disminución de la producción de amoníaco, de excreción del hidrógeno y de la reabsorción de bicarbonato. El pronóstico es malo y la muerte por insuficiencia renal suele ocurrir a temprana edad^{2,5}.

GANGLIOSIDOSIS

Es un grupo de trastornos por depósito que se hereda con carácter autosómico recesivo ocasionado por bloqueo enzimático inducido genéticamente, que produce depósito de gangliósidos especialmente en el SNC. Los gangliósidos son esfingolípidos que contienen ácido siálico (ácido N-acetil neuramínico).

- **Gangliosidosis GM1, variante Os**

Se caracteriza por retraso psicomotor temprano, hipotonía, edema facial y periférico, aspecto tosco, facies característica con abombamiento frontal, raíz nasal hundida, hipertelorismo, filtro ancho, labios gruesos y moderada macroglosia, deterioro paulatino de las funciones psicomotoras y pérdida de la relación con el medio. Hay pacientes que no muestran signos especiales. En los paraclínicos de la gangliosidosis GM1, variante Os, se puede encontrar forma trapezoidal de algunos cuerpos vertebrales situados entre T12 y L3. Con frecuencia se encuentra osteoporosis generalizada.

El laboratorio debe determinar la ausencia de beta-galactosidasa A, B, y C en los líquidos corporales o en líquido amniótico y el acúmulo en los tejidos del gangliósido GM1. La muerte suele presentarse en forma temprana dentro de los primeros ocho años de vida.

- **Gangliosidosis GM2, variante B o Síndrome de Tay-Sachs.**

Es la más conocida. Se trata de un lactante previamente sano que entre los tres a diez meses presenta irritabilidad, detención en la evolución psicomotora,

hipoacusia, pérdida de la atención, hipotonía generalizada al inicio, que posteriormente puede progresar a hipertonia. En la fundoscopia se encuentran las manchas de color rojo cereza. Pueden presentarse crisis convulsivas de diverso tipo.

El patrón de herencia es autosómico recesivo y la supervivencia máxima es de cinco años. El defecto específico es la ausencia de la hexosaminidasa A, que puede detectarse en cualquier líquido corporal y en el líquido amniótico.

No existe un tratamiento específico para esta enfermedad.

- **Gangliosidosis GM3**

Se caracteriza por hipotonía generalizada, facies tosca, macroglosia, gingivas hipertróficas, hepatoesplenomegalia y defomidades en las manos y en los pies. El defecto está dado por ausencia de la enzima GM3-UDP-N-acetil-galactosaminil transferasa. La excreción de mucopolisacáridos es normal. Los niños mueren después de los tres meses y medio de edad por episodios recurrentes de bronconeumonía. No hay tratamiento específico para esta entidad^{2,5,10}.

HIPERBILIRRUBINEMIA NEONATAL

Desde 1903 se describió una relación importante entre la hiperbilirrubinemia y el daño del sistema nervioso central. A pesar del progreso terapéutico la entidad aún persiste. El mecanismo de la lesión neuronal permanece aún sin aclarar. Los estudios de experimentación in vitro e in vivo en animales han mostrado alteraciones en una amplia gama de procesos tales como la síntesis de DNA, transporte de neurotransmisores, mielinización, etc.

Los pacientes con encefalopatía bilirrubínica cursan por tres fases: durante la primera y la tercera fase se encuentra hipotonía, mientras que en la segunda fase se presenta hipertonia^{11,12}.

ENCEFALOPATÍA MITOCONDRIAL

Morfología: desde los años 60 se han descrito las siguientes alteraciones en la morfología:

- excesiva proliferación de mitocondrias de aspecto normal (miopatía pleoconial)
- mitocondrias muy ensanchadas con cristales desorientados (miopatía megaconial)

- presencia de inclusiones intramitocondriales paracristalinas o inclusiones electrodensas osmofílicas.

Las fibras anormales se conocen como «fibras rojas-rotas». Con coloraciones especiales se pueden identificar las acumulaciones patológicas de las mitocondrias.

Los criterios morfológicos proveen importantes indicios para el diagnóstico de las miopatías mitocondriales pero tienen serias limitaciones. Las «fibras rojas-rotas» no son prerrequisito para fundamentar el diagnóstico, porque no se ven en los desórdenes causados por defectos en el transporte y utilización de sustratos y ciclo de Krebs. Usualmente están presentes en defectos del intercambio gaseoso y acople de oxidación/fosforilación, aunque en este mismo grupo hay excepciones. Además de alteraciones en el número o estructura mitocondrial y en la morfología muscular se puede observar almacenamiento anormal de gotitas de lípidos y glucógeno.

Las limitaciones de los criterios morfológicos son las siguientes: no son característicos de enfermedades individuales, no son específicos de miopatías mitocondriales primarias y no están presentes en todas las miopatías mitocondriales.

En los desórdenes generalizados las anomalías morfológicas mitocondriales son más difíciles de demostrar en tejidos no musculares y son aún más difíciles de interpretar en casos posmortem.

Desde el punto de vista clínico hay una gran heterogeneidad en la presentación de la enfermedad mitocondrial y en la variabilidad en la edad de inicio, distribución de la debilidad, severidad y curso. La

enfermedad mitocondrial es frecuentemente multisistémica. Dado que los síntomas musculares y cerebrales son los predominantes, se han llamado «encefalomiopatías mitocondriales», pero se debe tener en cuenta que otros órganos pueden estar afectados, tales como el corazón, riñón y glándulas endocrinas.

En cuanto al inicio puede haber una presentación congénita, infantil, escolar y adulta. El curso puede ser rápidamente progresivo, estático e irreversible.

Los síntomas principales son intolerancia al ejercicio, debilidad permanente, hipermetabolismo, oftalmoplejia, degeneración retiniana, bloqueo cardíaco, proteinorrea mayor de 100 mg/dl, mioclonías, ataxia, crisis convulsivas, demencia, talla baja, vómito episódico, ceguera cortical, hipotonía, hemiparesias, hemianopsia, pérdida auditiva neurosensorial y acidosis láctica.

La distribución de la debilidad se presenta en forma generalizada, incluso con falla respiratoria. Se caracteriza por ser de predominio proximal y se acompaña de oftalmoplejia externa y síndrome fascioescapulohumeral. Se han identificado claramente algunos síndromes, entre los cuales se destacan tres que predominan en adultos: síndrome de Keams-Sayre, epilepsia mioclónica con fibras rojas-rotas y encefalomiopatía mitocondrial con acidosis láctica y episodios parecidos a un ECV (MELAS). Las características de estos síndromes se pueden superponer. Hay otras dos encefalomiopatías que son reconocidas clínicamente y que se presentan en niños: el síndrome de Leigh (encefalomielopatía necrotizante subaguda) y el síndrome de Alpers (degeneración neuronal progresiva de los niños), que se pueden diferenciar según los siguientes parámetros¹³. Tabla 3.

CARACTERÍSTICAS	S. LEIGH	S. ALPERS
Edad de inicio	Lactantes	Niños
Retardo en el desarrollo psicomotor	+	-
Anormalidad respiratoria	+	-
Acidosis láctica	+	+/-
Disfunción tronco cerebral	+	-
Disfunción ganglios basales	+	+/-
Enfermedad cortical	+/-	+
Hipotonía	+	+
Tubulopatía	+	-
Crisis Convulsivas	+/-	+
Hepatopatía	-	+
Vómito	+/-	+

Tabla 3. Encefalomiopatía mitocondrial en niños.

Degenerativas

DE GEN DOMINANTE

En este grupo se encuentran las enfermedades neurocutáneas, neuromusculares, degenerativas con retardo mental, epilepsias progresivas y cefaleas vasculares.

Existen otras enfermedades ligadas al sexo que son letales en los hombres entre las que se destacan la incontinenia pigmenti, el síndrome de Aicardi, trastornos de la transcarbamilaza omitina y el síndrome de Rett²².

DE GEN RECESIVO

Son ligadas al sexo y entre ellas se encuentran las distrofias musculares, los errores innatos del metabolismo, atrofia óptica de Leber, enfermedad de Pelizaeues-Merbacher, retardo mental ligado al sexo e hidrocefalia ligada al sexo.

SINDROME DE LAURENCE MOON BIELD

Es una condición autosómica recesiva, caracterizada por retinitis pigmentaria, polidactilia, obesidad, hipoplasia genital y retardo mental. En algunos pacientes se han descrito anomalías tales como corea, miotonía, espasticidad, parkinsonismo e hidrocefalia. Se han detectado además anomalías en el retinograma, especialmente con luz blanca, que son de aparición temprana. El electroencefalograma muestra alteraciones inespecíficas^{4,10}.

Genéticas

SINDROME DE BLEFAROFIMOSIS.

Es un entidad descrita desde 1889. Puede ser de dos clases: Tipo 1 asociado con la fertilidad en los individuos del sexo femenino con penetración completa del gen alterado; y el Tipo 2 transmitido en ambos sexos con penetración incompleta.

Se caracteriza básicamente por anomalía en los párpados con pliegue cantal interno invertido entre los párpados, fisuras palpebrales cortas con desplazamiento lateral de los cantos internos, puente nasal bajo, ptosis palpebral, alteraciones en pabellón auricular, hipogonadismo e hipotonía variables en los inicios de la vida.

Es una entidad no progresiva, ocasionalmente relacionada con deficiencia mental y defecto cardíaco, que requiere corrección quirúrgica para preservar la función ocular.

En cuanto a la etiología se sabe que es autosómica dominante⁹.

SINDROME DE COFFIN-SIRIS

Es un síndrome descrito en 1970. Se presentan anomalías tales como deficiencia en el crecimiento, retraso mental e hipotonía moderada o severa, microcefalia leve y facies tosca con labios anchos, uñas de los pies hipoplásicas o aplásicas, con hipoplasia del quinto dedo de la mano (puede ser menor en los otros dedos), hiperlaxitud articular e hirsutismo. Se pueden presentar otras anomalías menos frecuentes a nivel cardíaco, gastrointestinal, óseo y encefálico.

Hay dificultades en la alimentación y tienen alta frecuencia de enfermedad respiratoria. El patrón de herencia no está esclarecido, puede ser autosómico recesivo⁹.

SINDROME DE JOHANSON-BLIZZARD

Descrito desde 1971. Dentro de las muchas anomalías se describen deficiencia del crecimiento desde la etapa prenatal, nivel de inteligencia variable, sordera neurosensorial, hipotonía, microcefalia, defectos de línea media posterior del cuero cabelludo, pelo escaso, alas nasales hipoplásicas o aplásicas, fístulas cutáneas nasolacrimales, dientes escasos hipoplásicos, anomalías genitales diversas, hipotiroidismo primario e insuficiencia pancreática con mala absorción.

En cuanto a la evolución se ha visto que el hipotiroidismo puede empeorar. En algunos casos el colesterol no se sintetiza, con consecuencias sobre la mala absorción lo que lleva a mal crecimiento. Tiene un patrón de herencia autosómico recesivo⁹.

SINDROME DE MULIBREY NANISM. (SINDROME DE PERHEENTUPA)

Se describió en 1970 y en 1976. Mulibrey es la nemotecnia en inglés de músculo, hígado, cerebro y ojos. Se caracteriza por deficiencia del crecimiento desde la etapa prenatal, con manos y pies grandes proporcionalmente con el cuerpo, hipotonía, voz de tono alto, dolicocefalia con silla turca en forma de J, facies triangular, escasa pigmentación retiniana, manchas amari-

llas en la región media periférica de la retina, desarrollo del pericardio grueso y del adherente, hepatomegalia y venas prominentes en el cuello y displasia fibrosa variable especialmente en la tibia.

Son pacientes con inteligencia normal, que pueden presentar problemas por pericarditis constrictiva desde temprana edad. El patrón de herencia es autosómico recesivo³.

SINDROME DE ZELLWEGER (SINDROME CEREBROHEPATORRENAL)

Este síndrome se describió inicialmente en 1964; en 1973 se encontró ausencia de peroxisomas en el hígado y el riñón de dos pacientes y ausencia de aciltransferasa de fosfato de dihidroxiacetona (necesaria para la síntesis de lípidos de ésteres glicéricos). Estos datos bioquímicos han servido como marcadores para el diagnóstico de la enfermedad y su tratamiento. Dentro de las múltiples anomalías se debe resaltar la deficiencia del crecimiento, hipotonía, problemas respiratorios, succión pobre, crisis convulsivas, macrogria y polimicrogria, alteración de la mielinización cerebral, fontanelas amplias, frente alta con rebordes supraorbitarios poco profundos y facies plana, ligeras anomalías en las orejas, pliegues epicánticos internos prominentes, hepatomegalia con disgenesia, albuminuria y pequeños quistes renales, defectos cardíacos septales, ductus persistente, contracturas variables, extensión limitada de la rodilla, equino varo y pliegue simiano.

Algunos niños no ganan peso en forma adecuada, presentan ictericia y deposiciones con sangre que se han relacionado con hipoprotrombinemia. Todos fallecen en los primeros seis meses.

Hay un patrón hereditario autosómico recesivo. Se puede hacer diagnóstico prenatal por amniocentesis buscando los defectos bioquímicos descritos o la acumulación de ácidos grasos de cadena larga no metabolizados. Este síndrome se puede confundir con la trisomía 21³.

SINDROME DE STICKLER (ARTRO-OFTALMOPATÍA HEREDITARIA).

Descrita en 1965 por Stickler y colaboradores. Dentro de las anomalías sobresalientes están la facies plana con puente nasal deprimido y pliegues epicánticos, hipoplasia hemifacial o mandibular, paladar hendido de severidad variable, micrognacia, secuencia de Robin, sordera, miopía marcada, desprendimiento de la retina

y cataratas, hipotonía, laxitud articular, actitud marfanoides, prominencia de las grandes articulaciones desde temprana edad.

Puede presentarse artropatía grave en la infancia, artralgias, alteraciones a nivel de la cadera o aplastamiento vertebral.

El síndrome de Stickler se debe tener presente como diagnóstico diferencial en pacientes con secuencia de Robin. Pueden llegar a la vida adulta con secuelas severas como la artritis, la miopía que puede ser progresiva y llevar a desprendimiento retiniano y ceguera, que generalmente se manifiestan en la segunda década de la vida. El patrón hereditario es autosómico dominante con expresividad variable⁴.

SINDROME DE BORJESON-FORSSMAN-LEHMANN.

Descrito en 1961 por Borjeson y cols. Es una entidad con deficiencia mental ligada al cromosoma X, con epilepsia, hipogonadismo, obesidad y facies dismórfica.

Se caracteriza por alteraciones en el crecimiento, como talla menor del percentil 50 y obesidad moderada que puede disminuir en etapas posteriores de la vida. Cursa con deficiencia mental severa, con CI de 10-40 (aunque pueden cursar con una inteligencia media), hipotonía supraespinal, EEG marcadamente anormal y crisis convulsivas. En el fenotipo se observa microcefalia tosca con bordes supraorbitarios prominentes, ojos hundidos y pabellones auriculares grandes de forma normal, alteraciones oculares y del nervio óptico. Los genitales son pequeños con testículos de menor consistencia, sin descender y retraso en la aparición de los caracteres sexuales secundarios.

Radiológicamente se aprecian alteraciones variables como engrosamiento de la bóveda craneana, canal de la médula cervical pequeño, cifoescoliosis, ensanchamiento metafisiario de huesos largos y manos e hipoplasia de falanges medias y distales.

En hallazgos de necropsia se aprecian alteraciones del SNC debidas a trastornos de la migración neuronal. No hay alteraciones cromosómicas y no cursa con alteraciones de la actividad enzimática.

Desde el momento del nacimiento hay hipotonía, retraso severo en el desarrollo psicomotor y alteraciones del lenguaje. Empiezan la marcha a los cuatro-seis años de edad. Tienen un promedio de vida supuestamente normal en un ambiente que les brinde la protección necesaria dadas las severas limitaciones funcionales des-

de el punto de vista neurológico. No hay susceptibilidad para alguna enfermedad en especial.

El patrón hereditario es recesivo ligado al cromosoma X. Las mujeres heterocigotas se ubican dentro del espectro de aquellas sin características perceptibles; el otro espectro está formado por las mujeres con anomalías características del síndrome. Sin embargo no ha sido determinada ninguna prueba que identifique a las portadoras aparentemente normales².

TRISOMÍA 21 (SÍNDROME DE DOWN)

El síndrome de Down descrito desde 1866, tiene una serie de características muy conocidas, dentro de las cuales se destaca la hipotonía con tendencia a mantener la boca abierta y protruir la lengua, hiperlaxitud articular, talla baja, deficiencia mental, piel redundante en la parte posterior del cuello, perfil facial plano, fisuras palpebrales inclinadas, pabellones auriculares anormales, displasia de pelvis, displasia de la falange media del quinto dedo y pliegue simiano³.

SÍNDROME DE MILLER-DIEKER (SÍNDROME DE LIENCEFALIA)

Descrito inicialmente en 1963 por Miller y posteriormente por Dieker y cols. Se caracteriza por un desarrollo incompleto del cerebro, a menudo con superficie lisa, aunque en las partes inferiores pueden verse zonas de paquigiria y heterotopias. Tanto los opérculos frontales como los temporales no se desarrollan, dejando la cisura de Silvio ampliamente abierta, cuerpo caloso ausente o hipoplásico, tallo cerebral pequeño, deficiencia mental grave con hipotonía inicial, opistótonos, falta de crecimiento, crisis convulsivas y ocasionalmente hipsarritmia en el EEG.

Se encuentran además alteraciones craneofaciales, orejas con implantación baja y angulación posterior, alteraciones dentarias, criptorquidia, seno pilonidal y clinodactilia del quinto dedo.

La evolución de estos pacientes se caracteriza por crecimiento lento después del nacimiento y muerte antes de los dos años de edad. Se ha determinado una alteración en el cromosoma 17 en la banda p13.3. No se ha aclarado plenamente si es un patrón de herencia autosómico recesivo².

SÍNDROME DE PRADER-WILLI

Este síndrome se describió inicialmente en 1956 por Prader y cols. Se caracteriza por hipotonía grave, obe-

sidad que puede iniciarse desde la primera infancia hasta los seis años, forma almendrada de las fisuras palpebrales, que pueden estar inclinadas hacia arriba. El diámetro bifrontal es angosto, hay estrabismo, piel blanca sensible al sol, coeficiente intelectual oscilante entre 20-80. Pueden ser pequeños al nacer y a veces tienen talla normal hasta el final de la edad preescolar, manos y pies pequeños, pene pequeño y criptorquidia, hipogonadismo frecuente secundario a hipogonadotropismo. Algunos presentan pobre coordinación motora gruesa y fina, frente muy amplia y elevada, microcefalia, crisis convulsivas, clinodactilia y diabetes sacarina.

Es probable que la madre haya notado disminución de los movimientos fetales y es frecuente que tenga parto con presentación de nalgas. La hipotonía puede traer complicaciones como infecciones a repetición o problemas en la alimentación. Se ven problemas de conducta (irritabilidad) principalmente en la edad preescolar. La obesidad generalmente se presenta del primero al tercer año de vida, en forma paradójica, cuando la hipotonía comienza a ceder. El consumo de calorías suele ser menor del requerido para la talla, pero se observan conductas alimenticias caprichosas de tipo compulsivo que llevan a obesidad. Se pueden presentar respuestas de hiperinsulinemia y carencia de hormona del crecimiento que agravan el sobrepeso.

Se han hecho manejos hormonales para el micropene y según valoración endocrinológica se debe dar testosterona si es deficiente en la pubertad. La etiología de este síndrome es desconocida. Se ha determinado que hay una pérdida en el cromosoma 15 en la región q11-13 en el 50% de los pacientes. Se han reportado casos aislados de recurrencia. Se cree que el síndrome sea la consecuencia de un defecto localizado en el desarrollo temprano del hipotálamo o del cerebro medio³. La transmisión se hace por vía paterna.

SÍNDROME DE XXXY O DE XXXXY

Estos síndromes son más severos entre mayor sea la aneuploidia. Se observa principalmente: deficiencia mental con cocientes intelectuales promedio de 34, hipotonía, laxitud articular, predisposición a desarrollar bajo peso al nacimiento, talla baja, retardo de la maduración ósea, malformaciones craneofaciales múltiples, cuello corto, esternón grueso, deformidades en extremidades y malformaciones genitales. Los problemas perinatales de adaptación son muy frecuentes. El crecimiento lineal generalmente lento lleva a talla baja. Hay infertilidad y virilización inadecuada para lo cual se debe valorar en el contexto del paciente el beneficio de la suplencia hormonal².

SINDROME 4P- (SINDROME DE PÉRDIDA DEL BRAZO CORTO DEL CROMOSOMA NÚMERO 4)

Se caracteriza por actividad fetal débil, hipotonía, retraso mental grave, crisis convulsivas, deficiencia en el crecimiento, microcefalia, deformidades craneofaciales, crestas dérmicas hipoplásicas, pliegue de simio, pies equinovaro, uñas hiperconvexas, hipospadias, criptorquidia, seno pilonidal y anomalías cardíacas. Estos pacientes presentan deficiencias mentales profundas asociadas a epilepsia.

Hay propensión a infecciones respiratorias. En el estudio genético se demuestra la pérdida parcial del brazo corto del cromosoma cuatro, lo cual amerita estudio genético a los padres para descartar una traslocación⁹.

SINDROME 18Q- (SINDROME DE PÉRDIDA DEL BRAZO LARGO DEL CROMOSOMA 18)

Fue descrito en 1964 y se caracteriza por: deficiencia mental con hipotonía (CI 40-85) incoordinación motora, nistagmo, sordera conductiva, talla baja, deformidades craneofaciales, antihélix y antitrago prominentes, deformidades en las extremidades y en genitales externos, hoyuelos en la piel sobre acromión y nudillos y malformaciones cardíacas. Pueden presentarse alteraciones del comportamiento como agresividad o autismo. El grado de severidad de este síndrome es variable. Generalmente se presenta pérdida simple del brazo largo, algunas veces como parte de un cromosoma anular⁹.

TRISOMÍA 20P

Este síndrome se asocia con deficiencia mental leve a severa, hipotonía, mala coordinación, ataxia, temblor, deformidades craneofaciales, alteraciones en extremidades, alteraciones vertebrales, configuración pélvica poco usual, pezones hipoplásicos, cifoscoliosis, hernia umbilical o inguinal, hipoplasia genital con criptorquidia y malformaciones cardíacas⁹.

SINDROME DE ANGELMAN (SINDROME DE MUÑECA FELIZ)

Descrito inicialmente en 1956 por Angelman, cuyas características son la ataxia y movimientos repentinos de los brazos que semejan los de una marioneta, con crisis convulsivas, anomalías en el EEG, hipotonía, ocasionalmente hiperreflexia, retraso mental grave con notable retraso del desarrollo motor, ataques de risa inmotivados, ausencia de lenguaje, microbraquicefalia, alteraciones oculares, hipoplasia maxilar, boca grande con lengua protuida, dientes separados y prognatismo.

Las crisis convulsivas y la deficiencia mental no son progresivas. La etiología es desconocida y se sugiere herencia autosómica recesiva⁹ por vía materna.

SINDROME DE COHEN

Descrito en 1973, se manifiesta por hipotonía y debilidad persistente, deficiencia mental (CI 30-70), obesidad del tronco en el inicio de la edad escolar, crecimiento posnatal deficiente, microcefalia, puente nasal elevado, hipoplasia maxilar, incisivos centrales superiores prominentes, micrognacia ligera, orejas grandes, defectos oculares, alteraciones en extremidades, lordosis lumbar con leve escoliosis, retraso de la pubertad y criptorquidia.

La hipotonía y la debilidad persisten después de la infancia o edad escolar y hay retraso de lenguaje de severidad variable. El patrón de herencia es autosómico recesivo⁹.

SINDROME CEREBRO-ÓCULO-FACTO-ESQUELÉTICO (COFE)

Descrito en 1974 inicialmente por Peña y Shokeir, aparentemente se trata de una lesión degenerativa del cerebro y de la médula espinal que suele manifestarse antes del nacimiento. Se observa reducción de la materia blanca cerebral con veteado gris, hipotonía generalizada e hiporreflexia o arreflexia, malformaciones craneofaciales y en extremidades, hirsutismo, cifosis, hipertelorismo mamario, coxa valga, osteoporosis y defectos renales.

La mayoría de estos niños al nacer tienen un fenotipo anormal y en los casos en que aparenta ser normal, prontamente se esbozan los rasgos característicos; el curso es progresivo y deteriorante, no hay crecimiento y se presenta caquexia progresiva, que generalmente se complica con infecciones. La supervivencia es menor de cinco años. El patrón de herencia es autosómico recesivo⁹.

SINDROME DE KILLIAN/TESCHLER-NICOLA (TETRASOMÍA 12 P)

Este síndrome se describe en 1981. Se caracteriza por deficiencia mental grave con pobre desarrollo del lenguaje, crisis convulsivas, hipotonía, contracturas que se desarrollan al avanzar la edad, así como la sordera. Es frecuente la obesidad aunque la estatura, el peso y el perímetro cefálico pueden ser normales o mayores de lo normal al nacimiento. Se caracteriza también por pelo escaso a nivel de la parte anterior del cuero cabe-

Iludido con cejas y pestañas escasas durante la lactancia, fisuras palpebrales desviadas hacia arriba, retardo en la erupción dental, frente prominente, hipertelorismo, ptosis y estrabismo, orejas grandes con lóbulos gruesos y prominentes, raíz nasal plana y ancha con nariz corta y anteversión del ala nasal. La cara es tosca con labio superior delgado en forma de arco de cupido, labio inferior prominente y cuello corto. También pueden tener áreas de hipopigmentación con manos anchas y cuello corto.

Las características físicas cambian con la edad; posteriormente aparece pelo ralo en la parte anterior de la cabeza entre los dos y los cinco años de edad, macroglosia, la micrognacia inicial progresa hasta prognatismo y aparecen contracturas entre cinco y diez años después de la hipotonía inicial.

En cuanto a la etiología se documenta tetrasomía 12p ya sea en mosaico o total en los fibroblastos de la piel, aunque la mayoría de los pacientes examinados tenían un cariotipo normal a nivel de los linfocitos periféricos⁹.

SÍNDROME DE MARINESCO-SJÖGREN

Descrito por Marinesco y cols. en 1931 y estudiado más a fondo por Sjögren en 1947. En 1990 ya se habían descrito alrededor de sesenta casos.

Se caracteriza por microcefalia y alteración del crecimiento.

Deficiencia mental de moderada a grave con ataxia cerebelar, debilidad con o sin hipotonía y tendencia a desarrollar nistagmo y disartria. Tienen cataratas que suelen ser evidentes desde el nacimiento. Ocasionalmente hay estrabismo, cifoescoliosis, pectus carinatum e hipogonadismo.

La etiología se describe como autosómica recesiva con elevada incidencia de consanguinidad en los padres.

Los estudios de patología efectuados por Todorov indicaron un proceso degenerativo más grave en áreas corticales del cerebelo. Los estudios con microscopio electrónico en cuatro pacientes de dos familias distintas, revelaron numerosos lisosomas de tamaño anormalmente grande, que contenían cuerpos de inclusión con forma de laminillas espirales o amorfos⁹.

Traumáticas

En los neonatos se observa que el trauma perinatal puede producir lesiones a nivel central y periférico.

En el primero se suelen presentar lesiones hemorrágicas y no hemorrágicas que se pueden manifestar con hipotonía.

A nivel periférico se describen tres cuadros clínicos asociados con lesión de la medula espinal que se denominan en conjunto como síndrome neurológico neonatal.

- El primero se conoce como muerte neonatal rápida, debida a una falla para establecer una adecuada función respiratoria que ocurre en los casos en los que las lesiones involucran la medula cervical alta, la base del cerebro o ambos.
- El segundo síndrome se presenta como una falla respiratoria severa que se desarrolla en los primeros días de vida y que lleva a la muerte.
- El tercero se caracteriza por crisis convulsivas e hipotonía sin que lleve implícita la muerte temprana^{4,5,11}.

HIPOTONÍA DE ORIGEN PERIFÉRICO

Este grupo está integrado por diversas alteraciones con manifestaciones agudas o crónicas, hereditarias o adquiridas. Los tipos de lesión pueden afectar exclusivamente el asta anterior o el curso del nervio periférico.

Enfermedades de las Astas Anteriores de la medula

En este grupo quedan comprendidas las atrofiás musculares hereditarias, proximales y simétricas, asociadas con degeneración de las células del asta anterior de la medula y las formas graves del núcleo motor bulbar.

La más grave es la enfermedad de Werdnig-Hoffman, que presenta formas intermedias, hasta llegar a la atrofia muscular «pseudomiopática» o enfermedad de Kugelberg Welander.

Dentro de estas dos alteraciones se encuentran diferentes atrofiás musculares espinales. En años recientes se ha discutido la definición de estos síndromes así como su origen genético y se llegó a la conclusión de que hay un sinnúmero de genes participantes. Algunos investigadores como Monsat y cols suponen que estos casos provienen de un trastorno genético único con variaciones clínicas según el grado de intensidad.

En 1971 Fried y cols sugirieron que podía haber tres formas diferentes en el niño desde el punto de vista clínico y genético que son:

- Tipo I. Werdnig Hoffman, o forma grave, con aparición en los primeros meses de la vida y muerte después del año o los dos años. Los niños son incapaces de sostenerse sentados.
- Tipo II. Formas intermedias, con aparición entre los tres y los 15 meses de edad y supervivencia por arriba de los cuatro años. Los niños logran la sedestación.
- Tipo III. Kugelberg-Welander, forma benigna, de aparición después de los 24 meses. El niño puede estar de pie y caminar¹⁸.

Atrofia muscular espinal progresiva intensa (enfermedad de Werdnig Hoffman)

Se transmite en forma autosómica recesiva en el 90%. Se han publicado casos de las formas benignas con herencia dominante y un pequeño grupo puede ser mutante. La incidencia de presentación familiar es muy alta reportándose hasta en el 59% de los casos, aunque dentro del mismo grupo familiar puede haber diferencias en la gravedad de la enfermedad^{2,5}.

Independientemente de las bases genéticas, la patogenia aún se desconoce. Algunos autores refieren la aparición del cuadro después de la vacunación contra sarampión, DPT, parotiditis y poliomielitis. Esta forma de presentación es de aparición temprana y brusca, in útero, en ocasiones al primero o al tercer mes de vida. El niño muestra de inmediato hipomovilidad e hipotonía generalizada con parálisis de miembros superiores, tronco y miembros inferiores.

Se afectan los músculos proximales, con algunos movimientos incoordinados de tobillos y artejos. Los músculos intercostales están muy afectados, así como los de los hombros y las manos. Los dedos pueden realizar movimientos activos de flexión y extensión. Los músculos faciales no se afectan. En forma característica hay fasciculación y atrofia de la lengua. Los reflejos osteo-tendinosos suelen estar abolidos.

Algunos pacientes llegan a tener compromiso de la musculatura respiratoria con respiración compensatoria diafragmática (respiración paradójica). En algunos pacientes se presenta hiperhidrosis que se ha correlacionado con desinhibición de los circuitos simpáticos o ramificación de los axones. Hay niños que logran la

marcha con el tiempo, sin embargo es una marcha miopática levantando la rodilla y dejando caer la extremidad al suelo con fuerza. La incorporación a bipedestación es difícil por el defecto de tono. Cuando el paciente llega a los 8 a 10 años hay una delgadez característica debida a la ausencia de panículo adiposo, tejido subcutáneo, de masa muscular y atrofia ósea. La esfera mental en general está conservada.

Como secuelas se pueden presentar deformidades precoces, que afectan los abductores de las caderas, con limitación de la extensión de las rodillas y los hombros y ocasionalmente de los flexores de los dedos. Hay parálisis de los músculos intercostales, respetando el diafragma, lo que causa respiración de tipo paradójico.

En cuanto al pronóstico, es malo cuando los síntomas aparecen al nacimiento o en los primeros dos meses pues los pacientes fallecen antes del primer año. Sin embargo, los casos de aparición tardía pueden llegar a la adolescencia. El diagnóstico se basa en los datos obtenidos mediante electromiografía y más específicamente por la biopsia muscular, pues las enzimas musculares, como la creatin-fosfoquinasa, son normales en este caso.

La electromiografía muestra denervación. Una característica de la distrofia muscular espinal es la presencia de descargas regulares de actividad con una frecuencia de 5 a 15 por segundo en el músculo relajado. La conducción nerviosa es normal.

La biopsia confirma el diagnóstico para los casos graves e intermedios sin hacer distinción entre uno y otro grupo. Se aprecian extensas zonas de degeneración de las células del asta anterior de la medula y de los núcleos de los pares craneales motores, con compromiso de las fibras musculares tipos I y II.

Para el tratamiento se debe tener en cuenta que los pacientes graves tienen dificultad para la alimentación, por lo que se recomienda sonda o gastrostomía.

Hay un mal manejo de las secreciones que requiere en forma constante aspiración de la faringe y cambios de posición^{2,5,16}.

Atrofia muscular espinal benigna no progresiva, variante benigna o intermedia (Enfermedad de Dubowitz)

Bajo esta clasificación han quedado comprendidos los niños que inician su sintomatología entre los 8 y 12 meses aproximadamente, con distribución exactamente igual a la de la forma grave, sobre los músculos

proximales y sobre los músculos del tronco. En formas aún más benignas, la debilidad queda limitada a los músculos proximales de la cintura pélvica, generalmente sin progresión del lado de la lesión. Por lo general se observan fasciculaciones aisladas y atrofia de la lengua. Estos pacientes pueden llegar a sentarse pero no a caminar.

Los reflejos tendinosos están deprimidos o ausentes. Sobreviven hasta la adolescencia o la edad adulta. Otros al parecer, pueden presentar reinervación de algunos grupos musculares sin embargo, hay deterioro progresivo posteriormente.

Las secuelas se presentan en la cadera, las rodillas (flexores), escoliosis y contracturas similares a las observadas en la enfermedad de Duchenne.

La electromiografía y la biopsia muestran el mismo patrón que para la forma grave.

El tratamiento consiste en evitar la escoliosis para prevenir alteraciones secundarias de la mecánica respiratoria^{2,5,16}.

Atrofia muscular espinal benigna (Enfermedad de Kugelberg y Welander)

Se caracteriza por atrofia muscular parecida a la distrofia, de carácter neurógeno con inicio en la infancia o en la adolescencia y con evolución lenta. Fue descrita en 1956, en un artículo llamado «atrofia muscular juvenil hereditaria que simula una distrofia muscular» publicado por Kugelberg y Welander.

El modo de transmisión es autosómico recesivo. Sin embargo, se han visto casos autosómicos dominantes y ligados al sexo. Algunos autores consideran que no hay diferencias sustanciales entre esta enfermedad y la de Werdnig-Hoffman.

Estos casos tienen comienzo tardío, con debilidad de los músculos proximales, pero en forma lenta y mínima. Los músculos afectados son los de la pelvis y presentan temblor continuo en las manos.

Los reflejos osteotendinosos pueden ser normales o estar deprimidos. Los pacientes logran ponerse de pie y algunos caminar. El pronóstico es bueno. Los estudios de biopsia son semejantes a las demás formas descritas.

El tratamiento consiste en preservar la marcha y evitar la escoliosis. La biopsia muestra en algunos casos reinervación de las fibras musculares mediante ramas

colaterales a partir de ramas nuevas de axones de motoneuronas sobrevivientes^{2,5,16}.

Parálisis bulbar progresiva juvenil (Enfermedad de Fazio-Londe)

Es una de las variantes de la enfermedad de la neurona motora inferior en las primeras etapas de la vida, muy rara y con pocas menciones en la literatura. El cuadro aparece entre los 2 y los 12 años y es rápidamente progresivo con alteración de cuerdas vocales, paresia facial y oftalmoplejia, disartria y disfagia por afección de los nervios facial e hipogloso principalmente. En ocasiones afecta los nervios oculomotores y el trigémino. La muerte puede ocurrir in útero o en los primeros meses.

Exceptuando la distribución de los músculos afectados, no presenta diferencias con la enfermedad de Werdnig-Hoffman.

Los cambios encontrados en la autopsia son similares a los de la atrofia muscular espinal, con alteraciones del asta anterior en la columna cervical y torácica. La diferencia con la enfermedad de Werdnig-Hoffman radica en que en esta enfermedad se afectan los nervios craneanos¹⁶.

Enfermedades del nervio periférico

NEUROPATÍAS PERIFÉRICAS HEREDITARIAS, NEUROPATÍAS MOTORAS Y ATROFIA MUSCULAR PERONEAL

Con estos nombres quedan comprendidas una serie de alteraciones que forman un gran síndrome.

Desde las descripciones hechas en 1886 por Charcot Marie y Tooth, de pacientes que presentaban atrofia muscular progresiva que afectaba los pies, las piernas y más tarde las manos, han aparecido una serie de cuadros que semejan esta enfermedad con algún tipo de variantes, como lo informado por Dejerine y Sottas en 1893 y posteriormente por Refsum en 1946.

En 1975 Dyck sugirió que este grupo se catalogara en forma genética como neuropatías hereditarias motoras y sensitivas (HMSN) y se subdividiera en tipos individuales¹³:

NEUROPATÍA HIPERTRÓFICA (TIPO I)

Se hereda en forma dominante con expresión variable. Los síntomas aparecen en la primera década de la vida y se manifiestan como pie cavo con alteraciones de la marcha, que es torpe con caídas continuas. Los músculos peroneos son los que primero se debilitan junto

con los dorsiflexores del tobillo, las manos y presentan temblores continuos. Los reflejos osteotendinosos están disminuidos o ausentes. La sensibilidad se afecta sobre todo en manos y pies. El pronóstico en estos casos es bueno, con expectativa de vida normal.

Como secuelas se observan contracturas y deformidades de los pies. El diagnóstico se hace a través de la electromiografía que muestra disminución de la velocidad de conducción en el nervio motor. La conducción nerviosa sensorial también está afectada.

En la biopsia de nervio se encuentra disminuido el número y el diámetro de las fibras mielinizadas¹⁶.

- **Atrofia muscular peroneal tipo neuronal (enfermedad de Charcot-Marie-Tooth) (Tipo II)** Se presenta con herencia autosómica dominante. Su distribución es distal de aparición tardía. Los nervios periféricos no se palpan aumentados de volumen. La debilidad muscular es más marcada a nivel de los pies. Los datos clínicos sobresalientes son dificultad para la marcha y los calambres continuos. Hay una marcada atrofia del músculo que da la imagen de «patas de cigüeña». También puede relacionarse con pie cavo. Los reflejos osteotendinosos están deprimidos en los miembros inferiores y son normales en los superiores. La sensibilidad puede estar discretamente deprimida en las partes distales de los miembros.

En la electromiografía se pueden apreciar fasciculaciones así como potenciales motores amplios. La conducción nerviosa por lo regular es normal o está discretamente disminuida en miembros inferiores. La conducción sensorial es normal. La biopsia de nervio revela atrofia neuronal con cambios en las fibras, que son más pequeñas que lo normal¹⁶.

- **Neuropatía hipertrófica de la infancia (Dejerine-Sottas) (Tipo III)**. Se hereda en forma autosómica recesiva y aparece en la infancia. Como característica presenta en forma gradual disminución de la función motora y algunos pacientes dejan de caminar en la edad adulta. La debilidad se observa en miembros superiores e inferiores sobre los músculos extensores proximales, con datos de atrofia. Los reflejos osteotendinosos se encuentran disminuidos o están ausentes y hay alteraciones de la sensibilidad de las extremidades inferiores. Se observan datos de ataxia troncular, talla baja y escoliosis. La electromiografía muestra disminución de la velocidad de conducción en nervios motores y sensitivos. En la biopsia

muscular se observa aumento del área fascicular y desmielinización¹⁶.

- **Neuropatía hipertrófica con exceso de ácido fitánico (Enfermedad de Refsum) Tipo IV** Esta enfermedad se hereda en forma recesiva. Clínicamente se manifiesta como neuropatía motora y sensitiva, con los siguientes datos sintomáticos asociados: marcha atáxica, signos cerebelosos, retinitis pigmentosa, opacidad corneal, pérdida de la audición, cardiomiopatía y lesiones en la piel parecidas a la ictiosis. Estos datos se presentan en forma insidiosa. En ocasiones las manifestaciones clínicas se desencadenan después de un cuadro infeccioso, pero por lo regular hay poca progresión en la vida adulta.

Los datos de laboratorio muestran elevación de las proteínas en el LCR. El diagnóstico se realiza mediante la determinación de ácido fitánico¹⁶.

- **Neuropatía periférica con paraplejía espástica (tipo V)** Descrita por Strümpell en 1883, se hereda en forma dominante. Las manifestaciones clínicas aparecen regularmente en forma tardía en la segunda época de la vida especialmente la paraplejía espástica progresiva. La electromiografía demuestra denervación de miembros inferiores. La velocidad de conducción nerviosa casi siempre es normal, pero también se puede afectar la sensibilidad¹⁶.

ATROFIA FASCIOESCAPULOHUMERAL

La distribución de esta alteración también tiene forma neurógena a diferencia de las formas miopáticas. Fenichel y cols. y Furukawa y cols. describieron pacientes con características similares a la distrofia muscular de la cintura escapular y pélvica. Se hereda en forma autosómica recesiva y afecta a ambos sexos en cualquier edad. Su inicio es insidioso y en forma asimétrica. Presenta dos formas clínicas:

- En salto o fascioescapuloperoneal
- Sin salto o fascioescapulobraquial que es la forma distrófica

La segunda forma es semejante a la enfermedad de Kugelberg-Welander. El déficit escapuloperoneal puede ser de origen distrófico o neurógeno. La atrofia neurógena se considera como una variante de la forma saltada de la variedad fascioescapulohumeral neurógena. La electromiografía y la biopsia muscular son

compatibles con atrofia neurógena. Son frecuentes las alteraciones en el electrocardiograma¹⁶.

NEUROPATÍAS DESMIELINIZANTES

SÍNDROME DE LANDRY GUILLAN-BARRÉ

La primera descripción de esta entidad la hizo Landry en 1859. En 1892 Osler hizo notar la asociación entre la enfermedad febril aguda y el desarrollo posterior de la debilidad de miembros y diplejía facial. En 1916 Guillan Barré y Strohl notaron la característica disociación albúmino citológica en el líquido cefalorraquídeo.

Casi el 80% de los pacientes tienen un antecedente previo de infección dentro de las 8 semanas precedentes. Las dos terceras partes son enfermedades de tipo viral, que comprometen tracto respiratorio (58%), gastrointestinal (22%) o ambos (10%). Un 5% han sufrido cirugía previa y un 4.5% han recibido vacunas.

Se ha sugerido que el mecanismo de lesión tisular es mediado por una respuesta inmune de las células T a antígenos nerviosos. Los estudios de patología demuestran desmielinización segmentaria, a menudo asociada con infiltración por células inflamatorias perivasculares. El proceso inflamatorio se produce en parches y el daño por lo general compromete las raíces proximales y el sistema autónomo, además de las fibras más distales. En pacientes con compromiso severo y deficiente recuperación, se ha encontrado destrucción axonal dramática, con poca inflamación y sin evidencia de desmielinización a lo cual se ha dado el nombre de neuropatía axonal aguda.

El cuadro clínico se caracteriza por presentarse entre los 4 y los 9 años de edad. El comienzo de los síntomas es usualmente brusco. La mitad de los pacientes se queja de dolor o parestesia, además de la parálisis que comienza por lo general en miembros inferiores y es ascendente y simétrica en cuanto al compromiso, pero no en la intensidad. La mitad de los pacientes presentan debilidad de predominio distal mientras que aproximadamente en el 15% el compromiso es de predominio proximal.

El compromiso de pares puede ocurrir en cualquier momento principalmente del VII¹⁷. El grado de debilidad muscular es variable, simétrico y en forma primaria distal. Los reflejos musculares están disminuidos o ausentes. La respuesta plantar casi nunca es extensora¹. La parálisis muscular respiratoria es una complicación común en los casos severos. Puede haber también compromiso simpático, que causa

arritmias y alteración de la tensión arterial. Se pueden afectar los sentidos de posición, vibración, dolor y tacto, en ese orden de frecuencia. El cuadro neurológico evoluciona rápidamente, por lo general, progresa en el curso de una a dos semanas, aunque en ocasiones lo hace en el curso de unas cuantas horas. Después de llegar a un estado de meseta se puede empezar a notar mejoría clínica en el curso de la segunda a cuarta semana de la enfermedad. La mayoría de los niños se recupera completamente, usualmente lo logran en unos dos meses, pero algunos pueden tardar hasta año y medio.

El estudio electromiográfico muestra anomalías compatibles con neuropatía periférica en cerca de los dos tercios de los casos. Es característica la velocidad de conducción lenta, especialmente de las latencias distales y la prolongación de las ondas tardías. Apoyan el diagnóstico las áreas de bloqueo de la conducción local con caída en la amplitud de los potenciales de acción motora compuestos.

El estudio del LCR también orienta al diagnóstico al igual que estudios de complemento e inmunoglobulinas.

El tratamiento se basa en medidas de soporte para preservar la función cardiorrespiratoria y así evitar complicaciones adicionales. Si el paciente presenta función respiratoria anormal debe emplearse ventilación mecánica. La presión arterial lábil debe controlarse en forma permanente. La terapia física se inicia tan pronto como el paciente esté clínicamente estable. Existe controversia respecto al uso de glucocorticoides y la plasmaféresis como medidas terapéuticas en la enfermedad. Actualmente se están desarrollando protocolos con inmunoglobulinas con resultados satisfactorios.

Un número reducido de niños sufre recurrencias en el transcurso de meses o años, mientras que otros presentan un curso fluctuante sin que la recuperación sea completa entre los episodios¹⁷.

Enfermedades de la placa neuromuscular

PARÁLISIS PERIÓDICA

Se denomina de esta manera a un grupo de enfermedades que se caracteriza por ataques de parálisis o debilidad muscular con flacidez asociada, de presentación brusca, con tendencia a la remisión y a las recaídas, sin tener una patogénesis común. Se han reconocido diferentes tipos en los cuales se ve una relación directa con las fluctuaciones de potasio sérico durante el ataque, bien sea hipokalémica (Blomond y

Daniels, 1934), normokalémica (Postkanzer y Kerr, 1961), o hiperkalémica (Gamstorp, 1956)^{2,5,6}.

El comienzo de la variedad hipokalémica suele producirse en la segunda década, mientras que la mayoría de los casos de parálisis hiperkalémica familiar comienzan en la primer década. Se han descrito casos ocasionales de presentación durante el primer año de vida que han correspondido a la variedad hiperkalémica.

Se ha visto que hay circunstancias que precipitan los ataques como ingestión de comidas voluminosas o alimentos ricos en carbohidratos, reposo después del ejercicio, por lo general en la noche o durante la siesta, tensión emocional y menstrual, frío y la administración de insulina. En general estos trastornos predominan en el sexo femenino y con el transcurso de los años tienden a aminorar, pudiendo llegar a desaparecer².

En cuanto al cuadro clínico, se describe que generalmente el paciente presenta hipotonía severa durante el ataque, de preferencia con alteración de la musculatura proximal. Los reflejos miotáticos están abolidos, las pantorrillas inflamadas y la musculatura en general parece no responder a la estimulación eléctrica. Los ataques varían solo en la duración que en general es de pocas horas, pero pueden durar varios días y en ocasiones se presentan ataques abortivos, «comienzos de parálisis» descritos por el paciente³. La frecuencia también es variable en el tiempo, pudiendo transcurrir días o años entre cada ataque.

El diagnóstico se confirma mediante la cuantificación sérica de potasio; durante el período intercrítico las cifras son normales. El ataque se facilita con dosis repetidas de glucosa, insulina o sobre esfuerzo físico, seguido de reposo o con la administración de cloruro de potasio. También son de ayuda el registro electrocardiográfico y la electromiografía. La biopsia muscular puede ser inespecífica.

El tratamiento está orientado a corregir la patología de base si existe y a evitar los factores desencadenantes de los ataques de parálisis.

Su herencia es autosómica dominante con penetración completa, para las formas hiperkalémica y normokalémica y autosómica dominante simple con predilección por el sexo masculino, para la hipokalémica familiar^{5,6}.

MIASTENIA GRAVIS

Es una enfermedad crónica recurrente que cuando se manifiesta en forma completa se diagnostica sin

dificultad. La prevalencia de la enfermedad se ha calculado en 1:10 000/ 40 000 individuos y se considera como una afección esporádica no hereditaria, aunque ya en la literatura hayan más de 50 casos familiares. Hay predilección por el sexo femenino (60%). Es una enfermedad rara en el lactante y en el neonato puede presentarse como un fenómeno transitorio cuando se trata de un hijo de una madre miasténica o como una forma congénita^{5,6}.

El cuadro clínico se ha clasificado de la siguiente manera:

- Tipo I con compromiso ocular solamente
- Tipo II con moderado compromiso muscular difuso asociado a compromiso ocular
- Tipo III con compromiso muscular difuso moderadamente severo asociado a compromiso ocular y de músculos bulbares
- Tipo IV crónica son severo compromiso muscular difuso, ocular y bulbar resultante de la progresión de los tipos anteriores
- Tipo V aguda con severo compromiso muscular difuso, ocular y bulbar, resultante de la aparición de novo de la enfermedad.
- Tipo VI neonatal observada en hijos de madres miasténicas⁶

Patogenia: parece que la debilidad se ocasiona por una falla en la transmisión normal a través de la unión neuromuscular que nace de la reducción del número de receptores para ACh en la membrana muscular postsináptica. Los pacientes desarrollan anticuerpos específicos a una o más de las subunidades del receptor de ACh. Estos anticuerpos fijan complemento en la unión neuromuscular y aceleran la degradación de los receptores de ACh, sin embargo no hay una correlación directa entre los títulos y tipos de anticuerpos con la severidad de los síntomas. No se ha identificado el proceso que inicia la respuesta inmune. Hay una relación bien establecida de la enfermedad con anomalías del timo; la hiperplasia de centros germinales ocurre en el 70% de los enfermos con miastenia y los timomas se encuentran en el 10-15%. La tipificación de los antígenos HLA ha revelado una excesiva representación de los alelos HLA-B8 y HLA-DR3 en miasténicos jóvenes¹⁸.

El cuadro clínico se caracteriza por la rápida fatigabilidad de los músculos, la debilidad progresiva de algunos utilizados reiteradamente y la recuperación parcial después del reposo. La enfermedad puede adoptar muchas formas desde un trastorno leve y

limitado a músculos oculares hasta una forma generalizada, rápidamente progresiva y mortal.

Generalmente se desarrolla al cabo de semanas o meses, produciendo al inicio ataques transitorios de debilidad. Los músculos inervados por los nervios craneales son los más frecuentemente afectados: la ptosis palpebral unilateral o bilateral y la diplopía por debilidad de los músculos oculares son quizás los síntomas iniciales más comunes.

Dependiendo del tipo de miastenia hay algunos hallazgos característicos en cada uno de ellos.⁶

MIASTENIA NEONATAL TRANSITORIA

Se presenta en hijos de madres miasténicas, aunque algunos son asintomáticos, de ahí la importancia del diagnóstico temprano para evitar complicaciones. Los síntomas característicos son hipotonía generalizada; dificultad para succión o agotamiento al succionar; debilidad en los músculos de la faringe y laringe que puede ocasionar asfixia; la debilidad del paladar puede ocasionar regurgitación de líquidos; hay dificultad para respirar, ptosis y debilidad facial, cianosis, llanto débil, estrabismo divergente, espasmos de glotis, reflejo de moro incompleto o lento. Puede durar desde unos pocos días, hasta dos a cuatro semanas.^{2,5,18}

Para el diagnóstico diferencial se deben tener en cuenta los siguientes aspectos: lesiones anóxicas, trauma obstétrico, enfermedad de Werdnig-Hoffmann, miopatías, miotonía congénita, crisis convulsivas neonatales.²

MIASTENIA CONGÉNITA

Corresponde al 1% de todos los casos de esta enfermedad y son hijos de madres no miasténicas que pueden dar manifestaciones ya sea al nacer, en los primeros días o hasta algunas semanas después; se han descrito hallazgos clínicos intrauterinos. Generalmente los síntomas son leves o moderados, se manifiesta con hipotonía y debilidad generalizada, con signos focales y de menor gravedad que en la forma transitoria; hay tendencia de los síntomas a persistir y a aumentar con la edad; ocasionalmente se presenta espasmo faríngeo o laríngeo que requiere traqueostomía. También se describe caída del labio inferior con sialorrea y dificultades para la alimentación.^{2,5,8}

MIASTENIA TIPO JUVENIL

Este tipo tiene un pico de presentación a los 10 años y corresponde al 4.3% de todos los casos de miastenia.

Se encuentran hallazgos típicos que la hacen de fácil diagnóstico como el aumento de la fatigabilidad al transcurrir el día con menor alteración de los músculos orofaciales.

Se ven pacientes que tienen épocas asintomáticas de hasta un año, pero también se encuentran los casos de crisis miasténicas fatales. En los casos prolongados se puede llegar a atrofia muscular que se ha visto hasta en 10-20% de los pacientes.^{2,5,8}

SINDROME MIASTÉNICO (EATON LAMBERT)

Es un trastorno de la transmisión neuromuscular que puede confundirse con la miastenia. Puede tratarse de un defecto en la porción terminal del nervio con la unión neuromuscular porque se han encontrado anomalías en la membrana presináptica. Se han hecho experimentos que sugieren la presencia de anticuerpos circulantes como mecanismo patogénico.

La sintomatología suele incluir debilidad y fatiga de los músculos de la cintura pélvica y escapular; en ocasiones el paciente nota aumento de la fuerza en el transcurso del día, lo cual se puede confirmar también durante el examen físico.

Es de anotar que la debilidad de los músculos oculares es menor que la observada en la miastenia gravis.

La electromiografía muestra un aumento en la respuesta en los potenciales de acción muscular después de la estimulación nerviosa de alta frecuencia. Se ha relacionado este síndrome con carcinoma de células pequeñas del pulmón.

En cuanto al tratamiento, puede haber mejoría después de la resección quirúrgica o la quimioterapia del tumor, aunque la respuesta es variable.

SINDROME MIASTÉNICO INDUCIDO POR MEDICAMENTOS

Se ha descrito bloqueo neuromuscular en personas normales o agravamiento en pacientes con miastenia asociado a la administración de los siguientes medicamentos: estreptomina, neomicina, kanamicina, polimixina, bacitracina, colistina, y D-penicilamina. Se ha observado que estos pacientes tienen niveles elevados de anticuerpos contra el receptor de ACh que disminuyen cuando se suspende la ingestión del medicamento.

SINDROME MIASTÉNICO CONGÉNITO FAMILIAR POR DEFECTO EN LA RESÍNTESIS DE ACETILCOLINA

Este es un trastorno autosómico recesivo en el cual no se encuentran anticuerpos contra la acetilcolina y hay

lesión en la placa. Son normales la acetilcolina, la superficie del nervio y las crestas postsinápticas. Se encuentra un defecto en la acetilcolintransferasa.

SÍNDROME MIASTÉNICO CONGÉNITO ATRIBUIDO A UN DEFECTO DE LA INDUCCIÓN DE ACETILCOLINA EN EL CANAL IÓNICO

Este síndrome se presenta en la niñez o en la edad adulta, es de carácter lentamente progresivo y se encuentra actividad anticolinesterásica abundante en todas las placas motoras.

El tamaño del nervio terminal está disminuido en el 30-40 por ciento, así como la longitud de la membrana postsináptica, mientras que las vesículas sinápticas están aumentadas de tamaño.

SÍNDROME MIASTÉNICO CONGÉNITO CON DEFICIENCIA DE ACETILCOLINESTERASA.

Se caracteriza por terminales nerviosas pequeñas y liberación reducida de acetilcolina. En este síndrome se encuentra resistencia a los fármacos anticolinesterásicos.

Enfermedades de la fibra muscular

Se dividen en miopatías congénitas, distrofias musculares, síndromes miotónicos y polimiositis.

MIOPATÍAS CONGÉNITAS

• **Estructurales**

Enfermedad de los focos centrales. Algunos casos se heredan en forma dominante, aunque es más frecuente la forma recesiva y otros tienen presentación familiar. Este tipo de miopatía fue descrito por Shy y Magee en 1956. Se manifiesta desde la época fetal o poco tiempo después, con gran retraso del desarrollo motor e hipotonía asociada, con debilidad general que puede comprometer la musculatura facial. La debilidad muscular no es progresiva ni grave. Se ha descrito laxitud articular y en algunos pacientes luxación congénita de la cadera. También deformidades como pie cavus, cifosis, lordosis, escoliosis e hipoplasia mandibular; los reflejos miotáticos pueden estar normales o disminuidos.

La electromiografía puede ser normal o mostrar un patrón miotático. Histológicamente se caracteriza

por focos centrales amorfos dentro de las fibras musculares. Con tinciones especiales (hematoxilina-eosina y tricrómico de Gómori) se encuentran zonas amorfas que pueden estar localizadas en el centro o en otra parte de la fibra muscular, en agrupaciones compactas, pudiendo ser zonas únicas o múltiples que han sido llamadas zonas de focos centrales lo cual dio origen al nombre de la entidad. Histoquímicamente los focos centrales carecen o están desprovistos de enzimas oxidativas y de fosforilasa. Con el microscopio electrónico se ha confirmado la ausencia de mitocondrias y retículo endoplásmico.

Estudios recientes han subdividido estos focos en estructurados y no estructurados. En los primeros se conserva el patrón estriado normal del músculo y la actividad del trifosfato de adenosina. En los otros, se pierden esos caracteres. Las fibras tipo I se afectan en forma selectiva.

El pronóstico es variable y en general es una enfermedad estacionaria sin desconocer que se han presentado casos progresivos y otros en remisión. No se ha visto relación directa entre la gravedad de la enfermedad y el número de focos centrales^{5,16}.

- Enfermedad de los minifocos o multifocos. Esta enfermedad fue descrita por Engel y cols. en 1971. Consiste en debilidad proximal y distal no progresiva del tronco y las extremidades, con retraso en el desarrollo motor.

La electromiografía muestra cambios miopáticos marginales. En la biopsia muscular se detectan cambios con pequeñas áreas de disminución focal de la actividad enzimática en las mitocondrias y cambios degenerativos miofibrilares¹⁶.

- Miopatía nemalínica (del griego nema, hebra) Fue descrita por Shy y cols. y Cohen y cols. en 1.963. Se hereda en forma dominante con expresividad variable y afecta con predilección al sexo femenino. Algunos de los casos descritos se presentan con miopatía no progresiva; sin embargo, hay otros en donde las manifestaciones clínicas son intensas con atrofia muscular importante que se parece a los casos de enfermedad de Krabbe. Es rara al nacer, pero se puede presentar desde el periodo neonatal (75% de los pacientes) con manifestaciones como cianosis, hipotonía, disminución del llanto, succión débil por compromiso del facial y puede haber reducción del tamaño muscular.

La presentación a partir del primer año se caracteriza por hipotonía, hipotrofia, debilidad muscular, pie plano valgo, facies longilínea, boca abierta, paladar ojival, mala mordida, sialorrea y los reflejos osteotén-dinosos pueden estar abolidos o disminuidos. Se puede llegar a presentar dismorfismo esquelético con cifoescoliosis, torax en quilla y pie cavo.

Para el diagnóstico las enzimas séricas suelen ser normales. En la EMG se suelen encontrar alteraciones miopáticas. El estudio de biopsia revela corpúsculos baciliformes o nemalínicos que pueden ser identificados con coloraciones especiales (tricromo de Gómori o hematoxilina ácido fosfotúngstico) o con microscopía con contraste de fases.

Estos corpúsculos corresponden a depósito anormal de material en la banda Z que probablemente corresponde a tropomiosina debido a que no se detecta histoquímicamente triptofano, lo cual correspondería a una anomalía en la proteína muscular. Hay que tener presente que estos corpúsculos se pueden encontrar en la miopatía de comienzo tardío, miopatía vacuolar del LES y dermatomiositis tratada con cloroquina^{5,16}.

- Miopatía miotubular. Fue descrita desde 1966 por Spiro y col. Se trata de otra miopatía congénita que puede presentarse en el lactante hipotónico con retraso en el desarrollo psicomotor o con debilidad muscular relativamente no progresiva⁵.

Se puede heredar en algunos casos en forma autosómica recesiva o dominante de expresión variable ligada a X¹⁶. El cuadro clínico muestra características diferentes según la edad del paciente: en el recién nacido se caracteriza por llanto difícil y débil, respiración dificultosa, cianosis, apnea, retardo del desarrollo motor marcado (no caminan), disminución de fuerza muscular y ausencia de sostén cefálico.

En el lactante y en el preescolar se observa marcha miopática, dificultad para correr, saltar y levantar los pies. La debilidad muscular es lentamente progresiva en los músculos esqueléticos y puede llevar a ptosis, oftalmoplejia externa y debilidad facial (facies larga y delgada) con compromiso de los músculos oculares extrínsecos, arreflexia generalizada (50%) y alteraciones funcionales en la columna vertebral. La severidad de la arreflexia no es directamente proporcional al compromiso general del paciente. El curso clínico es muy variable; puede ser

benigno, no progresivo; en algunos casos puede empeorar llevando a falla respiratoria o con deterioro agudo hasta llegar al paro cardíaco⁵.

El diagnóstico se orienta con la EMG que puede mostrar alteración miopática. Las enzimas séricas son normales. La confirmación del diagnóstico se hace con la biopsia, con núcleos centrales, hipotrofia de células musculares tipo I y en estas fibras se encuentran miofibrillas dispuestas en la periferia, rodeando una zona granular que contiene núcleos vesiculares prominentes, además zonas desprovistas de miofibrillas en la parte central de la fibra. Los hallazgos descritos anteriormente tienen las características de los miotúbulos vistos en el músculo fetal en desarrollo, siendo este el origen del nombre que lleva esta entidad^{5,8}. Las fibras patológicas proceden probablemente de una interrupción del desarrollo del músculo en las células¹⁶.

- Miopatía mitocondrial. Bajo este nombre se engloban una serie de síndromes que tienen anomalías del metabolismo de las mitocondrias (fosforilación oxidativa). Los cambios mitocondriales pueden ser en tamaño, forma y número, con formas gigantes y deformes.

Dentro de las manifestaciones clínicas en algunos casos se presentan miopatía distal, poliomiocitis, oftalmoplejia, debilidad de la cintura escapular y pélvica, demencia. Se ha reconocido este síndrome en casos de cardiomiopatías y algunas lipodosis¹⁶. Miopatías con anomalías de otros organelos subcelulares. Los casos observados son extraordinariamente raros y aún queda la duda acerca de si son adquiridos o congénitos. La biopsia muscular revela pequeñas inclusiones que contienen RNA y glucógeno; se desconoce el origen de estas partículas¹⁶.

- Miopatías congénitas no específicas. La debilidad muscular que presentan estos pacientes hace suponer que es de origen congénito. Con frecuencia son normales los datos en la biopsia muscular, las enzimas séricas o la electromiografía. Otros observadores refieren algunos cambios inespecíficos en miofibrillas. La mayoría de estos casos tienen datos mínimos de miopatía por lo que su pronóstico es bueno¹⁶.

Desproporción congénita de los tipos de fibras. Este tipo de síndrome se puede adquirir bajo dos formas genéticas: autosómico recesivo o autosómico dominante. Las manifestaciones clínicas se pueden

presentar después del primero o segundo año de vida, confundiendo algunos de los casos con enfermedad de Werdnig-Hoffman o con distrofia miotónica congénita, con la cual puede haber sobreposición de datos clínicos.

Los pacientes tienen deformaciones por contracturas de los músculos, de preferencia en manos y pies o también del músculo esternocleidomastoideo. El defecto consiste en que las fibras musculares tipo I son menores que las de tipo II, aunque normalmente el tamaño de las dos fibras es igual; el mecanismo de esta desproporción aún se desconoce⁷⁶.

- Miopatía miscelánea. Este grupo corresponde a un diagnóstico de exclusión de los estudios miopáticos en un paciente hipotónico (o miopático). Generalmente se presentan como cuadro de hipotonía generalizada asociada a debilidad muscular que puede ser claramente difusa o predominantemente proximal.

Probablemente tenga un patrón de herencia autosómico recesivo. Algunos tienen alteración cognitiva⁵.

• Metabólicas

Dentro de este grupo se han relacionado las enfermedades por almacenamiento de glucógeno como causales de hipotonía. Son un grupo de trastornos genéticos que afectan las vías de almacenamiento de los carbohidratos como el glucógeno y su utilización para mantener los niveles de glucosa en la sangre y proporcionar energía.

En algunas de estas entidades se encuentra acúmulo excesivo de glucógeno en los tejidos que puede ser de estructura normal o anormal como consecuencia de una deficiencia enzimática específica^{5,10,10}.

Desde 1957 se viene utilizando la clasificación numérica de Cori⁸, que permite diferenciar algunas de las glucogenosis que afectan el músculo esquelético y otros tejidos, que llevan finalmente a compromiso del tono muscular.

- Glucogenosis tipo IIa (enfermedad de Pompe, glucogenosis cardíaca, glucogenosis generalizada). Es una enfermedad por almacenamiento lisosómico. Es la forma más grave de las glucogenosis y generalmente es fatal en el lactante. Se puede presentar desde el nacimiento (forma infantil), durante el primer semestre de vida o un poco más tarde (forma juvenil).

El cuadro clínico en la forma infantil muestra hipotonía profunda, debilidad en la musculatura estriada debido a la alteración de las células del asta anterior, por lo que debe hacerse diagnóstico diferencial con la enfermedad de Werdnig-Hoffmann, agrandamiento cardíaco, macroglosia y grados variables de hepatomegalia, compresión bronquial por la cardiomegalia y neumonías a repetición.

- En la Glucogenosis tipo IIb (forma juvenil), pueden presentarse trastornos de la marcha, pero no hay alteración de la musculatura cardíaca^{10,16}. La forma adulta se asemeja en su presentación a la forma juvenil. La muerte se produce por parálisis de la musculatura respiratoria o por lesión cardíaca.

El diagnóstico se hace específicamente con estudio enzimático en biopsia de músculo, hígado o sistema nervioso central, demostrando la deficiencia de maltasa ácida (alfa-1,4-glucosidasa), que se supone es una enzima lisosómica. También se puede hacer estudio en cultivo de fibroblastos cutáneos o en leucocitos de sangre periférica. En la biopsia muscular se encuentra vacuolización de fibras musculares con excesivo depósito de glucógeno y lisosomas anormales. El diagnóstico prenatal es bastante confiable con el análisis de células de líquido amniótico no cultivadas, donde se demuestra alteración lisosomal o con cultivo de las células y haciendo análisis enzimático. Se debe tener cuidado debido a que el líquido amniótico muestra actividad de la alfa-glucosidasa ácida y puede haber confusión en la interpretación. Hay respuesta normal sanguínea al glucagón y las concentraciones de glicemia son normales^{5,10,16,10}. Se hereda de forma autosómica recesiva⁵.

- Glucogenosis tipo III (dextrinosis límite, enfermedad de Forbes, Glucogenosis del desramificador, enfermedad de Cori). Esta enfermedad se caracteriza por el depósito de glucógeno anormal de predominio en el hígado y luego en el músculo.

El cuadro clínico se caracteriza por hipotonía que puede ser moderada o leve; se encuentra hepatomegalia similar a la enfermedad de Pompe. La alteración muscular no es sintomática aún cuando comprometa el miocardio y se puede encontrar cardiomegalia moderada. La debilidad muscular es menos acentuada que en la glucogenosis tipo II generalmente con distribución proximal no progresiva. Puede haber hipoglicemia y rara vez da manifestaciones clínicas. La esfera mental suele estar respetada.

Para el diagnóstico se determinan las concentraciones séricas de ácido úrico, lactato, cuerpos cetónicos y lípidos que son normales. Si se administra glucagón

dos horas después de una comida, la glicemia en la glucogenosis tipo III aumenta, lo que no ocurre en la tipo I. La enfermedad se confirma mediante el estudio histoquímico y bioquímico del tejido muscular, demostrando la deficiencia de dos enzimas: la enzima desramificante amilo, 1,6-glucosidasa y la enzima oligo 1,4-1,4 glucan transferasa. La deficiencia de estas enzimas puede ser igual o estar una más afectada que la otra; ambas actividades enzimáticas pueden estar conservadas en el músculo y ser anormales en el hígado. Se encuentra aumento en la concentración de glucógeno y falta de actividad desramificante en todos los tejidos.

El ayuno induce la degradación del glucógeno a cuatro unidades del punto de ramificación; al glucógeno con cadenas externas tan cortas se le llama dextrina límite de donde sale el otro nombre de la enfermedad.

En el estudio de la microscopía de luz del hígado se puede encontrar formación de tabiques fibrosos, glucogenosis nuclear más extensa y un pequeño número de gotitas de grasa intracelular. Se hereda de forma autosómica recesiva^{5,10,16,19}.

- Glucogenosis tipo IV (Amilopectinosis, deficiencia de la actividad «ramificadora», enfermedad de Andersen). Se caracteriza por el depósito de un glucógeno semejante a la amilopectina, que es anormal, en el hígado, bazo y otros órganos. Se han descrito pocos casos, algunos de ellos asociados a hipotonía.

El cuadro clínico se caracteriza por hepato-esplenomegalia, ascitis secundaria al compromiso hepático, cirrosis hepática temprana progresiva con falla hepática fatal. En fases tempranas la esfera mental no está comprometida, más adelante se presenta encefalopatía hepática secundaria.

El estudio de química sanguínea ayuda poco para el diagnóstico. En la biopsia hepática se encuentra aumentado el depósito de glucógeno alterado. El estudio enzimático evidencia deficiencia de la enzima ramificante alfa-1,4-glucan; alfa-1,4-glucan 6-glucosil transferasa^{5,10,16,19}.

• DISTROFIAS MUSCULARES

En este grupo de enfermedades quedan comprendidas las que tienen degeneración progresiva del músculo esquelético sin alteración del sistema nervioso central o nervios periféricos. La primera descripción clínica probable fue la de Charles Bell en 1830, de Duchenne, Gowers, y Londonzy y Dejérine.

Erb ideó el término «distrofia muscular progresiva»¹⁶. Se han realizado varios intentos para llevar a cabo una mejor clasificación y así Walton y Natrass, en 1954, realizaron una, que posteriormente fue modificada por el grupo de investigación de enfermedades neuromusculares.

• DISTROFIA MUSCULAR TIPO DUCHENNE

Es la más frecuente entre el grupo de distrofias. El cuadro clínico fue descrito desde 1868, cuando Duchenne observó un trastorno distrófico muscular, con pseudo-hipertrofia de las pantorrillas. En Estados Unidos se ha calculado que la frecuencia es de 13/33:100000 nacidos vivos.

Clásicamente se presentan manifestaciones clínicas luego del inicio de la marcha; sin embargo, se encuentra hipotonía desde los primeros meses de vida, además retardo en el desarrollo psicomotor. Generalmente se presenta antes de los cuatro años de edad y es raro después de los siete años. Hay preferencia por los músculos proximales, siendo más evidente en miembros inferiores. Es una enfermedad progresiva que clínicamente se manifiesta en forma insidiosa, sin dar manifestaciones hasta después que el niño inicia la marcha. Dubowitz señala que en 65 casos estudiados, la aparición de los primeros síntomas en el 72% fue antes de los cuatro años de edad.

La alteración muscular es simétrica, primero de los músculos de la cintura pélvica y más adelante de la cintura escapular y en los músculos paraespinales inferiores con hiperlordosis lumbar por debilidad de los músculos de la cadera con aumento del polígono de sustentación. Este es el dato más relevante, caracterizado por dificultad para dar el paso, dando la apariencia de «marcha de pato»; hay también debilidad de los músculos dorsiflexores del pie lo cual aparenta limitación para subir y bajar escaleras, saltar y trepar obstáculos. Se observa además agrandamiento o «seudohipertrofia» de las pantorrillas. Todo lo anterior da origen al denominado signo de Gowers, que consiste en una secuencia de posturas que realiza el niño al tratar de ponerse de pie, con extensión de piernas y brazos apoyándolos en el suelo y posteriormente colocando las manos sobre las rodillas y muslos para lograr incorporarse. A medida que pasa el tiempo aumentan las limitaciones y la atrofia hasta llegar a un punto en que no pueden dominar el tronco y se hace imposible la bipedestación. Todo esto lleva a disminución de la capacidad funcional, atrofia muscular y limitación a una silla de ruedas en edad temprana (8-12 años) e incluso puede llegar a comprometer el músculo cardíaco cuyas

manifestaciones más frecuentes son taquicardia sinusal, trastornos de la conducción especialmente de la rama derecha. Puede haber también alteraciones de la esfera mental.

En la musculatura facial se comprometen especialmente los músculos maseteros y rara vez los músculos oculares o de la deglución. Los músculos atrofícos son flácidos y los reflejos de miembros superiores y rotulianos están ausentes. La enfermedad nunca se asocia a trastornos sensitivos o a compromiso de esfínteres.

La evolución es rápida y lleva a estos niños a incapacidad para caminar, con múltiples deformidades en forma temprana, como contractura de los flexores de la cadera y los gastrocnemios, con tendencia al pie equino-varo. Los pacientes pueden fallecer entre la pubertad y la tercera década de la vida por problemas respiratorios.

Algunas de las enzimas musculares se encuentran alteradas, debido a la destrucción de la masa muscular. Entre ellas las transaminasas, aldolasa, deshidrogenasa y creatin-fosfoquinasa (CPK); esta última es la más sensible, con aparición en los primeros estadios de la enfermedad con valores muy por arriba de lo normal. Sin embargo no muestran la gravedad de la entidad por lo que es necesaria su correlación con los datos clínicos. En las etapas finales estos valores regresan a límites normales debido a la pérdida de tejido muscular.

En la electromiografía no hay datos patognomónicos, pero sí característicos y en un principio puede aparecer como normal. Los potenciales son polifásicos, de corta duración, con disminución de la amplitud y con un trazado de patrón miopático (ausencia habitual de una actividad en reposo, disminución de la amplitud y de la duración de las unidades motoras y presencia fácil de un trazado interferencial incluso con un esfuerzo moderado o bajo).

En la biopsia muscular los cambios observados dependen del grado de lesión muscular. Con la microscopía de luz se aprecian en los estadios iniciales cambios mínimos, con disminución del tamaño de las fibras y degeneración o regeneración con posterior atrofia de todas las fibras. Esto se lleva a cabo en una forma irregular y no siguiendo fascículos; junto a estas fibras se encuentran otras que son hipertróficas, de aspecto redondeado y con núcleos centrales. En la histoquímica predominan las fibras tipo I. En etapas finales estos cambios se acentúan con proliferación de tejido adiposo y conectivo.

Con la microscopía electrónica se encuentran defectos estructurales de la membrana plasmática que hacen pensar en una membrana ineficaz, con cambios inespecíficos de degeneración de las fibras musculares que no se correlacionan con el cuadro clínico.

Recientemente se ha encontrado depleción de purinas en el músculo, esenciales para diversas actividades del metabolismo celular.

El patrón de herencia es recesivo y ligado al cromosoma X.

Desde el punto de vista de consejería genética, ante un embarazo de una mujer portadora de la enfermedad, se puede determinar el sexo del feto y si es varón se debe hacer estudio enzimático; si sale alterado se debe advertir a los padres la posibilidad de que el niño nazca con la enfermedad.

El tratamiento deberá consistir en preservar la marcha hasta donde sea posible, así como evitar las deformidades que se presentan, como pie equino y contractura de las caderas que mejoran con terapia de rehabilitación. Desde el punto de vista quirúrgico, se han utilizado tenotomías con aplicación posterior de férulas en los sitios afectados para evitar las contracturas. No existe un tratamiento específico.

El pronóstico es malo por la naturaleza progresiva de la enfermedad y generalmente los pacientes fallecen antes de los veinte años por complicaciones asociadas a procesos infecciosos pulmonares^{2,5,8,16}.

• Distrofia Muscular Tipo Becker.

Becker consideró esta variedad como una forma distinta y propuso dividir la distrofia muscular ligada al cromosoma X en una forma benigna o tipo Becker y otra grave o tipo Duchenne. Sin embargo, recientemente se ha considerado que estas son formas distintas. Se han observado formas aún más leves que las estudiadas por Becker.

La teoría de que la distrofia muscular ligada al cromosoma X debería reclasificarse está apoyada por:

- Similitud de los síntomas en hermanos afectados.
- Ausencia de familias en las que están representadas ambos tipos.
- Estudios genéticos.

Sin embargo, estos datos no son concluyentes, ya que algunos autores han encontrado familias en las que sí concuerdan las formas benigna y grave del padecimiento, aunque son la excepción. McKusick ha referido otras patologías ligadas al cromosoma X, como la hemofilia y la cromotopsia, que presentan más de una forma clínica. No se ha podido demostrar si las dos formas se deben a distintos alelos mutantes en el mismo locus genético o si se debe a la afección de dos locos diferentes.

El cuadro clínico es semejante al de la distrofia tipo Duchenne, pero de menor gravedad. La aparición de la sintomatología tiene una forma de presentación más tardía, algunos casos pueden manifestarse en forma temprana y el curso de la enfermedad es más benigno.

El criterio clínico utilizado en relación con la determinación de la marcha sigue aplicándose, por eso se dice que el niño con la enfermedad de Duchenne deja de caminar antes de los 12 años de edad, lo que no ocurre en la distrofia de Becker donde los pacientes rebasan esta edad. La actividad intelectual no se encuentra afectada en esta última enfermedad.

En cuanto a los datos de laboratorio, la electromiografía y la biopsia muscular, no difieren tanto de la primera enfermedad descrita y quizás esta última con mayor grado de regeneración. En estudios recientes se ha utilizado fosforilación de proteínas eritrocíticas para detección del cuadro clínico¹⁸.

Existe en los Estados Unidos la Corporación Genica Pharmaceutica, que se ha dedicado al estudio desde el punto de vista paraclínico, de las dos últimas entidades mencionadas. Allí se dispone de los tests de diagnóstico para la distrofia muscular que se han categorizado en dos grupos:

- (1.) El examen de Distrofina (Western blot e inmunofluorescencia)
- (2.) El estudio del gen (PCR). GENICA ofrece el Test de Delección del DNA para análisis pre y posnatal. Este test es altamente específico para detectar el defecto genético en las distrofias musculares Duchenne/Becker. Se utiliza para ver directamente el gen responsable de la producción de la distrofina.

Cuando se usa en forma conjunta con el test de distrofina se logra un diagnóstico específico y una adecuada consejería genética a las pacientes con distrofia muscu-

lar tipo Duchenne/Becker y a sus familias con un alto grado de precisión que no estaba disponible antes. Genica es la única entidad que realiza en forma comercial este tipo de pruebas.

Todos los pacientes con anomalías de la distrofina se separan en dos grupos, los que carecen de la distrofina y aquellos que tienen niveles de distrofina detectables. La concentración de distrofina está ausente o severamente disminuida en las células musculares de los pacientes con distrofia muscular tipo Duchenne y está presente en forma o cantidad anormal en pacientes con distrofia muscular tipo Becker. En pacientes que no padecen miopatías, la calidad y la cantidad de la distrofina es normal y es un valor predictor de la severidad de la enfermedad²⁰.

• Distrofia Muscular de las Cinturas

Bajo este término se designan una serie de problemas musculares que no encajan en otras variedades de las distrofias musculares características. El trastorno afecta los músculos proximales en los miembros.

Clásicamente ha quedado dividida en dos tipos: el pelvifemoral con afección de la cintura pélvica y el escapulohumeral con afección de la cintura escapular. Sin embargo, se ha preferido utilizar el término distrofia de la cintura de la extremidad para los casos de afección predominante de la cintura pélvica y el término de distrofia escapulohumeral para aquellos en quienes predomine la alteración en la cintura escapular.

La distrofia clásica de la cintura de la extremidad se caracteriza por tener un inicio entre la segunda y la tercera décadas de la vida y en ocasiones entre la primera y sexta décadas, aparición esporádica o bien autosómica recesiva, con expresión en ambos sexos, evolución variable, por lo general con incapacidad a los 20 años del comienzo del cuadro.

Las concentraciones de creatin-fosfoquinasa se encuentran elevadas, pero no como en los casos de distrofia muscular ligada al cromosoma X. Debe notarse que los informes sobre valores muy elevados de creatin-fosfoquinasa aparecen en hombres afectados por este padecimiento¹⁶.

• Distrofia Escapulohumeral

Su forma de herencia es autosómica recesiva. Este tipo de distrofia no es de presentación común y puede confundirse con la distrofia fascioescapulohumeral u otros trastornos musculares. La debilidad se encuen-

tra exclusivamente en la región escapulohumeral sin afección de la cara.

Los estudios de laboratorio, como la creatin-fosfokinasa son normales así como la electromiografía. Igualmente, los cambios mostrados en la biopsia muscular son insignificantes en comparación con otro tipo de distrofias^{4,16}.

• DISTROFIA FACIOESCAPULOHUMERAL

Duchenne fue el primero en describir estos casos; sin embargo, Landowzy y Déjerine hicieron observaciones más detalladas de sus pacientes y la llamaron «miopatía atrófica progresiva tipo fascioescapulohumeral». Se hereda en forma dominante. Se presenta por lo regular en adolescentes o en adultos.

Clinicamente se aprecia la alteración de los músculos de la cintura o el orbicular de los labios; las alteraciones faciales pueden preceder a las escapulohumerales. Como datos clínicos más sobresalientes, el paciente presenta sonrisa horizontal y escápula alada, con lesión del pectoral mayor y del trapecio en su posición esternal y de los músculos dorsiflexores de la muñeca y los dedos.

Kazakov y cols. han detectado dos tipos distintos de distrofia facioescapulohumeral: el primer tipo se denomina en salto o facioescapuloperoneal y abarca músculos faciales, escapulares y peroneos, respetando relativamente los músculos de la cintura. En el segundo tipo, también llamado sin salto o facioescapular de la extremidad, hay desgaste de los músculos faciales escapulares y de los músculos de las extremidades.

No hay alteraciones cognitivas ni del área cardíaca. Los cambios en la biopsia muscular son muy insignificantes; hay algunas fibras musculares atróficas y otras hipertróficas sin correlacionar con la clínica los datos obtenidos por biopsia¹⁶.

• DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA.

Este término se ha usado para distinguir un grupo de pacientes que cursan con debilidad muscular e hipotonía, con cambios histológicos semejantes a las distrofias musculares. Se considera que es una distrofia progresiva que se hace presente desde el nacimiento o desde los primeros meses de vida, cuya presentación ha sido reportada en pocos casos, con un patrón hereditario.

Las manifestaciones clínicas incluyen hipotonía y flacidez en algunos pacientes con contracturas articulares las cuales tienden a ser progresivas, además de

causar retraso mental. Se presenta con una distribución difusa, de curso progresivo, aunque se han descrito algunos no progresivos y de carácter fatal en un lapso de seis meses, anormalidades en el sistema nervioso central con compromiso de pares craneales y en algunos reportes de la literatura japonesa se registran retardo mental severo, crisis convulsivas y otras anormalidades severas. Algunos casos cursan con artrogriposis.

Desde el punto de vista de laboratorio clínico, la concentración de creatin-fosfokinasa puede estar moderadamente elevada. La electromiografía muestra un patrón miopático. La biopsia muscular, revela cambios distróficos «típicos», con reemplazo del tejido muscular por tejido graso y conectivo.

Para algunos autores esta patología no presenta características específicas para su clasificación y se podrían considerar dentro de un grupo de miopatías congénitas en espera de clasificación como la de Fukuyama y la atónica esclerótica⁵.

Algunos autores incluyen dentro de este mismo grupo a la miopatía distal. Welander fue quien más estudió este tipo de pacientes, que tienen herencia autosómica dominante. La enfermedad tiene inicio tardío (40 a 60 años), aunque pueden aparecer en la infancia.

Las manifestaciones clínicas muestran lesión de los músculos de la mano, los tibiales anteriores y gastrocnemios^{4,5,8,16,19,21}.

Miopatía Ocular: Kiloh y Nevin en 1951 introdujeron el término «miopatía ocular» para pacientes que presentaban debilidad y atrofia de la musculatura extrínseca de los ojos, produciendo ptosis y limitación de los movimientos oculares.

La ptosis puede preceder a la oftalmoplejia y en algunos casos la afección se extiende al cuello, cintura escapular y rara vez puede atacar la cintura pélvica. Cuando la miopatía se presenta con estas características se denomina miopatía ocular descendente.

Se hereda en forma autosómica dominante. Los datos obtenidos, tanto en la electromiografía como en la biopsia muscular, son difíciles de interpretar y no muestran datos característicos^{4,16,21}.

Miopatía tipo Oculofaríngea. Anteriormente se incluía al grupo de pacientes con miopatía ocular y distrofia en la categoría de miopatía ocular; sin embargo, ha quedado en desuso a raíz de los informes de Victor y cols.

hechos en 1962. El padecimiento tiene inicio tardío, aproximadamente a los 40 años y se hereda en forma autosómica dominante.

El cuadro clínico se caracteriza por ptosis, seguida de disfagia de gravedad variable, que en ocasiones requiere cirugía faríngea; también se pueden afectar los músculos lisos. Russe y cols. observaron aumento de las inmunoglobulinas IgG e IgA, lo cual puede sugerir relación con la miopatía atrofica en la cual está acelerado el catabolismo de estas inmunoglobulinas. La biopsia muscular muestra vacuolización de las fibras musculares, semejante a la hallada en el síndrome oculocraneosomático^{4,16}.

SÍNDROMES MIOTÓNICOS

Se ha dado el término «padecimiento miotónico» al que se caracteriza por una reducción de la capacidad de relajación de las fibras musculares esqueléticas tras su concentración voluntaria o inducida y que se acompaña de descargas repetitivas de la membrana muscular celular.

Distrofia Miotónica (Miotonía Atrófica o enfermedad de Steinert). El término distrofia miotónica se debe a Rohrer, quien lo introdujo en 1916. Sin embargo, Rossalino indica que es preferible llamarla miotonía atrófica, ya que no hay datos de distrofia muscular en esta enfermedad sino de atrofia, tal y como lo señaló Engel en 1971.

Se hereda en forma autosómica dominante. Los síntomas se presentan entre los 15 y los 40 años o en la primera infancia. Clínicamente se caracteriza por miotonía con déficit muscular, cataratas, cardiomiopatía, atrofia gonadal con infertilidad, así como retraso psicomotor, demencia, paladar ojival; también diplejía facial y disfagia; los reflejos osteotendinosos se conservan a pesar de la hipotonía importante.

Se ha sugerido que hay déficit auditivo para los tonos agudos. Las formas juveniles del padecimiento se pueden descubrir por problemas ortopédicos, como escoliosis, pie equinovaro, etc. En las formas congénitas los pacientes pueden tener dificultad respiratoria con imposibilidad para la succión, así como para mantener los ojos cerrados en forma completa. Los antecedentes hereditarios revelan que las madres de estos niños tienen el padecimiento en forma asintomática, con el curso clínico hacia la hipotonía. Las enzimas musculares, por lo regular, se mantienen normales y se ha encontrado hipermetabolismo de la IgG.

En las formas adultas del padecimiento, la electromiografía revela datos de actividad muscular espontánea con decremento gradual. En la forma congénita, los datos obtenidos son deficientes y se presentan alrededor de los tres años de edad.

La biopsia muscular muestra alteración en el tamaño de la fibra muscular; con anillos fibrosos, degeneración de sarcoplasma y proliferación de tejido conectivo. Actualmente la miotonía atrófica puede diagnosticarse en forma prenatal. Se sabe que los loci de este padecimiento y del grupo sanguíneo están íntimamente ligados. (2,4,16)

• MIOTONÍA CONGÉNITA (ENFERMEDAD DE THOMSEN)

Este padecimiento fue descrito en 1876 por Thomsen, físico danés que padecía la enfermedad al igual que su familia. La primera descripción del cuadro le corresponde a Bell. Se transmite en forma autosómica dominante; sin embargo, Becker describió una variedad de miotonía congénita heredada en forma autosómica recesiva.

Desde el punto de vista clínico, se inicia en cualquier edad, al comienzo de la vida y rara vez en la segunda década. Los descubrimientos clínicos de miotonía son más importantes que los de la miotonía atrófica; la distribución es más difusa, con rigidez muscular generalizada que aumenta con el frío; los movimientos bruscos acentúan la rigidez. Otro dato común de este padecimiento es la hipertrofia generalizada; los individuos tienen aspecto «hercúleo». Los casos descritos por Becker muestran predominio en las piernas, brazos y cara, debilidad y atrofia de los músculos distales.

Las enzimas musculares en este caso no están elevadas. Sin embargo, hay una diferencia en el contenido de lípidos del músculo en las dos formas. La electromiografía muestra una respuesta creciente de los potenciales musculares evocados al practicar estímulos sostenidos sobre el músculo.

La biopsia muscular prácticamente es normal y en algunos casos hay hipertrofia de fibras musculares. Para algunos no hay distinción entre la miotonía atrófica y la congénita y describen formas de transición^{2,4,16}.

• PARAMIOTONÍA CONGÉNITA (ENFERMEDAD DE EULENBURG)

Descrita en 1886 por Eulenburg en el este de Alemania; el cuadro muestra agravamiento con el frío, por lo

que se piensa que es una exacerbación de la miotonía congénita.

En forma característica están más afectados los músculos de la cara y las manos y responden de manera favorable al calor; hay hipertrofia de la musculatura en general. Se observan casos superpuestos de paramiotonía congénita y miotonía congénita.

Algunas otras formas raras de miotonía son: la miotonía condrodistrófica, que se caracteriza por talla baja, deformidades esqueléticas y blefarospasmo y la miotonía con aumento de la transpiración y desgaste muscular^{2,4,10}.

POLIMIOSITIS

Enfermedad de etiología desconocida que afecta de manera primaria al músculo esquelético. Es una alteración muscular inflamatoria crónica en la cual no se identifica ningún microorganismo causal pero su frecuente asociación con enfermedades del colágeno y con diferentes tipos de carcinoma hace suponer que la reacción inflamatoria sea de naturaleza autoinmune. Se estima una incidencia de un caso nuevo cada año por 280 personas. Es dos veces más frecuente en mujeres que en hombres.

Se han propuesto varias clasificaciones, una de ellas es la siguiente:

- Polimiositis
- Dermatomiositis (polimiositis con alteración de la piel)
- Polimiositis relacionada con neoplasias malignas
- Polimiositis de la infancia
- Polimiositis asociada a otros procesos reumatológicos⁶.

El cuadro clínico se caracteriza por debilidad que afecta a los músculos estriados voluntarios y con mayor frecuencia los músculos proximales. Se nota alteración en la cintura escapular y el hombro, con frecuencia se afectan los músculos flexores del cuello y en casos graves compromete la musculatura distal. De los músculos inervados por pares craneanos, únicamente se afectan los músculos faríngeos, aunque en ocasiones se afectan los músculos respiratorios.

Las formas agudas son más comunes en los niños. Comienza con malestar general, fiebre y mialgias que llevan a la debilidad descrita anteriormente.

La enfermedad suele progresar de manera gradual en periodos de semanas a meses, la evolución fulminante es poco frecuente mostrando miólisis aguda con mioglobinuria, debilidad generalizada grave e insuficiencia respiratoria.

En la polimiositis de la infancia el 90% de los pacientes tienen alteración de la piel (erupción eritematosa, con o sin la presencia de escamas y atrofia). Se presenta en la cara, cuello, parte superior del pecho y sobre las superficies extensoras de las articulaciones como las de manos y codos. Puede aparecer edema periorbitario y también encontrarse eritema heliótopo.

Existe una elevada incidencia de vasculitis que afecta de manera especial el aparato gastrointestinal que ocasiona una absorción deficiente de la prednisona administrada por vía oral. Se presenta calcinosis en una tercera parte de todos los pacientes juveniles y puede encontrarse entre las manifestaciones más debilitantes.

Ayudas diagnósticas:

- Enzimas musculares: la necrosis muscular se manifiesta por la liberación de enzimas intracelulares, su seguimiento ayuda a valorar la evolución de la enfermedad y la eficacia del tratamiento. El indicador más específico es la creatincinasa porque es específica del músculo y el tejido nervioso. Hay dos isoenzimas, la CK-MM y la CK-MB; la primera solo se encuentra en el músculo esquelético y la segunda está presente tanto en el músculo cardíaco como en el músculo esquelético, pero principalmente en el primero.
- Electromiografía: generalmente se encuentran potenciales de unidad motora polifásicos y de baja amplitud, hallazgo que se correlaciona con la distribución irregular de la degeneración muscular que se encuentra en el examen histopatológico.
- Biopsia: las características histológicas de la poliomiositis varían en cada paciente; es característica la degeneración de las fibras y la pérdida de las estriaciones, cambios hialinos y granulares, núcleos picnóticos y fragmentación celular. Con frecuencia estos cambios son irregulares y las fibras necróticas pueden estar diseminadas entre fibras normales.

El diagnóstico se hace con base en cuatro criterios: clínico, biopsia muscular, CK-MM y cambios electromiográficos.

En cuanto a la patogenia se han hecho estudios preliminares que muestran aumento en la frecuencia de anticuerpos contra el virus coxsackie B en niños con polimiositis, pero esto no está bien definido. Son frecuentes las reacciones de autoinmunidad, pero su participación en la patogenia de este síndrome no es clara.

Respecto al tratamiento se acepta que los corticoides son los fármacos de elección, aunque nunca se ha realizado un estudio rigurosamente controlado. La mayoría de los pacientes mejoran con dosis altas de corticoides y otros lo hacen con dosis bajas y aún sin tratamiento. El 60-70% de los pacientes que no mejoran en forma adecuada con corticoide (prednisona) generalmente responden cuando se añade un agente citotóxico (netitrexate).

La polimiositis infantil suele tener buen pronóstico. En la actualidad la mortalidad general varía del 15-20% durante un período de cinco años. La mortalidad es alrededor del 10% en las formas no asociadas a neoplasias. Hay poca frecuencia de remisiones^{9,15}.

Enfermedades del tejido conectivo

SINDROME DE EHLERS-DANLOS

Síndrome que se caracteriza por hipotonía, alteraciones en la piel y en las articulaciones, con hiperextensibilidad y excesiva rugosidad en la piel, fragilidad y extensibilidad y mala cicatrización.

Se han descrito siete tipos:

- Tipo I: muy severo, es el caso clásico; se hereda con carácter autosómico dominante.
- Tipo II: de menor severidad, con igual patrón de herencia.
- Tipo III: de carácter benigno, con mayor compromiso articular que dérmico, sin deformidades importantes. El patrón de herencia es el mismo de los anteriores. Se puede encontrar un click mesodiastólico que se ha llamado síndrome de Barlow o de válvula mitral hipotónica.
- Tipo IV: es la forma más grave, se encuentra una piel muy fina, poco elástica, que deja ver las venas subcutáneas; el colágeno de la dermis es muy escaso, puede haber protrusión de las fibras elásticas a través de la piel que se fisura fácilmente. A nivel articular la hiperextensibilidad no es marcada excepto a nivel interfalángico distal en las manos. Las complicaciones que se presentan en este tipo son debido a la ruptura espon-

tánea de las arterias de mediano calibre y ruptura de asas intestinales, aunque puede presentarse ruptura de grandes vasos.

- Tipo V: con igual compromiso que el tipo II pero con patrón de herencia recesivo ligado al cromosoma X.
- Tipo VI: se presenta hiperextensibilidad articular, finura de la piel, escoliosis severa y fragilidad ocular manifestada por ruptura de esclerótica, cómea y aún desprendimiento de retina con traumas menores. En este tipo se demuestra defecto de la enzima lisil hidroxilasa llevando a déficit de hidroxilisina que es importante en la unión del colágeno. Tiene un patrón de herencia autosómico recesivo.
- Tipo VII: este grupo de pacientes nacen con luxación de cadera y subluxación de otras articulaciones. La piel es suave y aterciopelada y muy flexible. Se puede confundir con artrogriposis múltiple congénita. El patrón de herencia es autosómico recesivo. El trastorno bioquímico identificado es un defecto en la procolágeno proteasa o peptidasa.

El tratamiento para esta enfermedad es sintomático con resultados favorables en las lesiones articulares^{8,9}.

LAXITUD CONGÉNITA DE LOS LIGAMENTOS.

Esta enfermedad se ha descrito desde comienzos de siglo. Los reflejos miotáticos son normales, la fuerza está conservada, pero es muy llamativa la excesiva movilidad de las articulaciones (en cuatro articulaciones en el 7% de algunos estudios y de 3 articulaciones en el 3% de algunas otras observaciones), pueden presentar retraso en el desarrollo motor e hipotonía en el primer año de vida o manifestarse tardíamente, la esfera intelectual es normal.

Se ha descrito un patrón de herencia de tipo dominante^{7,8}.

SINDROME DE MARFÁN

Este síndrome fue descrito por Marfán en 1886, presenta una serie de características clínicas que ayudan a precisar el diagnóstico:

- Hipotonía.
- Gran longitud de extremidades, con dedos muy largos y delgados (aracnodactilia) alterándose notoriamente la relación envergadura/talla.

- Hipotrofia muscular con panículo adiposo escaso
- Alteraciones oculares, con probable desprendimiento retiniano, miopía, luxación de cristalino, flacidez del iris.
- Alteraciones cardíacas estructurales congénitas y vasculares en aorta, siendo el aneurisma disecante bastante frecuente y es causa de fallecimiento.
- Malformaciones pulmonares, renales y de tórax.
- Otras alteraciones como implantación baja de orejas, orejas grandes, paladar ojival.
- En los estudios de radiología se puede encontrar: elongación del primer metatarsiano, senos paranasales ensanchados, escafocefalia, tórax en quilla, tórax hundido, ensanchamiento del canal espinal, paladar ojival, dilatación aneurismática de la aorta, alargamiento de los huesos largos distales en extremidades.

En la actualidad existe la denominación "pacientes con fenotipo marfanoide" porque la presentación clínica no es completa. La anomalía subyacente consiste en un crecimiento longitudinal excesivo del cartilago de la lámina epifisaria (hipercondroplasia).

El tratamiento es sintomático, en caso de lesiones cardíacas y oftalmológicas se puede requerir cirugía. Las deformidades esqueléticas asociadas cuando interfieren con la actividad del niño ^{2,23} pueden requerir la intervención de ortopedia.

ENFERMEDADES SISTÉMICAS QUE CURSAN CON HIPOTONÍA

Cardiopatías congénitas

En algunas ocasiones se encuentra la hipotonía como un signo relacionado con otra enfermedad de base que curse en forma concomitante con una cardiopatía, como por ejemplo en el síndrome de Marfán, la trisomía 21 y la Glucogenosis Tipo II ⁵.

Trastornos nutricionales.

La hipotonía es un rasgo casi constante del raquitismo, al igual que en los niños con enfermedad celíaca. En ambos casos se ha visto que una vez corregido el problema de base se presenta también resolución del cuadro de hipotonía ⁵.

Enfermedades Endocrinológicas.

En algunas entidades con alteraciones a nivel endocrinológico, tales como el hipotiroidismo y el

síndrome de Cushing, se suele observar hipotonía asociada. Sin embargo el diagnóstico definitivo se hace por las características específicas de cada una de estas entidades ⁵. (Ver revista No.1)

Enfermedades del tejido óseo

ARTROGRIPOSIS CONGÉNITA MÚLTIPLE

Síndrome que consiste en la anquilosis fibrosa generalizada congénita de las articulaciones con múltiples malformaciones, usualmente simétrica, acompañada de hipotonía. Puede haber contracturas en flexión o en extensión. Se considera que se debe a una alteración del músculo o de la neurona motora inferior. La fibra muscular se desarrolla en forma muy rudimentaria y en su lugar se forman bandas fibrosas. Las deformidades articulares son secundarias a la falta de actividad motora activa intrauterina.

La rehabilitación debe comenzar en forma temprana, aunque el movimiento activo se dificulta por la falta de la fibra muscular. Están contraindicados los yesos para corregir las deformidades porque producen mayor rigidez. En ese caso se recomiendan férulas removibles combinadas con terapia física intensiva. El pronóstico a largo plazo es malo en lo que se refiere a la independencia física y laboral, aunque los niños tienen inteligencia normal.

OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA (FRAGILIDAD ÓSEA, OSTEOPSATIROISIS, RAQUITISMO CONGÉNITO, SÍNDROME DE LOS HUESOS DE CRISTAL, HUESOS FRÁGILES)

Este es un síndrome que se manifiesta por fracturas múltiples que incluso pueden hacerse presentes desde el nacimiento, con hipotonía, retraso en el desarrollo motor, escleras azules, laxitud articular, sordera y degeneración de la dentina.

Se ha venido describiendo desde tiempos remotos y con el paso de los años se han hecho clasificaciones diversas, de hasta cinco grupos. Se transmite por un gen autosómico dominante, el defecto subyacente es por alteración en la osificación intramembranosa perióstica y endóstica y posiblemente una excesiva osteoclastosis.

Se puede presentar desde formas leves con pocas lesiones y de supervivencia favorable, hasta formas muy letales como es la osteogénesis imperfecta de Vrolik que se presenta en la edad infantil y la osteoporosis idiopática de Lobstein, que es más benigna.

La osteogénesis imperfecta letal de Vrolik se caracteriza por fracturas in utero o al nacer, deformidades en las

extremidades, escleras azules (el color depende de lo delgada que sea la esclera que permita que se transluzca el color de la coroides, así como la deficiencia de fibras del colágeno o del incremento de mucopolisacáridos) e hipotonía marcada.

La osteogénesis imperfecta tardía de Ekman-Lobstein tiene características semejantes, hay evidente degeneración de la dentina, pero sus manifestaciones pueden verse entre los seis y los doce años o más tarde.

Con el paso de los años parece que los huesos se fortalecen, pero de todas maneras serán débiles y la piel puede ser delgada, además puede haber laxitud articular. Progresivamente se hace más evidente la otosclerosis con la consecuente sordera.

Hasta el momento no hay tratamiento específico para esta patología, lo cual hace que lo indicado sean las medidas preventivas como férulas, osteotomías segmentarias múltiples, fijación metálica intramedular^{2,23}.

Enfermedades agudas

Cualquier evento agudo puede manifestarse con hipotonía, siendo más evidente en los lactantes, especialmente en los procesos de tipo infeccioso (gastroenteritis, meningitis, encefalitis, infección respi-

ratoria, etc.), enfermedades renales (insuficiencia renal aguda), enfermedades neoplásicas (leucemias), hematológicas (síndromes anémicos), accidentes vasculares. El tono suele mejorar rápidamente a medida que la enfermedad evoluciona a la mejoría⁵.

HIPOTONÍA CONGÉNITA BENIGNA (HIPOTONÍA ESENCIAL)

Es un diagnóstico por exclusión y debe considerarse solo después de haber descartado cuidadosamente todos los demás diagnósticos posibles. El examen neurológico de estos niños presenta un cuadro de relativa normalidad excepto por la presencia de hipotonía.

La determinación de las enzimas en el suero, la evaluación electrofisiológica y la biopsia muscular son normales y el pronóstico suele ser favorable.

Dentro de este grupo se deben incluir los pacientes que tienen hipotonía sin manifestar debilidad significativa y que muestran tendencia a mejorar. En estos pacientes no se identifica enfermedad de base. La mayoría de casos que figuran dentro de esta clasificación no son acertados pues los reportes dan datos de debilidad y lesiones residuales que los saca de este grupo^{2,4}.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Berg B O. El lactante hipotónico. En: Berg B O. *Manual de Neurología pediátrica*. México: Ed. El Manual Moderno; 1987: 275-282.
- 2.- Castroviejo, P. *Neurología infantil*. 2 ed. Barcelona: Ed Científico Médica; 1987.
- 3.- Bustamante J. *Neuroanatomía funcional*. Bogotá, Editorial Ciencias de la salud. Fondo Educativo Interamericano S.A.; 1978.
- 4.- Swaiman K, Ashwal S. *Pediatric neurology: principles & practice*. 3ª ed. Ed Mosby Company; 1999.
- 5.- Dubowitz V. *El niño hipotónico*. Barcelona: Ed JIMS; 1973.
- 6.- Parano L, Lovelace R. Neonatal peripheral hypotonia: clinical and electromyographic characteristics. *Child's Nervous System*, 1993; 9:166-171.
- 7.- Fejerman N. *Neurología pediátrica*. Buenos Aires: Ed Ateneo; 1988.
- 8.- Benavici S, Vélez H, Borrero J cols. *Fundamentos de Medicina Interna: Neurología*. Medellín. C.I.B.; 1983.
- 9.- Kenneth I. J. *Atlas de malformaciones congénitas*. 4ed. México: Editorial Interamericana. McGraw-Hill; 1990.
- 10.- Rossenberg L, Beadet A. Trastornos Metabólicos, en: *Petersdorf/Adams/ Braunwald/et al: Harrison Principios de Medicina Interna*, 10 ed. México: Editorial McGraw-Hill; 1986: 685-752.
- 11.- Volpe J. Bilirubin and brain injury. en: *Neurology of the newborn*. 3ª ed. Philadelphia: Saunders Company Ltd; 1995: 490-514.
- 12.- Oski F, Kernicterus. en: *Tausch H, Ballard R, Avery M. Enfermedades del recién nacido*. 6ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 797-799.
- 13.- DiMauro S, Bonilla E, et al. Mitochondrial encephalomyopathies. *Neurologic Clinics North Am* 1990; 8:31.
- 14.- Carter B, Haverkamp A, Merenstein B. The definition of acute perinatal asphyxia. *Clinics in Perinatology* 1993; 20(2).
- 15.- Espinosa E, Hernández E, Morales M. Enfoque diagnóstico del niño con hipotonía, en: *Espinosa/Hernández/Morales: Manual de Neurología infantil*. 2 ed. Bogotá: Ed Celtus; 1994.
- 16.- Carbajal L. Padecimientos hipotónicos en la infancia, en: *Loredo A. Medicina interna pediátrica*. 2ed. México: Nueva editorial Interamericana S.A.; 1990.
- 17.- Morales I. Polineuropatías. En: *Correa/Gómez/Pesada. Fundamentos de Pediatría*. Medellín: CIB; 1995: 2111-19.
- 18.- Behrman R, Vaughan V, Nelson W. *Nelson Tratado de pediatría*. 9ed. México: Nueva editorial Interamericana S.A.; 1988.
- 19.- Chusid J. Padecimientos neuromusculares. En: *Neuroanatomía correlativa y neurología funcional*. 6ed. México: Editorial El Manual Moderno S.A. México; 1983.
- 20.- *Neuropediatría*