

Importancia diagnóstica de los signos de hipocinesia fetal en la atrofia muscular espinal de presentación neonatal

J. González de Dios^a, M.^aL. Martínez Frías^b, I. Arroyo Carrera^c, J. Fondevilla Saucí^d, A. Sanchís Calvo^e, F. Hernández Ramón^f, N. Martínez Guardia^g y M.M. García González^h

^aDepartamento de Pediatría. Hospital Universitario San Juan. Universidad Miguel Hernández. Alicante.

^bECEMC y Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.

^cServicios de Pediatría. ^dHospital General San Pedro de Alcántara. Cáceres. ^eHospital Juan Ramón Jiménez. Huelva.

^fHospital Dr. Peset. Valencia. ^gHospital Universitario Nuestra Señora de la Arrixaca. Murcia. ^hHospital Severo

Ochoa. Leganés. Madrid. ^hHospital Comarcal de Figueres. Girona.

(*An Esp Pediatr* 2002; 56: 233-240)

Introducción

La atrofia muscular espinal (AME) se caracteriza por la degeneración precoz de las neuronas motoras del asta anterior, cuya forma de presentación neonatal más frecuente y grave es la enfermedad de Werdnig-Hoffmann. Las características neurológicas y genéticas de la AME son bien conocidas, siendo el objetivo de este estudio analizar sus características dismorfológicas.

Pacientes y métodos

En este trabajo se presenta el análisis de los 10 casos de AME identificados entre 27.864 recién nacidos consecutivos con defectos congénitos registrados en el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) desde abril de 1976 a diciembre de 1998. Así mismo, se expone un caso clínico de AME neonatal en el que se asociaban los signos clásicos de la secuencia deformativa de hipocinesia fetal.

Resultados

La estimación mínima de la prevalencia de AME con defectos congénitos en nuestro medio es de 0,32 por 100.000 recién nacidos vivos. Encontramos una relación niños:niñas de 3,5. Los defectos congénitos asociados con mayor frecuencia en nuestra población de AME neonatal se encuentran localizados en extremidades (principalmente artrogriposis), cara y tórax, y que pueden ser explicados por la hipomovilidad fetal intrínseca secundaria a la enfermedad neuromuscular. Las características de la secuencia deformativa de hipocinesia fetal se describen en el caso clínico presentado: parto distócico, cordón umbilical corto, polihidramnios, retraso del crecimiento intrauterino, malformaciones craneofaciales, anomalías esqueléticas

con contracturas articulares múltiples, hipoplasia pulmonar, etc.

Conclusiones

Es importante reconocer los defectos congénitos asociados a las enfermedades neuromusculares, debido a que en ocasiones los signos dismorfológicos pueden ser más llamativos que los neurológicos en el período neonatal. Y, en concreto, la AME neonatal que, en su mayor espectro, se manifiesta con las características de una secuencia deformativa de hipocinesia fetal.

Palabras clave:

Defectos congénitos. Atrofia muscular espinal. Enfermedad de Werdnig-Hoffmann. Período neonatal. Secuencia deformativa de hipocinesia fetal.

ROLE OF SIGNS OF FETAL HYPOKINESIA IN THE DIAGNOSIS OF SPINAL MUSCULAR ATROPHY OF NEONATAL ONSET

Introduction

Spinal muscular atrophy (SMA) is characterized by early degeneration of anterior horn cells. The most frequent and severe type of neonatal onset is Werdnig-Hoffmann disease. The neurologic and genetic characteristics of SMA are well-known. The aim of this study was to analyze the dysmorphic features of this disease.

Patients and methods

We present an analysis of 10 cases of SMA identified among 27,864 infants with congenital defects registered by

Correspondencia: Dra. M.^aL. Martínez Frías.
ECEMC. Facultad de Medicina.
Universidad Complutense. 28040 Madrid.
Correo electrónico: luisama@eucmos.sim.ucm.es

Recibido en marzo de 2001.

Aceptado para su publicación en octubre de 2001.

the Spanish Collaborative Study of Congenital Malformations (ECEMC) between April 1976 and December 1998. We also report a clinical case of neonatal SMA presenting the classical signs of fetal hypokinesia deformation sequence.

Results

The minimum estimation of the prevalence of SMA with congenital defects in our population is 0.32 per 100,000 live births. We found a male-to-female ratio of 3.5. The most frequently associated congenital defects in our population of neonatal SMA were located in the extremities (mainly arthrogryposis), face and thorax and could be explained by intrinsic fetal hypomobility secondary to the neuromuscular disorder. The characteristics of fetal hypokinesia deformation sequence are discussed in the case report presented herein: dystocic delivery, short umbilical cord, polyhydramnios, intrauterine growth retardation, craniofacial malformations, skeletal abnormalities with multiple articular contractures, pulmonary hypoplasia, etc.

Conclusions

It is important to recognize the congenital defects associated with neuromuscular disorders, because dysmorphic features are sometimes more marked than neurologic features in the neonatal period and because of the wide spectrum of congenital defects in neonatal SMA that result in a fetal hypokinesia deformation sequence.

Key words:

Congenital defects. Fetal hypokinesia deformation sequence. Neonatal period. Spinal muscular atrophy. Werdnig-Hoffmann disease.

INTRODUCCIÓN

El término atrofia muscular espinal infantil engloba un conjunto de enfermedades heterogéneo desde el punto de vista clínico y genético, cuya lesión anatomopatológica radica en una degeneración y muerte de las neuronas motoras del asta anterior de la medula espinal. La clasificación de la atrofia muscular espinal (AME) ha sido compleja y controvertida^{1,2}. Una de las clasificaciones más utilizadas se basa en la edad de aparición y gravedad clínica, en la que se distinguen tres tipos¹⁻⁴: tipo I (enfermedad de Werdnig-Hoffmann), es la forma más precoz y grave; tipo II (enfermedad de Dubowitz), es la forma intermedia; tipo III (enfermedad de Wohlfart-Kugelberg-Welander), es la forma más tardía y menos grave.

Las bases moleculares de la AME comenzaron a entenderse a partir de 1990, de forma que la mutación de los tres tipos se encontraba en la misma región del cromosoma 5q13, describiéndose dos genes fundamentales: el gen de supervivencia de la neurona motora y el gen de la proteína inhibidora de la apoptosis neuronal, de forma que la extensión de la delección parece correlacionarse con la gravedad de la enfermedad⁵⁻⁸. Aunque la AME se debe a delecciones/mutaciones puntuales del gen de la AME localizado en la región 5q13, se han descrito casos similares en pacientes con alteración genética distinta a la del cromosoma 5.

La enfermedad de Werdnig-Hoffmann se caracteriza por su aparición temprana en los primeros 6 meses de vida, con marcada hipotonía y debilidad muscular, y suelen fallecer en el primer año de vida, por lo general por insuficiencia respiratoria⁹. El diagnóstico de la enfermedad de Werdnig-Hoffmann se fundamenta en unos signos neurológicos cardinales (hipotonía, debilidad y atrofia muscular, arreflexia, etc.) y se apoya en las exploraciones complementarias (electromiografía, biopsia), si bien estas pruebas pueden ser de difícil interpretación en el recién nacido¹⁰. El diagnóstico precoz de la enfermedad de Werdnig-Hoffmann no siempre es claro, debido a la variabilidad de su expresión fenotípica, de ahí el interés del estudio genético, ya que establece el diagnóstico de certeza de esta entidad en aquellos pacientes que muestran la delección y a los que se logra identificar la mutación puntual^{11,12}. La enfermedad de Werdnig-Hoffmann es la causa más frecuente, pero no la única, de AME de inicio en el primer semestre.

Los aspectos neurológicos y genéticos de la AME han sido bien estudiados. Menos conocidos son los aspectos dismorfológicos de esta entidad, cuya base fisiopatológica común, en las formas más graves de AME precoz, podría relacionarse con una inmovilidad/hipomovilidad fetal, englobado bajo el término de secuencia de acinesia/hipocinesia fetal (SAF), y que debe tenerse presente para orientar el diagnóstico diferencial de hipotonía neonatal¹³.

El objetivo de nuestro trabajo es realizar el análisis epidemiológico de los 10 casos de AME neonatal registrados en el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC) sobre un total de 27.864 niños malformados nacidos consecutivamente. El que esta enfermedad neuromuscular aparezca en un registro sobre defectos congénitos detectados en los primeros 3 días de vida apoya la importancia de las características de la SAF en el análisis de la AME de presentación neonatal. De forma particular se describe un caso de AME neonatal, en cuya sospecha diagnóstica fue fundamental el conocimiento del espectro clínico de la SAF, ya que los defectos congénitos asociados fueron los datos más llamativos en el momento del ingreso.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio epidemiológico de AME neonatal en el ECEMC

El ECEMC es un programa de investigación clínico-epidemiológica de los niños que nacen con defectos congénitos, basado en un sistema de registro de recién nacido, de base hospitalaria y recogida de la información con un diseño tipo caso-control^{14,15}. Esto significa que por cada niño malformado que nace en cualquiera de los hospitales colaboradores (alrededor de 80 hospitales, distribuidos por todas las Comunidades Autónomas)¹⁶ se selecciona un control sano, que es el siguiente nacimiento del mismo sexo que el malformado que ocurre en el mismo hospi-

tal, siempre que no presente malformaciones. Los recién nacidos son examinados durante los primeros 3 días de vida y se selecciona como casos aquellos que presenten algún defecto mayor o menor detectado durante este período mediante cualquiera de los métodos rutinarios de exploración del recién nacido. Tanto para los casos como para los controles se recogen los mismo datos, lo que supone alrededor de 304 variables por niño, recogiendo información sobre las historia obstétrica y familiar, exposiciones durante el embarazo, etc. La información se complementa con el cómputo mensual de los nacimientos ocurridos en el hospital distribuidos por sexos^{14,15}.

El presente trabajo, que abarca un período de 22 años (entre abril de 1976 y diciembre de 1998), corresponde a un total de 1.575.388 recién nacidos vivos consecutivos, de los que 27.864 se seleccionaron como casos por presentar defectos congénitos durante los primeros 3 días de vida. El diagnóstico de sospecha de la AME neonatal se estableció cuando existían síntomas característicos de la enfermedad, asociado a antecedentes hereditarios positivos de AME (4 casos); en los restantes, la confirmación se estableció basándose en las exploraciones complementarias: estudio neurofisiológico y anatomopatológico (4 casos) y estudio genético (2 casos). Se analizan los defectos congénitos descritos en los 10 casos de AME neonatal registrados en el ECEMC.

Caso clínico de enfermedad de AME neonatal con expresión clínica de SAF

Primer hijo de padres jóvenes, sanos, no consanguíneos, sin antecedentes familiares de interés. Cesárea a las 39 semanas de gestación por retraso del crecimiento intrauterino, presentación podálica y útero bicorne. Nace un recién nacido varón de 2.180 g de peso ($P < 10$), talla de 48 cm (P_{40}) y perímetro craneal de 33,5 cm (P_{50}). En los datos de los anejos fetales presentaba cordón corto (40 cm), placenta fibrosada y pequeña (300 g), y líquido amniótico normal desde el punto de vista cuantitativo y cualitativo. Puntuación de Apgar de 1 y 5 al primer y quinto minuto, precisando reanimación profunda con intubación endotraqueal.

En la exploración física presenta aspecto hipotrófico y fenotipo peculiar, con microrretrognatia y paladar ojival, tórax estrecho, artrogriposis de numerosas articulaciones (codos, muñecas, rodillas y tobillos) con pie derecho talo y pie izquierdo metatarso aducto. Ausencia de movilidad, con escasos movimientos respiratorios; hipotonía generalizada con ausencia de reflejos, si bien mantiene facies expresiva (fig. 1). Retrospectivamente se confirmó la presencia de escasos movimientos fetales durante la gestación. Los signos deformativos del paciente sugerían una secuencia de hipomovilidad fetal, bien de carácter extrínseco (dado el antecedente de útero bicorne) o de carácter intrínseco (enfermedad neuromuscular, por los signos neurológicos asociados).

En el estudio radiológico se apreciaban costillas y huesos largos gráciles y osteopénicos (fig. 2). El estudio neurofisiológico no fue concluyente en un primer estudio, si bien a partir de la primera semana de vida aparecieron datos compatibles con atrofia muscular infantil. El resto de estudios practicados (bioquímica con enzimas musculares, cariotipo, estudio de infección connatal, ecografía cerebral y abdominal) fueron normales.

La ausencia de movimientos respiratorios y deglutorios condicionó la necesidad de soporte respiratorio (ventilación mecánica) y nutricional (nutrición parenteral y nutrición enteral a débito continuo) en todo momento. A partir de las 2 semanas de vida comenzó a presentar crisis de desaturación y bradicardia, y falleció a los 17 días de vida. En el estudio necrópsico presentaba músculo esquelético con cambios de atrofia neurogénica grave, signos de degeneración neuronal en neuronas motoras del asta ante-

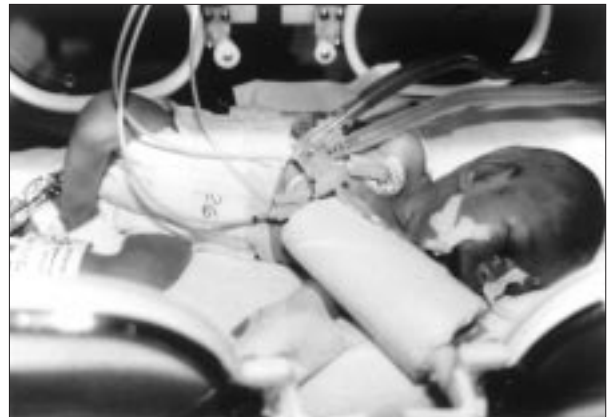


Figura 1. Aspecto general del paciente, sometido a medidas de soporte vital (ventilación mecánica, nutrición parenteral y nutrición enteral a débito continuo). A pesar de la hipotonía global, puede apreciarse la posición en flexión de las extremidades inferiores condicionada por su artrogriposis.



Figura 2. Radiografía de tórax: se aprecian huesos largos gráciles y osteopénicos (costillas, húmeros, etc.).

rior de medula espinal y en núcleos propios de pares craneales.

RESULTADOS

Estudio epidemiológico de la AME neonatal en el ECEMC

Se han detectado 10 casos de AME neonatal, pero sólo cinco correspondieron a recién nacidos vivos contabilizados en el registro del ECEMC (el resto fueron abortos provocados o casos no incluidos en el registro del ECEMC y que fueron remitidos para consulta diagnóstica). Los 5 casos del ECEMC, sobre un total de 1.575.388 recién nacidos vivos, nos da una frecuencia de 0,32 por cada cien mil recién nacidos vivos (o bien, 1 caso por cada 315.078).

La distribución por sexos de los casos de AME neonatal fue de 7 niños y 2 niñas, dado que en un caso no se especifica el sexo, (relación niños:niñas = 3,5) que, aunque difería de la población total de nacimientos (relación niños:niñas = 1,06), no demuestra una diferencia estadísticamente significativa, quizá por el pequeño tamaño de la muestra.

No encontramos consanguinidad entre los padres en ninguno de nuestros pacientes. Sobre ocho de los casos de AME neonatal en que existían datos especificados, en cuatro de ellos se encontraron antecedentes de parientes de primer grado (padres o hermanos) con AME. En otros 2 casos se demostró la mutación genética en el brazo largo del cromosoma 5.

En todos los pacientes se describió la presencia de hipotonía y/o atrofia muscular. En la tabla 1 se analizan

los distintos tipos de defectos congénitos descritos en los 7 casos de AME neonatal en los que se refieren estas características en las fichas del ECEMC. Aunque existe una importante diversidad en la manifestación clínica del síndrome, los principales defectos congénitos se concentran en las extremidades (principalmente artrogriposis), macizo craneofacial (facies peculiar) y tórax (principalmente tórax en campana e hipoplasia de costillas). No obstante, puesto que algún caso de AME neonatal pudo pasar sin ser identificado al nacimiento, los datos obtenidos deben considerarse una estimación mínima.

Caso clínico de AME neonatal con expresión clínica de SAF

En la figura 3 se esquematizan los hallazgos de la SAF en su más amplia expresividad, indicando los datos presentes en nuestro paciente como consecuencia de la inmovilidad/hipomovilidad de causa intrínseca (por disfunción neurógena intraútero). Dado que este caso de AME neonatal no dispone de estudio genético, no puede asegurarse el diagnóstico de la enfermedad de Werdnig-Hoffmann al no poder identificar la mutación genética en el cromosoma 5q.

DISCUSIÓN

La AME es la segunda enfermedad letal autosómico recesiva en la población caucásica (después de la fibrosis quística), con una frecuencia de portadores de alrededor 1/50¹. La AME es una de las enfermedades neuromusculares más frecuentes en la infancia, después de la distrofia muscular de Duchenne, con una incidencia de 1 por cada 10.000-15.000 recién nacidos vivos. La frecuencia encontrada en nuestro estudio es muy inferior (0,32 por 100.000 recién nacidos vivos), debido a que se basa en un registro sobre defectos congénitos en el período neonatal precoz (primeros 3 días de vida), por lo que no se incluyen las formas menos graves de AME neonatal o de presentación más tardía.

La AME neonatal es más frecuente en varones, y en otros trabajos se ha referido el incremento del índice niños:niñas¹⁷, lo que concuerda con nuestros datos, en que ese cociente es de 3,5 (frente a 1,06 de la población control).

Los antecedentes familiares encontrados en nuestra serie (con el 40% de familiares de primer grado afectados de AME) apoyan el mecanismo de transmisión autosómica recesiva, si bien se han identificado otras formas de transmisión genética (autosómica dominante, ligada al sexo). Con los datos de genética molecular será cada vez más fácil predecir los portadores y, en su caso, los fetos afectados, perfeccionando el consejo genético¹¹.

Son bien conocidos los aspectos neurológicos y genéticos de la AME neonatal^{18,19}, pero menos valorados son sus aspectos dismorfológicos al nacimiento (en ocasiones predominantes, como el caso clínico presentado). Los as-

TABLA 1. Tipos de defectos congénitos detectados en los recién nacidos con atrofia muscular espinal neonatal*

Defectos congénitos	Número/ Total casos	Porcentaje
Extremidades		
Artrogriposis múltiple	4/7	57,1
Pie talo-valgo	1/7	14,3
Malposición dedos manos	1/7	14,3
Luxación de hombro	1/7	14,3
Clinodactilia	1/7	14,3
Macizo craneofacial		
Microrretrognatia	2/7	28,6
Blefarofimosis	1/7	14,3
Paladar ojival	1/7	14,3
Hipoplasia nasal y raíz nasal ancha	1/7	14,3
Tórax		
Tórax en embudo o campana	3/7	42,9
Hipoplasia de costillas	2/7	28,6
Otros		
Estenosis acueducto de Silvio	1/7	14,3
Displasia renal	1/7	14,3
Hydrops fetal	1/7	14,3

*En esta tabla un mismo niño puede tener varios de los defectos congénitos especificados.

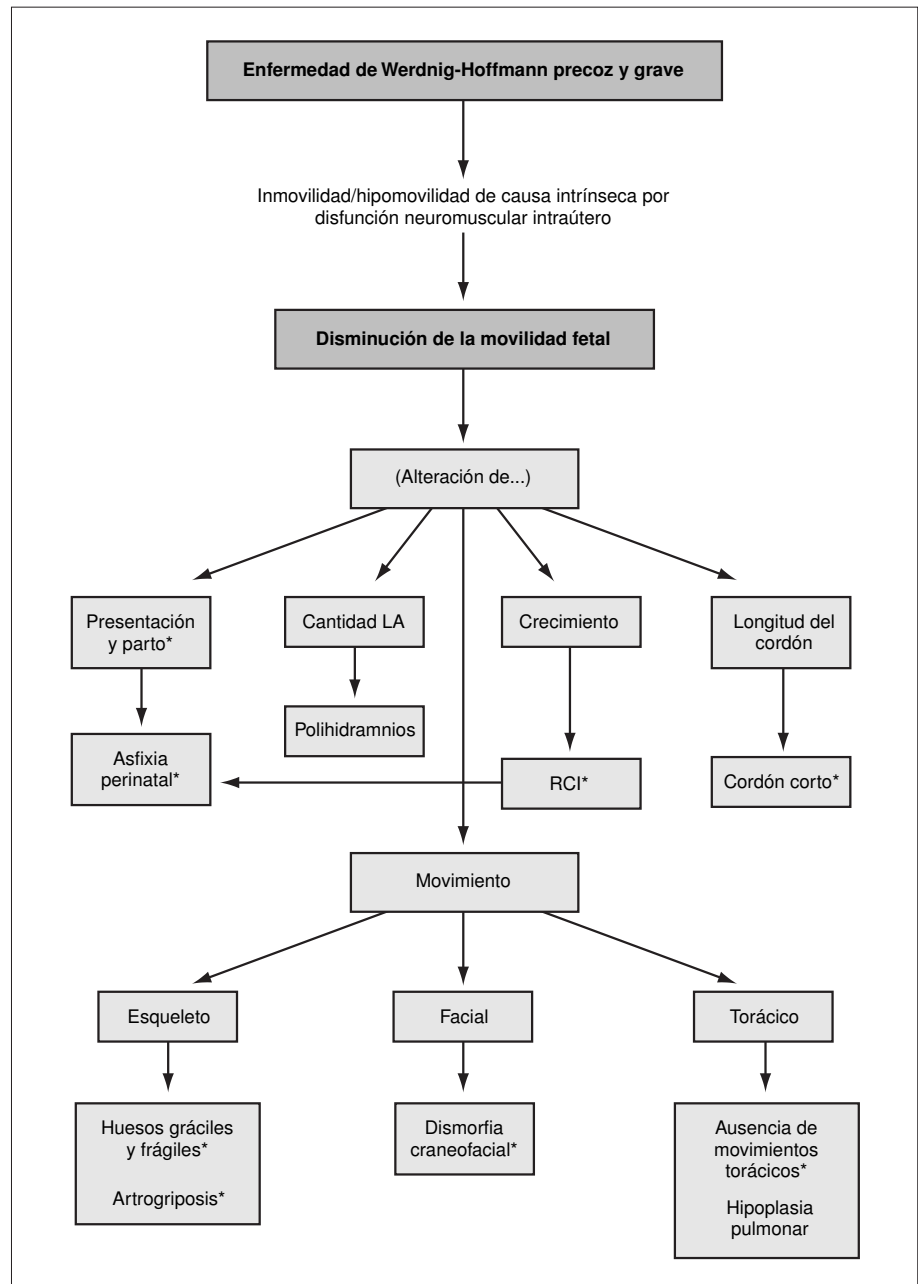


Figura 3. Secuencia de acinesia/hipocinesia fetal en la atrofia muscular espinal neonatal (preferentemente la enfermedad de Werdnig-Hoffmann neonatal). Se indican con un asterisco los signos presentes en nuestro caso. RCI: retraso del crecimiento intrauterino. LA: líquido amniótico.

pectos dismorfológicos de la AME neonatal se basan en un mecanismo fisiopatológico de inmovilidad/hipomovilidad fetal condicionado por la degeneración y muerte de las neuronas motoras del asta anterior, cuyo cuadro clínico completo es conocido como SAF²⁰.

La hipomovilidad fetal durante el embarazo responde a 2 grupos de etiologías (de carácter intrínseco o extrínseco) y es responsable de diferentes anomalías que se engloban con el término de secuencia. La hipomovilidad fetal de carácter extrínseco se debe a procesos externos al feto, cuyo paradigma es la secuencia de oligohidramnios, en la cual el movimiento es restringido por compresión uterina y falta de espacio^{21,22}. La hipomovilidad fetal de

carácter intrínseco se conoce como SAF, siendo la etiología debida a: *a*) procesos neuromusculares de inicio intraútero, por disfunción neuropática (AME precoz) o miopática (distrofia miotónica congénita de Steinert); *b*) alteraciones del desarrollo o lesiones cerebrales, y *c*) procesos dérmicos que producen una piel rígida y restricción del movimiento (dermatopatía restrictiva). Todos estos procesos, aunque muy diferentes entre sí, comparten las consecuencias que en forma de “cascada” derivan de la acinesia/hipocinesia fetal y cuya alteración fisiopatológica principal consiste en la disminución de los movimientos fetales debido a un mecanismo de carácter intrínseco al feto, lo cual origina el resto de los hallazgos

descritos en la SAF, tal como se refleja en la figura 3, y que se analiza a continuación.

Presentación anómala

La escasa movilidad del feto intraútero condiciona que éste no pueda rotar durante la gestación, por lo que es frecuente la presentación podálica y transversa.

Polihidramnios

Es habitual encontrar esta alteración cuantitativa del líquido amniótico, puesto que la hipomovilidad fetal condiciona una imposibilidad de deglutir el líquido amniótico. La hipomovilidad fetal de carácter extrínseco e intrínseco comparte muchas características de la secuencia deformativa, pero se diferencian en la cuantía del líquido amniótico: por lo general oligohidramnios en la primera y polihidramnios en la segunda²³.

Cordón corto

Existen evidencias clínicas²⁴ y experimentales²⁵ de que la longitud del cordón umbilical está condicionada por la tensión aplicada al cordón por los movimientos del feto. Miller et al²⁴ observan que los recién nacidos con cordones extremadamente cortos manifiestan generalmente una disminución de los movimientos fetales. Estos aspectos deben servir para reflexionar en la importancia de conocer las características de los anejos fetales (principalmente cantidad de líquido amniótico y longitud del cordón umbilical) en todo recién nacido con sospecha de enfermedad neuromuscular.

Alteración del crecimiento fetal

Moessinger et al²⁵ demostraron, en un modelo animal curarizado, la importancia del movimiento fetal intraútero en el crecimiento y desarrollo de distintos órganos y sistemas. La hipomovilidad fetal ocasiona una disminución de la masa ósea y muscular, que se manifiesta como retraso del crecimiento intrauterino.

Parto distócico

Dada la asociación con presentación anómala, polihidramnios y/o mayor frecuencia de retraso del crecimiento intrauterino es habitual el parto distócico.

Asfixia perinatal

Es frecuente encontrar bajas puntuaciones en la prueba de Apgar en los recién nacidos con enfermedad neuromuscular y suelen precisar medidas de reanimación profunda. Pero conviene no confundir las situaciones de asfixia perinatal típicas (de causa parto o intraparto), con la habitual baja puntuación condicionada simplemente porque la vitalidad de los recién nacidos con AME es menor, debido a su enfermedad neuromuscular de base (menor puntuación en los ítems del tono y reflejos, así como también del color, si asocia signos de dificultad

respiratoria). La presencia de hipotonía persistente en un recién nacido asfíctico debe hacer sospechar la presencia de una enfermedad neuromuscular subyacente²⁶. En ocasiones, en los pacientes con AME neonatal se encuentra atrofia cortical cerebral en los estudios de neuroimagen, que pueden relacionarse con la lesión hipóxica asociada²⁷.

Alteraciones craneofaciales

Es frecuente encontrar una serie de signos (retromicrognatia, paladar ojival, labio superior en V invertida, etc.) secundarios a la ausencia de movimientos de succión-deglución y masticación. En contraste, los pacientes con enfermedad de Werdnig-Hoffmann suelen presentar una mirada viva y expresiva.

Disminución del movimiento esquelético

Causa alteraciones clínicas y radiológicas. La falta de movimientos origina la presencia de contracturas articulares múltiples (artrogriposis) y deformidades esqueléticas, datos patentes en nuestra serie (tabla 1). En el hueso se traduce por un menor crecimiento subperióstico (hipoplasia) y mayor reabsorción endostal (osteoporosis), que ocasiona huesos gráciles y delgados, con cierta predisposición a sufrir fracturas²⁸.

La artrogriposis (contracturas congénitas) asociada a la AME es conocida desde hace tiempo²⁸⁻³⁰. Clásicamente se distinguía antes la enfermedad de Werdnig-Hoffmann de la artrogriposis múltiple congénita por la existencia de hipotonía sin contracturas al nacimiento; sin embargo, posteriormente se describió la coexistencia de la enfermedad de Werdnig-Hoffmann con contracturas^{31,32}, de forma que la artrogriposis debe considerarse uno de los signos de la SAF en la enfermedad de Werdnig-Hoffmann, y no un criterio de exclusión como se ha referido en alguna ocasión³. También se han descrito otras anomalías esqueléticas como consecuencia de alteraciones de las fuerzas mecánicas en las enfermedades neuromusculares, debido a anomalías de la tensión del músculo intrauterino y de la actividad fetal: fracturas óseas al nacimiento³³, adelgazamiento de las costillas con deformidad³⁴ y anomalías vertebrales³⁵.

Alteraciones respiratorias

La patología muscular de la AME neonatal provoca una serie de alteraciones en el mecanismo de la respiración (ausencia de movimientos torácicos por afectación de los músculos intercostales y diafragmáticos, hipoplasia pulmonar, etc.), por lo que es frecuente que estos recién nacidos presenten dificultad respiratoria y precisen soporte respiratorio. De hecho, los síntomas de dificultad respiratoria suelen ser una de las causas fundamentales de ingreso en la AME neonatal³⁶. Los casos de AME de presentación intrauterina muestran una disminución significativa del volumen torácico, mientras que los de inicio posnatal tienen volúmenes pulmonares normales³⁷. Exis-

te una evidencia cada vez mayor de que los movimientos deglutorios fetales son uno de los prerrequisitos esenciales para el normal desarrollo del pulmón fetal y puede ser responsable de esta disminución del volumen pulmonar encontrado en los casos de AME de presentación intrauterina³⁷. La hipoplasia pulmonar representa el espectro de mayor gravedad de la SAF, su diagnóstico de certeza es anatomopatológico y es un factor pronóstico fundamental en la AME neonatal³⁸.

Alteraciones en las pautas de alimentación

La alteración en los mecanismos de succión y deglución condiciona en el período fetal la presencia de polihidramnios, y en el período neonatal la frecuente necesidad de medidas de soporte nutricional.

Los hallazgos clásicos en la AME neonatal son los problemas neurológicos, en donde destaca la hipotonía con debilidad muscular, hiporreflexia y atrofia muscular. La AME afecta a dos funciones vitales, la respiración y la alimentación. Pero también es habitual encontrar una serie de defectos congénitos, que en su forma más amplia del espectro se conoce como SAF y cuyo fenotipo es consecuencia fundamentalmente de la hipomovilidad fetal^{39,40}.

Algunos casos de AME neonatal con hipomovilidad fetal representan el extremo más grave del espectro de presentación causado por la delección del gen de supervivencia de la neurona motora en el cromosoma 5q13; estos datos son compatibles con el papel modificador del gen de supervivencia de la neurona motora y el gen de la proteína inhibidora de la apoptosis neuronal en la gravedad fenotípica de la AME neonatal⁴¹.

Como conclusión de este estudio se desea destacar la importancia de reconocer en el período neonatal los defectos congénitos asociados a las enfermedades neuromusculares, debido a que en ocasiones los signos dismorfológicos pueden ser más llamativos que los neurológicos en el período neonatal. Y, en concreto, la AME neonatal que, en su mayor espectro, se manifiesta con las características de una SAF. Características similares se han descrito en la distrofia miotónica congénita de Steinert⁴², si bien la AME neonatal (preferentemente la enfermedad de Werdnig-Hoffmann) presenta una mayor gravedad clínica y peor pronóstico.

Agradecimientos

El presente trabajo se ha realizado en parte con una ayuda del Instituto de Salud Carlos III y con una ayuda de la Fundación 1000 para la Investigación sobre defectos congénitos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Emery AEH. The nosology of the spinal muscular atrophies. *J Med Genet* 1971; 8: 481-495.

2. Pearn J. Classification of spinal muscular atrophies. *Lancet* 1980; 1: 919-922.
3. Munsat TL, Workshop report. International SMA Collaboration. *Neuromuscular Dis* 1991; 1: 81.
4. Zerres K, Rudnik-Schoneborn S. Natural history in proximal spinal muscular atrophy. Clinical analysis of 445 patients and suggestions for a modification of existing classifications. *Arch Neurol* 1995; 52: 518-523.
5. Biros I, Forrest S. Spinal muscular atrophy: Untangling the knot? *J Med Genet* 1999; 36: 1-8.
6. Rudnik-Schoneborn S, Forkert R, Hahnen E, Wirth B, Zerres K. Clinical spectrum and diagnostic criteria of infantile spinal muscular atrophy: Further delineation on the basis of SMN gene deletion findings. *Neuropediatrics* 1996; 27: 8-15.
7. Saitoh M, Sakakihara Y, Kobayashi S, Hayashi Y, Yanagisawa M. Correlation between deletion patterns of SMN and NAIP genes and the clinical features of spinal muscular atrophy in Japanese patients. *Acta Paediatr (Jpn)* 1997; 39: 584-589.
8. Bauer MS. Diagnóstico genético del recién nacido hipotónico. *Rev Neurol (Barc)* 1997; 25: 703-706.
9. Thomas NH, Dubowitz V. The natural history of type I (severe) spinal muscular atrophy. *Neuromuscul Disord* 1994; 4: 497-502.
10. David WS, Jones HR Jr. Electromyography and biopsy correlation with suggested protocol for evaluation of the floppy infant. *Muscle Nerve* 1994; 17: 424-430.
11. Hernández Chico C, Velasco Sampedro E, Valero Quirós C, García Patiño E, Moreno Herrero F. Diagnóstico prenatal de atrofia muscular espinal. *An Esp Pediatr* 1995; 42: 429-435.
12. Loureiro González B, Justa Roldán ML, Rite García S, Marco Tello A, Calvo González M, Baiget Bastus M et al. Importancia del diagnóstico genético en un caso atípico de atrofia muscular espinal tipo I. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 644-646.
13. González de Dios J. Aproximación diagnóstica del recién nacido y lactante hipotónico (floppy infant). *Arch Pediatr* 1995; 46: 309-318.
14. Martínez Frías JL. Primary midline developmental field. I. Clinical and epidemiological characteristics. *Am J Med Genet* 1995; 56: 374-381.
15. Martínez Frías ML, Félix V, Hernández F, Martín M, López JA, Ayala A et al. Síndromes con defectos del tubo neural: Análisis epidemiológico en España. *An Esp Pediatr* 1996; 45: 276-280.
16. Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas. Centros participantes 1976-1998. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* 1998; IV, 3: 151-158.
17. Pearn JA. Genetic studies of acute infantile spinal muscular atrophy (SMA type I): An analysis of sex ratio, segregation ratios, and sex influence. *J Med Genet* 1978; 15: 414-417.
18. Tizzano E, Baiget M. Bases moleculares de la atrofia muscular espinal: el gen SMN. *Neurología* 2000; 15: 393-400.
19. López-Terradas JM, Pascual Castroviejo I, Gutiérrez M, Rodríguez T. Enfermedad de Werdnig-Hoffmann. *An Esp Pediatr* 1975; 8: 371-384.
20. Lidang Jensen M, Rix M, Schroder HD, Teglbjaerg PS, Ebbesen F. Fetal akinesia-hypokinesia deformation sequence (FADS) in 2 sibs with congenital myotonic dystrophy. *Clin Neuropathol* 1995; 14: 105-108.
21. Rodríguez JI, Palacios J. Pathogenic mechanisms of Fetal Akinesia Deformation Sequence and Oligohydramnios Sequence. *Am J Med Genet* 1991; 40: 284-289.
22. González de Dios J, Moya Benavent M, Juste Ruiz M, Herranz Sánchez Y. Secuencia deformativa de oligoamnios. *Rev Esp Pediatr* 1994; 50: 369-373.

23. Martínez Frías ML, Bermejo E, Frías JL. Analysis of deformations in 26.810 consecutive infants with congenital defects. *Am J Med Genet* 1999; 84: 365-368.
24. Miller ME, Jones MC, Smith DW. Tension: The basis of umbilical cord growth. *J Pediatr* 1982; 101: 844.
25. Moessinger AC, Blanc AW, Marone PA, Polsen DC. Umbilical cord length as an index of fetal activity: Experimental study and clinical implication. *Pediatr Res* 1982; 16: 109-112.
26. Kyllerman M. Infantile spinal muscular atrophy (morbus Werdnig-Hoffmann) causing neonatal asphyxia. *Neuropediatrics* 1977; 8: 53-56.
27. Yohannan M, Patel P, Kolawole T, Malabarey T, Mahdi A. Brain atrophy in Werdnig-Hoffmann disease. *Acta Neurol Scand* 1991; 84: 426-428.
28. Rodríguez I, García-Alix A, Palacios J, Paniagua R. Changes in the long bones due to fetal immobility caused by neuromuscular disease. *J Bone Joint Surg (Am)* 1988; 70: 1052-1060.
29. Brandt S. A case of arthrogryposis multiplex congenita anatomically appearing as a foetal spinal muscular atrophy. *Arch Paediatr Scand* 1947; 34: 365-381.
30. Frischknecht W, Branchi L, Pillerie G. Familiare arthrogryposis multiplex congenita: Neuro-arthro-myodysplasia congenital. *Helv Paediatr Acta* 1960; 15: 203-209.
31. Pearn JH, Wilson J. Acute Werdnig-Hoffmann's disease. *Arch Dis Child* 1973; 48: 425-430.
32. Hall JG, Reed SD, Scott CI, Rogers KL, Jones KL, Camarano A. Three distinct types of X-linked arthrogryposis seen in six families. *Clin Genet* 1982; 21: 81-97.
33. Borochowitz Z, Glick B, Blazer S. Infantile spinal muscular atrophy (SMA) and multiple congenital bone fractures in sibs: A lethal new syndrome. *J Med Genet* 1991; 28: 345-348.
34. Caro PA, Borden S 4th. Plastic bowing of the ribs in children. *Skeletal Radiol* 1988; 17: 255-258.
35. Donaldson JS, Gilsanz V, González G, Wittel RA, Gilles F. Tall vertebrae at birth: A radiographic finding in flaccid infants. *AJR Am J Roentgenol* 1985; 145: 1293-1295.
36. Mellins RB, Hays AP, Gold AP, Berdon WE, Bowdler JD. Respiratory distress as the initial manifestation of Werdnig-Hoffmann disease. *Pediatrics* 1974; 53: 33-40.
37. Cunningham M, Stocks J. Werdnig-Hoffmann disease. The effects of intrauterine onset on lung growth. *Arch Dis Child* 1978; 53: 921-925.
38. Husain AN, Hessel RG. Neonatal pulmonary hypoplasia: An autopsy study of 25 cases. *Pediatr Pathol* 1993; 13: 475-484.
39. Pearn JH. Fetal movements and Werdnig-Hoffmann disease. *J Neurol Sci* 1973; 18: 373-379.
40. González de Dios J, García-Alix A. Secuencia de acinesia/hipocinesia fetal, síndrome de Pena-Shokeir, artrogriposis múltiple congénita y/o síndrome de cordón corto: delimitación conceptual. *An Esp Pediatr* 1998; 48: 197-199.
41. Devriendt K, Lammens M, Schollen E, Van Hole C, Dom R, Devlieger H et al. Clinical and molecular genetic features of congenital spinal muscular atrophy. *Ann Neurol* 1996; 40: 731-738.
42. González de Dios J, Martínez Frías ML, Egües J, Gairi JM, Gómez F, Morales MC et al. Estudio epidemiológico de la distrofia miotónica congénita de Steinert: características dismorfológicas. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 389-396.

Fe de errores

En el artículo titulado "Profilaxis y tratamiento del síndrome de distrés respiratorio con diferentes surfactantes" firmado por V.M. Navas Serrano et al (*An Esp Pediatr* 2002; 56: 40-44) por error, en la línea 11 del tercer párrafo del apartado "Discusión" (p. 43), donde dice "Curosurf® (14,1%) que con Exosurf® (31%)" debe decir "Curosurf® (14,1%) que con Exosurf® (31%)".