

Hipotonik İnfantta Etiyoloji ve Klinik Bulgular

Sefer Kumandaş

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Nörolojisi Bilim Dalı, Prof.Dr.

A-Tanımlama

Kasların gerilmeye karşı gösterdiği dirence tonus, değişik nedenlere bağlı gelişen tonus azalmasına ise hipotoni denir. Süt çocukluğu döneminde hipotonik bebekler genel bir terim olarak hipotonik infant olarak tanımlanırlar. Hipotoni; beyin, spinal kord, periferik sinirler ve kasların hastalığına bağlı olarak nörolojik disfonksiyon sonucu ortaya çıkan bir semptomdur. Normal tonusun devamı için santral ve periferik sinir sisteminin sağlam olması gerekmektedir.

Etiyolojilerine göre genel anlamda hipotoniler iki ana guruba ayrılabilirler.

I-Santral hipotoni: Belirgin kas güçsüzlüğünün eşlik etmediği nonparalitik gurup.

II-Periferik hipotoni: Kas güçsüzlüğünün klinik tabloya hakim olduğu gurup.

Bazı hastalıklar hem santral hem de periferik tutulum göstererek hipotoni oluşturabilirler (1,2).

B-Hipotoninin Değerlendirilmesi

I-Öykü

Hipotonik infantlarda ayrıntılı öykü alınmalıdır. Öyküde ayrıntılı pedigrî çıkartılmalı ve prenatal risk faktörleri (annenin ilaç alması, teratojen maddeye maruz kalma, makat gelişi, fetal hareketlerin azlığı, polihidramniyos, annenin diyabet ve epilepsi gibi kronik hastalığı) sorgulanmalıdır. Özellikle anne yaşı, akrabalık durumu, ailede nöromusküler hastalık ve kardeş hikayesi sorulmalıdır. Ayrıca doğum travması, doğum anoksisi, düşük APGAR skoru ve hipotoninin başlangıç zamanı not edilmelidir.

Konjenital malformasyonlar, deformiteler ve kraniyofasiyal dismorfik bulguların varlığı genetik menşeyli sendromik hastalıkları akla getirmelidir (2,3).

II- Hipotoni Tipinin Belirlenmesi:

Hipotonik infantların çoğu bacaklarını abdüksiyon ve eksternal rotasyonda, kollarını gevşek ekstansiyon pozisyonunda tutarlar.

Kollardan tutularak infant traksiyona getirildiğinde kafa belirgin olarak arkaya düşer.

Santral hipotonide akut dönem dışında genellikle belirgin güçsüzlük gözlenmez. Hipotoni ile birlikte kas gücünün korunması ve artmış reflektör santral kaynaklı hipotoniyi, yerçekimine karşı koyan kaslarda güçsüzlük, reflekslerin azalması veya alınamaması nöromusküler hastalıkları düşündürmelidir (1,3).

III-Fizik Muayene ve Ayrırcı Tanı

Miyopatik yüz görünümü hipotonik infantların çoğunda görülür. Nöromusküler hastalıklarda yüksek damak, depo hastalıklarında büyük dil ve ön boynuz motor nöron hastalıklarında dilde fasikülasyon görülebilir. Göz muayenesinde pitozis ve eksternal oftalmopleji miyastenik sendromları, katarakt ve/veya pigmenter retinopati peroksizomal bozuklukları, lens dislokasyonu ise sulfid oksidaz veya molibden kofaktör eksikliğini düşündürülebilir. Meme başlarının ayrı olması lipodistrofi veya konjenital glikozilasyon defektlerini akla getirmelidir. Eklemelerde hareket kısıtlılığı veya kontraktürlerin varlığı artrogripozis olarak tanımlanmakta olup nörojenik veya miyopatik bozukluklarda birlikte görülebilmektedir. Visseral organlarda büyüme depo hastalıklarının, renal kistlerin varlığı peroksizomal bozuklukları akla getirmelidir (1–3).

IV- Etiyolojik İnceleme

İnfantil hipotoni değişik etiyolojik nedenlere bağlı gelişebilir.

a- Serebral Hipotoni:

Yenidoğanlar ve infantlarda birçok beyin hastalığında hipotoni gözlenir. Serebral hipotonide motor gelişimde gerilik, mental retardasyon, bilinç değişikliği, konvulziyon gibi diğer santral sinir sistemi bulguları görülebilir. Serebral hipotonide infantlarda makrosefali veya mikrosefali, dismorfik özellikler veya diğer organ malformasyonlarının bulunması, başparmağın diğer parmaklar tarafından sıkıca sarılması (kortikal fisting) ve bacakların çaprazlaması serebral disfonksiyonu işaret edebilir. Hipotoniye rağmen büyük ölçüde kas gücü korunmuştur ve hastalığın ilerleyen dönemlerinde kas atrofisi saptanabilir.

Üst motor nöron hastalıklarında derin tendon refleksleri artmış, Babinski ve klonus pozitif bulunabilir. Metabolik nedenlere bağlı akut ensefalopatilerde moro refleksi belirgin olabilir. Fizik muayenede zamanında kaybolması gereken reflekslerin devam ettiği saptanabilir (2,3).

Benign konjenital hipotoni: Benign konjenital hipotoni terimi, doğumdan itibaren hipotoninin varlığı, derin tendon reflekslerinin normoaktif olması, normal motor gelişim veya hafif motor gerilik ile birlikte olan ve zamanla düzelen hastalıkları tanımlamak için kullanılmaktadır. Familial geçişli olduğu kabul edilmekte olup bazı hastalarda eklem hiperelastisitesinin varlığı bildirilmiştir (4).

Kromozom hastalıkları: Hipotonik infantta; kraniyofasiyal ya da fiziksel dismorfizm bulguları ve mental retardasyon saptandığında otozomal kromozom anormallikleri araştırılmalıdır. Hastalarda el, yüz anomalileri, değişik dismorfik bulgular ve diğer organlarda da anormallikler saptanabilir. Hipotonik doğan bebeklerde 1/600–700 oranında görülen ve 21. kromozomun patolojisi sonucu oluşan Down sendromu ile 1/2500 oranında görülen ve 15q11-q13 delesyonu sonucu oluşan Prader-Willi sendromu en sık görülen kromozom anormallikleridir (5).

Kronik nonprogresif ensefalopati: Serebral disgenezi, çevresel faktörler, genetik bozukluklar ve kromozomal anormallikler sonucu ortaya çıkabilir. Kafa çevresi ve şeklindeki anormallikler ile diğer organ malformasyonlarının birlikte olduğu hipotonili hastalarda serebral disgeneziden şüphelenilmelidir (6).

Famlyal disotonmi (Riley-day sendromu): Otozomal resesif geçişli 9q31-q33 delesyonu sonucu oluşan genetik bir hastalıktır. Yenidoğan döneminde mekonyum aspirasyonu, emmenin olmaması, ve hipotoni en belirgin bulgulardır (2).

Oculoserebrenal sendrom (Lowe sendromu): Xq26.1 delesyonu sonucu oluşan, yenidoğan döneminde hipotoni, hiporefleksi, konjenital katarakt ve glokom, infant döneminde ise mental retardasyon, metabolik asidoz, proteinüri, aminoasidüri ve idrar asidifikasyon bozukluğu ile karakterize bir hastalıktır (7).

Peroksizomal hastalıklar: Peroksizomal hastalıkların en sık görülen formu serebrohepatorenal sendrom (Zellweger sendromu) olup neonatal adrenolkdistrofi ve Refsum hastalığı diğer formlarıdır (8).

GM1 gangliosidozlar: Beta galaktosidaz ve asialogangliosid enzim eksikliği sonucu oluşan GM1 gangliosidozlarda hipotoni, kaba yüz görünümü, frontal bölgede belirginlik, organomegali, skrotum ve ekstremite demi, inguinal veya umbilikal herni ve göz dibinde Japon bayrağı görünümü gözlenir (6).

GM2 gangliosidozlar: Hexozaminidaz A eksikliği sonucu gelişen Tay-Sachs hastalığında hipotoni, mental retardasyon, hiperakuzi, körlük ve makrosefali gözlenir. Bu bulgulara hepatosplenomegali ve kemik deformiteleri eşlik ederse Sandoff hastalığı dşnlmelidir. Her iki hastalıkta da göz dibinde Japon bayrağı görünümü saptanabilir (1).

b-Spinal Kord Hastalıklar:

Hipoksik iskemik myelopati: Hipoksik iskemik myelopati ciddi perinatal asfiksi sonucu oluşur. Etkilenen bebeklerde doğumda hipotoni ve arefleksi saptanır. Hipotoni ve arefleksi çoğunlukla serebral zedelenme sonucu görülmesine rağmen spinal kord zedelenmesinde de görülebilir. Ciddi asfikside beyinde gri cevherde iskemik nekrozla birlikte spinal korda da nekroz gözlenebilir (2).

Spinal kord zedelenmesi: Yenidoğan döneminde spinal kord zedelenmeleri genellikle zor ve uzamış doğum komplikasyonları sonucu oluşmaktadır (2,3).

c-Spinal Musküler Atrofi:

Otozomal resesif, X'e bağlı resesif veya otozomal dominant geçişli olan bağlı spinal musküler atrofiler (SMA) spinal kord ön boynuz hcellerinin ve beyin sapı motor nükleuslarının tutulduğu, hızlı ilerleyen, patolojisi programlanmış hücre ölümü ile açıklanan bir hastalıktır. Spinal musküler atrofisinin resesif geçiş gösteren iki formu vardır. En ağır formu olan SMA tip I doğumda veya ilk 6 ayda bulgu verirken, SMA tip II'de klinik bulgular genellikle 6–18. aylarda başlar. Heriki tip survival motor nöron gen(SMN geni) 5q13 kromozomda exon 7 ve 8'de homozigot delesyonuyla ilişkilidir. Nöronal apoptozis inhibitor protein geninin(NAIP geni) exon 5 delesyonu ilişkili olduğu ve fonksiyonunun fenotipin düzenlenmesi olduğu düşünülmektedir. Gen mutasyonunun saptanması ile tanı konulabilir. Serum kreatinin fosfokinaz düzeyleri genellikle normal olup hızlı seyir gösteren hastalarda hafif yükselme saptanabilir. EMG incelemesinde nörojenik bulgular, kas biyopsisinde ise grup atrofisi saptanır. Prenatal tanı korion villus biyopsisinde gen çalışmaları ile konulabilir (1,2,6,9).

d. Polinöropatiler:

Polinöropatiler, oluşum zamanına göre konjenital ve akkiz olmak üzere iki alt gruba ayrılır. Konjenital hipomiyelinizan nöropati yenidoğanlarda ilerleyici güçsüzlük, kas atrofisi, arefleksi, hipotoni ve bulbar kasların tutulduğu ekstraoküler belirtiler ve artrogripozis bulguları ile karakterize bir hastalıktır. Fizik muayenede derin tendon reflekslerinde azalma veya kaybolma, duyu kusuru ve hipotoni saptanması periferik nöropatiyi akla getirmelidir (6,10).

e. Nöromusküler Kavşak Hastalıkları:

Infantil botulizm: Clostridium botulinum tarafından oluşturulan ekzotoksin ile kontamine olmuş gıdaların yenilmesi ile oluşan klinik bir tablodur. 6 hafta–1 yaş arasında daha sıklıkla görülür. Vakaların %20'sinde bal ile kontamine olmuş gıda alınma öyküsü saptanır. Ekzotoksin asetilkolinin salınımını engelleyerek iskelet kaslarında ve otonomik sinirler tarafından inerve edilen son organlarda kolinerjik blokaj yapar. İlk belirti genellikle konstipasyon olup daha sonraları halsizlik, pitozis, fasiyal güçsüzlük, göz hareketlerinde kısıtlılık, solunum güçlüğü ve ani bebek ölümü gelişebilir. şüpheli olgularda elektrofizyolojik çalışmalar yapılarak nöromusküler geişde presinaptik blokajının gösterilmesi ile erken tanı konulabilir. EMG'de düşük amplitdl motor ünit potansiyellerinin varlığı, hızlı tekrarlayan uyarılara artan cevabın alınması patognomiktir (11).

Famlyal infantil miyasteni: Presinaptik ve postsinaptik bozukluğa neden olan birçok genetik bozukluk miyastenik sendromlara neden olur. Doğumdan hemen sonra beslenme güçlüğü, solunum yetmezliği gelişebilir ve mekanik ventilasyona ihtiyaç duyulabilir. Pitozis, generalize güçsüzlük, artrogripozis görülebilir. İntravenöz veya subkutan edrophonium chloride 0.15mg/kg yapılması ile güçsüzlük ve solunum zorluğunun intravenöz enjeksiyon sonrası 10 dakika içerisinde düzelmesi ile tanı konur (12,13,14).

Geçici neonatal miyasteni: Miyastenik anne bebeklerinin %10-20'sinde görülen ve annedeki antikrların fetusa pasif geçişi ile ortaya çıkan geçici bir klinik tablodur. Bazı yenidoğanlar intrauterin hipotonik olup artrogripozisli doğabilirler. Beslenme güçlüğü ve generalize kas güçsüzlüğü en belirgin bulgular olup semptomlar 5 gün -2 ay arasında devam edebilir. Yüksek serum asetilkolin reseptör antikrlarının gösterilmesi ve 0.15mg/kg dozunda edrophonium chloride yapılması sonrası geçici dzelmeyin gösterilmesi ile tanı konulur (14).

f. Konjenital Miyopati ve Konjenital Musküler Distrofiler:

Konjenital miyopatiler; infant ve erken çocuklukta gözlenen, yavaş ilerleme gösteren, kaslarda dejenerasyon, nekrozis, fibrozis ve rejenerasyonla karakterize hastalık grubunu oluştururlar (15).

Central core hastalığı: Central core hastalığı, doğumdan itibaren proksimal kaslarda güçsüzlük, kalça çıkığı, kifoskolyoz ve parmak fleksiyon kontraktürleri gibi iskelet deformitelerinin görüldüğü, kesin tanısı kas biyopsisi ile konulan otozomal dominant veya sporadik geçişli bir hastalıktır. Bu hastalıktan 19q13 kromozom bölgesinde ryanodin reseptör 1 gen mutasyonu sorumlu tutulmaktadır (16).

Konjenital fiber-type disproportion miyopati: Kk tip I kas liflerinin görülmesi ile karakterize bu hastalıkta sıklıkla alt ekstremiteyi tutan hafif hipotoni, ilerleyici olmayan kas güçsüzlüğü, eklem kontraktürleri ve iskelet deformiteleri görülür (2).

Miyotbler(centronuclear) miyopati: Yenidoğan döneminde generalize hipotoni ve solunum yetmezliği, derin tendon reflekslerinde kayıp, pitozis ve oftalmopleji ile giden bu hastalıkta genetik bozukluk olarak myotblerini kodlayan MTM1 gen mutasyonu Xq28 de gösterilmiştir. Otozomal dominant, resesif veya X'e bağlı geçiş görülebilmektedir (16).

Nemaline(Rod) miyopati: Değişik fenotipleri tanımlanan bu hastalıkta yenidoğan döneminde başlayan hipotoni, göz hareketlerinde kısıtlılık, yüz kaslarında güçsüzlük ve beslenme güçlüğü görülebilir. Otozomal dominant veya resesif geçişli olup serum CK düzeyleri normal veya hafif yükselmiş olabilir. Kesin tanı kas biyopsisi ile konulur (17).

g. Metabolik Hastalıklar:

Asid maltaz eksikliği (Pompe hastalığı)

Cytochrome-c-oxidase eksikliği

Fosfofuruktokinaz eksikliği

Fosforilaz eksikliği

Lipid depo hastalıkları

Konjenital glikosilasyon defektleri (1,2,6,18)

h. Konjenital Musküler Distrofiler (KMD):

Doğumda veya infant döneminde görülen hipotoni, erken dönemde gelişen kontraktürler, diffüz kas güçsüzlüğü ve atrofisi ile karakterize otozomal resesif geçişli bir grup hastalık olup hastalıkta birçok gen defekti tanımlanmıştır.

Ulrich's KMD'de bu bulgulara ek olarak distal eklemlerde hipermobilité, proksimal eklemlerde ise kontraktürler belirgindir.

Fukuyama KMD'de fukutin protein eksikliği sonucu yenidoğan döneminde başlayan güçsüzlük, hipotoni, eklem kontraktürleri, derin tendon reflekslerinde azalma, mikrosefali, gelişme geriliği, konvulzyonlar ve santral sinir sisteminde nöronal migrasyon anomalileri gözlenir.

Walker-Warburg sendromunda, generalize güçsüzlük, hipotoni, beyinde ciddi migrasyon bozuklukları, göz anormallikleri ve otozomal resesif geçiş gözlenir (19,20).

Kaynaklar

1. Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain&Development* 2003;27:457-476.
2. Fenichel GM. *Clinical Pediatric Neurology*. W.B. Saunders company, pp:2001,149-169.
3. Swaiman KF. Muscular tone. In: Swaiman KF, ed. *Pediatric Neurology: principles and practice*. The C.V. Mosby Company, Missouri 1989, pp:193-198.
4. Thompson CE. Benign congenital hypotonia is not a diagnosis. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:283-284.
5. Darras BT, Jones HR. Diagnosis of pediatric neuromuscular disorders in the era of DNA analysis. *Pediatr Neurol* 2000;23:289-300.
6. Demir E, Aynacı M, Topaloğlu H. Hipotonik infant. *Türkiye Klinikleri Journal of Pediatrics Special issue*.2003;1:106-112.
7. Lin T, Lewis RA, Nussbaum RL. Molecular confirmation of carriers of Lowe syndrome. *Ophthalmology* 1999;106:119-122.
8. Baumgartner MR, Verhoeven NM, Jacobs C, et al. Defective peroxisome biogenesis with a neuromuscular disorder resembling Werdnig-Hoffmann disease. *Neurology* 1998;51:1427-1432.
9. 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.
10. Tyson J, Ellis D, Fairbrother U, et al. Hereditary demyelinating neuropathy of infancy: A genetically complex syndrome. *Brain* 1997;120:47-63.
11. Cherington M. Botulism: update and review. *Semin Neurol*. 2004;24:155-63.
12. Richer LP, Shevell MI, Miller SP. Diagnostic profile of neonatal hypotonia: an 11-year study. *Pediatr Neurol* 2001;25:32-37.
13. Gay CT, Bodensteiner JB. The floppy infant: recent advances in the understanding of disorders affecting the neuromuscular junction. *Neurol Clin* 1990;8:715-725.
14. Gardnerova M, Eymard B, Morel E, et al. The fetal/adult acetylcholine receptor antibody ratio in mothers with myasthenia gravis as a marker for transfer of the disease to the newborn. *Neurology* 1997;48:50-54.
15. Dubowitz V. Congenital muscular dystrophy: an expanding clinical syndrome. *Ann Neurol* 2000;47:143-144.
16. Bornemann A, Goebel HH. Congenital myopathies. *Brain Pathol* 2001;11:206-217.
17. Tubridy N, Fontaine B, Eymard B. Congenital myopathies and congenital muscular dystrophies. *Curr Opin Neurol* 2001;14:575-582.
18. Zellweger H. The floppy infant: a practical approach. *Helv Paediatr Acta* 1983;38:301-306.
19. Fukuyama Y, Osawa M, Suzuki H. Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama type-clinical, genetic and pathological considerations. *Brain Dev* 1981;3:1-29.
20. Haltia M, Leivo I, Somer H, et al. Muscle-eye-brain disease: A neuropathological study. *Ann Neurol* 1997;41:173-180.