

SMJERNICE HRVATSKOG DRUŠTVA ZA DJEČJU NEUROLOGIJU ZA DIJAGNOSTIKU SINDROMA MLOHAVOG DOJENČETA

NINA BARIŠIĆ¹, RADENKA KUZMANIĆ-ŠAMIJA²

Sindrom mlohavog dojenčeta (floppy infant) čest je klinički problem u svakodnevnoj praksi. Klinička dijagnoza osniva se na oskudnosti spontane motorike, izrazitoj hiperekstenzibilnosti zglobova te smanjenom otporu pri izvođenju pasivnih pokreta. Sindrom mlohavog dojenčeta/djeteta može biti uzrokovan bolestima središnjeg živčanog sustava, neuromuskularnim bolestima, bolestima vezivnog tkiva, endokrinološkim poremećajima te kromosopatijama i različitim metaboličkim bolestima. Pristup mlohavom dojenčetu mora biti multidisciplinarni. Kako je etiologija heterogena, a dijagnostika složena, vrlo je važan racionalni pristup dijagnostičkoj obradi. U ovom radu dajemo prijedlog smjernica dijagnostičke obrade djece s hipotonijom ovisno o djetetovoj dobi te kliničkoj slici.

Deskriptori: SMJERNICE; DRUŠTVA; HRVATSKA; DIJAGNOZA; NOVOROĐENČE; HIPOTONIJA

Sindrom mlohavog dojenčeta (*floppy infant*) uobičajen je dijagnostički problem u novorođenačkoj odnosno dojenačkoj dobi (1).

ETIOLOGIJA I PATOGENEZA

Osnova normalnog tonusa je miotatski refleks. Za očuvanost normalnog mišićnog tonusa odgovorni su putovi u okviru fuzimotornog sustava, koji obuhvaćaju mišićna vretena i omogućuju kontrakciju kao odgovor na istezanje i inverzni miotatski refleks u okviru Golgijevog tetivnog organa. Bilo koje oštećenje koje uzrokuje prekid refleksa istezanja rezultira kliničkom slikom periferne hipotonije koju karakterizira gubitak mišićnog tonusa i gubitak tetivnih refleksa. Supraspinalna kontrola djeluje inhibitory na γ -motoneurone, što rezultira povećanom podražljivošću mišićnog vretena (2).

U ranoj dobi se, međutim, primarno ne razvija hipertonus, već hipotonija kao odraz oštećenja gornjeg motoneurona. Hiperefleksija je udružena s centralnom hipotonijom, što poslije uzrokuje razvoj spasticiteta (2).

Hipotonija može biti uzrokovana oštećenjima centralnog i perifernog živčanog sustava. Međutim, nerijetko se u mlađeg dojenčeta kliničkim pregledom uoči hipotonija, u čijoj se podlozi, usprkos opsežnoj dijagnostičkoj obradi, ne nađe nikakva bolest i koja, uz adekvatnu fizikalnu terapiju, postupno regredira, riječ je o benignoj esencijalnoj hipotoniji. Češće se javlja u određenim obiteljima i nerijetko je udružena s hiperobilnošću zglobova (3).

Sindrom mlohavog novorođenčeta/dojenčeta može biti uzrokovan bolestima središnjeg živčanog sustava (malformacije, poremećaji migracije, encefalopatije) (tablica 1), neuromuskularnim bolestima (tablica 2), zatim bolestima vezivnog tkiva (Ehlers-Danlosov sindrom, Marfanov sindrom), nasljednim endokrinološkim poremećajima (Prader-Willijev sindrom, kongenitalna hipotireoza), kromosopatijama (Downov sindrom, trisomija 18, trisomija 13, 4p sindrom) i različitim metaboličkim bolestima (or-

ganske acidemije, poremećaj glikozilacije-CDG, glikogenoze, bubrežne tubularne acidoze) (tablica 3) (4-6).

Nasljedni uzroci hipotonije u djeteta starijeg od godinu dana ne razlikuju se od nasljednih uzroka sindroma mlohavog dojenčeta. Najčešći uzrok sindroma mlo-

Tablica 1. Uzroci sindroma hipotoničnog dojenčeta: bolesti središnjeg živčanog sustava
Table 1. The causes of floppy infant syndrome: disorders affecting central nervous system

Perinatalno oštećenje mozga Perinatal brain damage Intrakranijalna krvarenja, hipoksična encefalopatija Intraventricular hemorrhage, hypoxic-ischemic encephalopathy
Leukodistrofije Leukodystrophies Krabbeova bolest Krabbe disease Niemann-Pickova bolest Niemann-Pick disease Pelizaeus-Merzbacherova bolest Pelizaeus-Merzbacher disease Leighov sindrom Leigh's syndrome
Kromosopatije Chromosomal disorders
Poremećaji migracije neurona Neuronal migration disorders
Poliomijelitis Poliomyelitis

¹ Klinika za pedijatriju, KBC Zagreb, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu

² Klinika za pedijatriju, KBC Split, Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Splitu

Adresa za dopisivanje:

Prof. dr. sc. Nina Barišić, dr. med., Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za pedijatriju, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, e-mail: barisic.nina@gmail.com

Tablica 2. Neuromuskularni uzroci sindroma mlohavog dojenčeta

Table 2. The causes of floppy infant: neuromuscular disorders

Prednji rog - donji motoneuron Anterior horn - motor neurons Spinalne mišićne atrofije tip 1 i 2 Spinal muscular atrophy type 1 and 2
Neuropatije Disorders of peripheral nerves Kongenitalna hipomijelinizacijska neuropatija Congenital hypomyelination neuropathy Kongenitalna aksonska neuropatija Congenital axonal neuropathy Nasljedna senzorna i autonomna neuropatija (III.) Hereditary sensory and autonomic neuropathy type III Guillain-Barréov sindrom Guillain-Barré syndrome
Bolesti neuromišićne spojnice Disorders of neuromuscular junction Kongenitalni mijastenični sindrom Neonatalna mijastenija Congenital myastenic syndrome Neonatalna miastenija Botulizam Botulism
Kongenitalna mišićna distrofija Miotona distrofija Congenital muscular dystrophy Miotonic dystrophy
Kongenitalne miopatije (najčešći uzrok) (nemalinska, miotubularna miopatija, bolest centralnih jezgara) Congenital myopathies (the most often cause) (nemaline, myotubular, centronuclear)
Metaboličke miopatije (glikogenoza tip II., III., mitohondrijske bolesti) Metabolic myopathies (glycogenosis type II and III, mitochondrial disorders)
Polimiozitis Polymyositis

havog dojenčeta i mlohavog djeteta su nasljedne bolesti mišića: kongenitalna mišićna distrofija i miotonična distrofija te kongenitalna miopatija. Simptomi hipoksičnog i ishemičnog oštećenja mozga mogu biti udruženi s različitim nasljednim i stečenim neuromuskularnim bolestima, koje se očituju kao sindrom hipotoničnog dojenčeta. Nasljedne mišićne bolesti mogući su uzrok respiratornog distresa te respiratorne insuficijencije u novorođenčeta, dojenčeta i djeteta starijeg od godinu dana (1).

Stečeni, akutni i kronični, uzroci hipotonije u novorođenčeta i dojenčeta te djeteta starijeg od godinu dana mogu se manifestirati lokaliziranom ili generaliziranom hipotonijom, odnosno slabošću mišića. Najčešći uzrok akutne generalizirane hipotonije u djeteta starijeg od godinu dana je Guillain-Barréov sindrom te

Tablica 3. Uzroci sindroma hipotoničnog dojenčeta: metaboličke bolesti

Table 3. The causes of floppy infant syndrome: metabolic diseases

Akutne encefalopatije (aminoacidopatije, organske acidurije, kongenitalna laktat acidoza, nedostatak sulfita oksidaza) Acute encephalopathies (aminoacidopathies, organic acidemias, congenital lactic acidosis, sulfite oxidase deficiency) Glikogenoze (deficit kiselice maltaze – glikogenoza II.) Disorders of glycogen metabolism (acid maltase deficiency – glycogenosis II) Poremećaj stvaranja energije (mitohondropatije) Defects of energy production (mitochondrial encephalopathies) Peroksizomski poremećaji u sintezi VLCFA (Zellweger sindrom) Peroxisomal processing of VLCFA (Zellweger syndrome) Kongenitalni poremećaj glikozilacije Congenital disorders of glycosylation
--

Tablica 4. Klinička razlika oštećenja gornjeg motoneurona i donjeg motoneurona

Table 4. Clinical characteristics of central and peripheral hypotonia and weakness

Hipotonija centralnog podrijetla – “floppy strong” Hypotonia upper motor neuron lesion	Hipotonija perifernog podrijetla – “floppy weak” Hypotonia lower motor neuron lesion
- Pojačani tetivni refleksi, klonus Hyperactive reflexes, clonus - Promjena stanja svijesti, konvulzije Impairment in level of consciousness, seizures - Aksijalna slabost Axial hypotonia - Usporen psihomotorni razvoj Developmental delay	- Hipo- ili arefleksija Absence of deep tendon reflexes - Slabost antigravitacijskih mišića Weakness of antigravity movements - Slabašan plač Weak cry - Fascikulacije jezika Tongue fasciculations - Paradoksalni pokreti prsnoga koša Paradoxical breathing pattern - Socijalna interakcija primjerena dobi Alert look

miozitis. U novorođenčeta i dojenčeta stečeni uzroci akutne hipotonije najčešće su stečene bolesti neuromuskularne spojnice te hipoksično-ishemično oštećenje središnjeg živčanog sustava. Lokalizirana mlohavost, posljedica je oštećenja centralnog ili perifernog živčanog sustava. Moždani udari, kljenut udova nakon epileptičkih napadaja te mononeuropatije ili plexopatije nakon trauma stečeni su uzroci lokalizirane hipotonije (1).

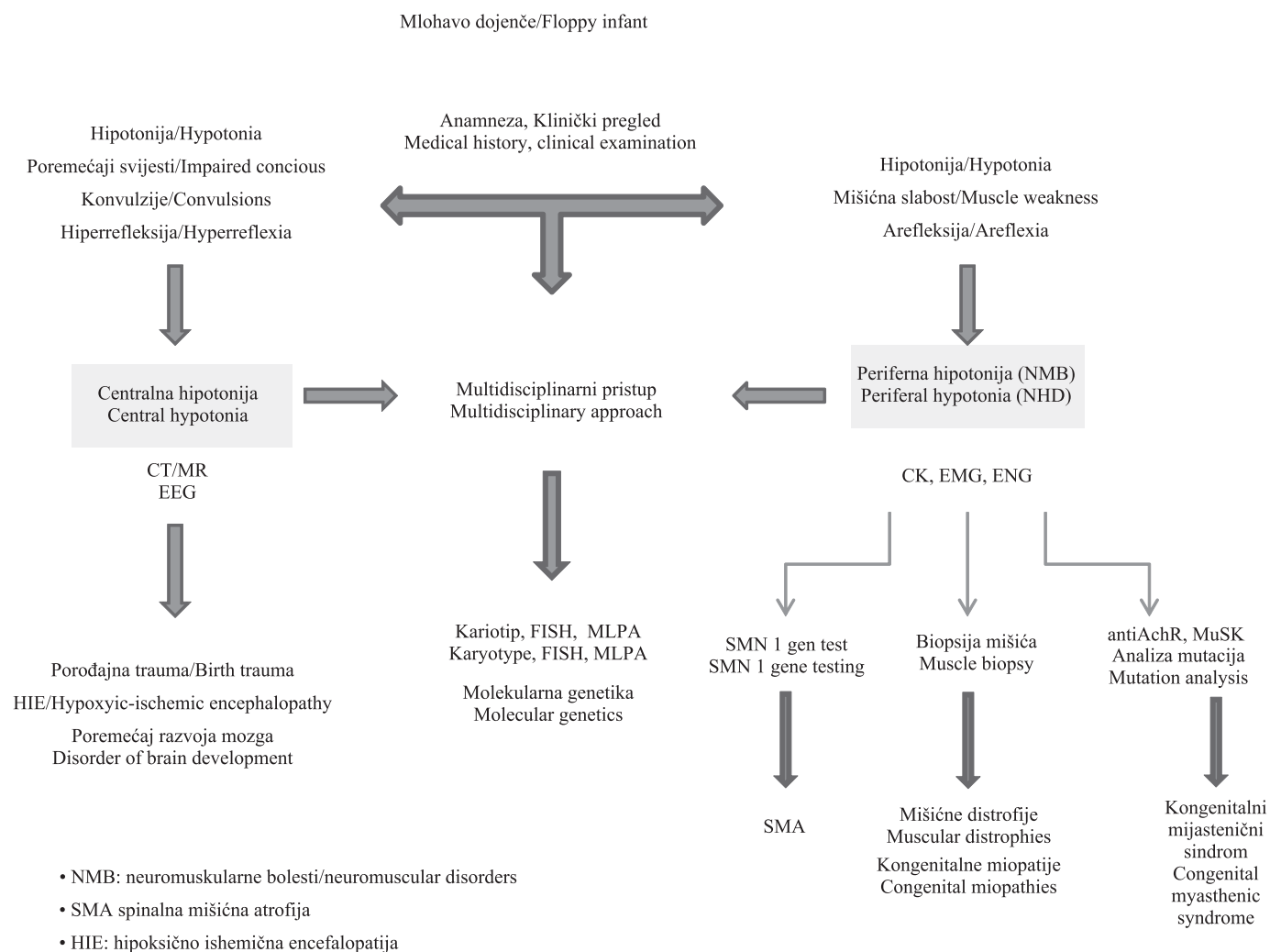
KLINIČKA SLIKA I DIJAGNOSTIKA

Klinička dijagnoza navedenog sindroma temelji se ponajprije na oskudnosti spontane motorike, odnosno na neobičnim položajima udova u odnosu na trup (položaj žabe). Hipotonično dojenče/dijete u supinaciji zauzima položaj maksimalne abdukcije i vanjske rotacije udova, uz odsutnost antigravitacijskih položaja te zaostajanje glave u odnosu na liniju trupa u trakciji. Hipotonija je uglavnom povezana s hiperekstenzibilnim zglobovima te oslabljenim tetivnim refleksima ili njihovim izostankom. Hipotonija nije uvijek povezana s mišićnom slabošću. Mlohavo dojenče ima teškoće sisanja i gutanja, slab

odnosno tihi plač. Izrazita hipotonija u novorođenačkoj dobi može biti uzrok respiratorne insuficijencije pa je, odmah nakon rođenja, potrebno strojno disanje (1).

Pomnim kliničkim pregledom potrebno je uočiti je li riječ o leziji gornjeg ili donjeg motoneurona (tablica 4). No mogućnost lokalizacije oštećenja nije uvijek moguća, posebno ako se simptomi preklapaju, u situacijama kad je podjednako zahvaćen i SŽS i periferni živci (leukodistrofije, Pelizeus-Merzbacherova bolest).

Veliku važnost u dijagnostici tih bolesti u novorođenačkoj, odnosno dojenačkoj dobi treba dati obiteljskoj anamnezi (postojanje miotonične distrofije ili mijastenije gravis u majke). Unutarmaternalnih pokreta fetusa nema ili su vrlo oskudni u novorođenčadi s ekstremnom hipotonijom. Polihidramnion je jedan od simptoma u novorođenčadi koja boluju od kongenitalne miotonične distrofije. Fenotipska obilježja poput diplegije mišića lica, fascikulacije jezika, odnosno artrogripoze, upućuju na prisutnost nasljednih neuromuskularnih bolesti. Slabost mišića lica izražena je u kongenitalnim miopatijama, no nema je u spinalnim mišićnim atrofijama. Otežano sisanje i gutanje pri-



Slika 1. Algoritam obrade mlohavog dojenčeta
Figure 1. Diagnostic algorithm in floppy infant

sutno je u slučaju teških spinalnih mišićnih atrofija sa zahvaćanjem mišića koje inerviraju moždani živci, zatim kod kongenitalne miotonične distrofije, miotubularne miopatije i novorođenačke mijastenije, ali i kod Prader-Willijevog sindroma te kod perinatalne asfiksije. Zahvaćanje mišića oka izraženo je u slučaju mitohondrijskih bolesti, kongenitalnih miopatija i miotonične distrofije. Kataraktu te retinopatiju nalazimo u peroksisomskim bolestima, a dislokaciju leće u slučaju nedostatka kofaktora molibdena. Kontraktуре su tijekom porođaja izražene kod kongenitalne mišićne distrofije te kongenitalne miotonične distrofije.

Uočavanje dismorfni kliničkih obilježja usmjerava nas na daljnju kliničku obradu i buduće genetičko savjetovanje obitelji i srodnika. Minor anomalije nemaju većeg kliničkog značenja (osim estetskog), no imaju iznimnu dijagnostičku i prediktivnu vrijednost te su gotovo

uvijek ključ rješavanja diferencijalne dijagnostike (2).

Dijagnostička obrada obuhvaća određivanje vrijednosti kreatin-kinaze, osnovnu metaboličku obradu (laktat, karnitin, amonijak, mioglobin, organske kiseline, aminokiseline u serumu i mokraći, masne kiseline vrlo dugih lanaca), zatim elektromioneurografiju (EMNG), biopsiju mišića i živca, imunocitokemiju, kariotip i molekularno-genetičku analizu. U mlohavog novorođenčeta i dojenčeta ponajprije je potrebno analizirati DNA, radi isključenja spinalne mišićne atrofije (tip 1) te kongenitalne miotonične distrofije (DM1).

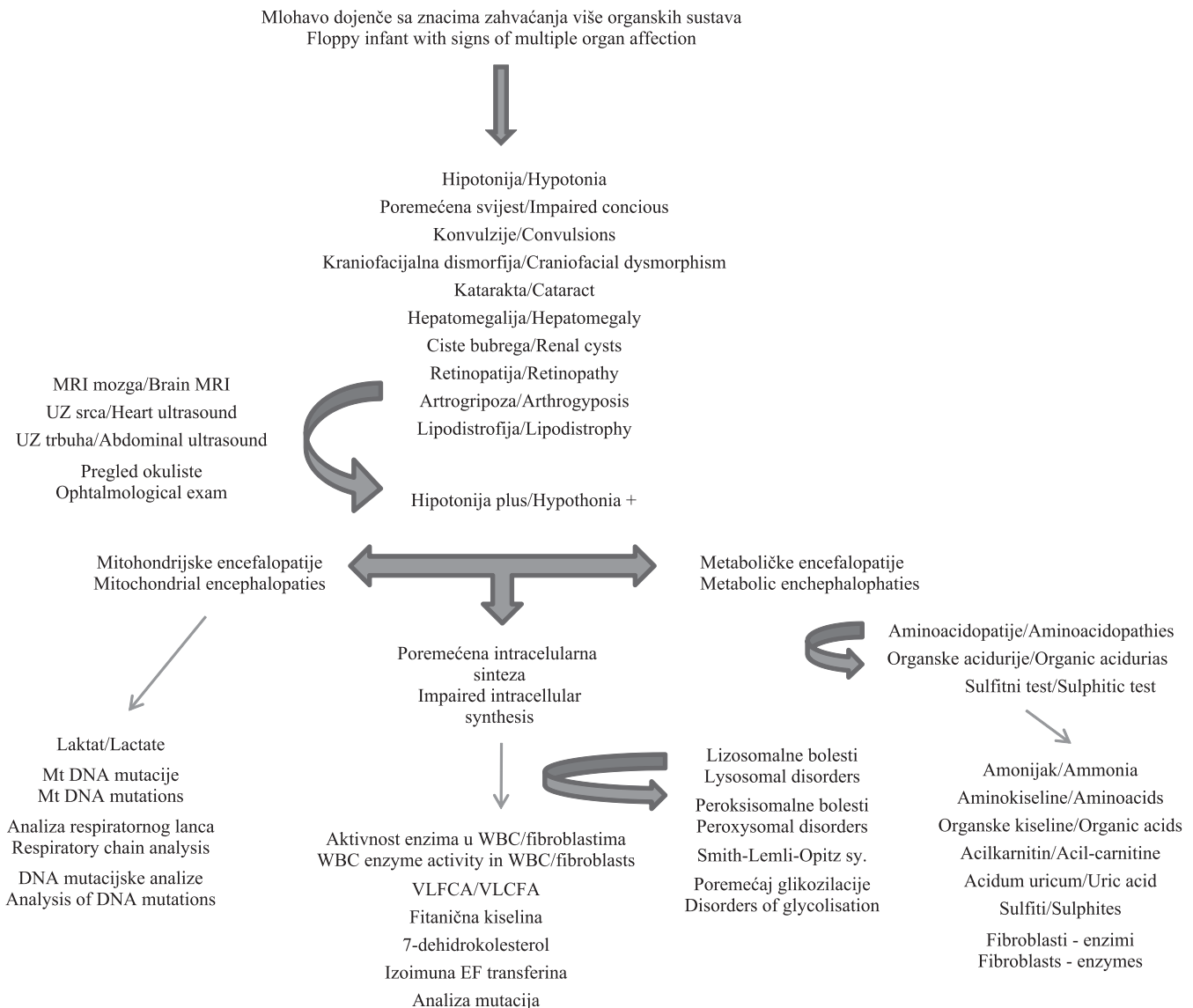
Uz elektromiografiju uvijek je potrebno učiniti i motornu i senzornu neurografiju. Korelacija nalaza EMNG-a i biopsije mišića upućuje na to da se nalazi slažu s konačnom dijagnozom u 90-100% slučajeva, ako je riječ o neurogenoj leziji, ali u slučaju miopatija podudarnost iznosi svega 10-20%. Senzitivnost EMNG-a

ovisi o djetetovoj dobi i manja je od 14% u djece mlađe od 2 godine, dok s djetetovom dobi raste do 75% (7). Fibrilacije, odnosno spontana aktivnost, detektiraju se u sindromu mlohavog dojenčeta, osim u slučaju spinalne mišićne atrofije te oštećenja leđne moždine i u polineuropatiji, kongenitalnih miopatija, miotonične distrofije, polimiozitisa i glikogenoza.

Potrebno je svakako učiniti elektrokardiografiju (EKG), te ultrazvuk srca. Budući da je u neke djece s kongenitalnom hipotonijom izražena simptomatologija povezana sa središnjim živčanim sustavom, obrada uključuje elektroencefalografiju (EEG), slikovne pretrage mozga (ultrazvuk mozga, kompjuteriziranu tomografiju (CT) i magnetsku rezonanciju (MR)) uz psihometrijska ispitivanja (slike 1 i 2).

DIFERENCIJALNA DIJAGNOZA

Sindrom mlohavog novorođenčeta ili dojenčeta može biti uzrokovan bolestima



Slika 2. Algoritam pretraga mlohavog dojenčeta sa znacima zahvaćanja više organskih sustava
Figure 2. Diagnostic algorithm in floppy infant with complex multisystem involvement

središnjeg živčanog sustava, neuromuskularnim bolestima, bolestima vezivnog tkiva, nasljednim endokrinološkim poremećajima, kromosomopatijama i različitim metaboličkim bolestima. Metaboličke bolesti vrlo su rijedak uzrok kongenitalne hipotonije u novorođenoj dobi (4-6). Kongenitalna hipotonija može (vrlo rijetko) biti uzrokovana i upalnim procesima. Mijelitis kao posljedica unutarmaterničnih infekcija ili Guillain-Barréov sindrom mogu biti uzrok sindroma mlohavog dojenčeta ili novorođenčeta. Opisan je i polimijelitis kod novorođenčadi kao uzrok sindroma mlohavog dojenčeta te postvakcinalni poliosindrom (8, 9). Kateterizacija pupčane arterije može uzrokovati infarkt leđne moždine i razvoj akutne paraplegije, vjerojatno kao poslje-

dica položaja katetera u blizini Adamkiewitzeve arterije (10).

Uzroci hipotonije u djece

Uzroci akutne opće slabosti ponajprije su povezani s oštećenjem pojedinih dijelova motorne jedinice. Guillain-Barréov sindrom uz akutni miozitis svakako je najčešći uzrok opće slabosti u djece. Razvoj opće slabosti u slučaju Guillain-Barréovog sindroma može biti različito dug, od fulminantnog tijeka s razvojem respiratorne insuficijencije tijekom nekoliko sati do postupnog razvoja kroz nekoliko dana. Treba naglasiti da su klinički simptomi slabosti u Guillain-Barréovom sindromu simetrično izraženi, za razliku od poliosindroma za koji je tipičan

asimetričan raspored slabosti udova. Miastenija gravis u djece vrlo je rijetka pojava, premda u diferencijalnoj dijagnozi treba uključiti i bolesti neuromuskularne spojnice, koje mogu biti kongenitalne (kongenitalni mijastenični sindromi) ili stečene (miastenija gravis, botulizam, otrovanje organofosfatima). Zjenice su u botulizmu midrijatične, a u otrovanju organofosfatima miotične (11, 12). Otrovanje organofosfatima, teškim metalima i životinjskim otrovima (zmije, školjke, ribe), lijekovima (izoniazid, nitrofurantoin, vinkristin, fenitoin, takrolimus, soli zlata, antiretroviralni lijekovi), zatim boreliozu uzrok su akutne opće slabosti. Poremećaji ravnoteže elektrolita, posebno hiperkalcijemija i hipokalcijemija te hiperkalcijemija, uzrok su opće slabosti. Akut-

na intermitentna porfirija može se također očitovati općom slabošću. U bolesnika koji se nalaze u jedinicama intenzivnog liječenja opća slabost može biti uzrokovana razvojem akutne polineuropatije (1).

Opća slabost može biti uzrokovana polimiozitisom, odnosno rabdomiolizom u okviru različitih miopatija. U okviru rabdomiolize oslobađa se mioglobin koji može uzrokovati akutnu insuficijenciju bubrega, kao i u bolesnika koji su dugo trajno nepokretni ili u bolesnika sa slikom *crush*-sindroma. Naporne vježbe u bolesnika s miopatijom također mogu rezultirati rabdomiolizom.

Trihinelozu se manifestira bolovima i oteklinama mišića uz ubrzanu sedimentaciju te eozinofiliju. U bolesnika kojima je potrebno strojno disanje, pogotovo u onih liječenih steroidima i neuromuskularnim blokatorima, razvija se miopatija u vidu opće mišićne slabosti koja onemogućuje odvajanje od respiratora.

Periodičke paralize, hiperkalijemijske ili hipokalijemijske, kanalopatije su koje se manifestiraju periodičkim razvojem opće slabosti.

Sindrom hipotonije (*hypotonia-hyporesponsive episode* - HHE), udružen s reduciranim odgovorom na vanjske podražaje te promjenom boje kože (bljedoća, cijanoza), najčešće se manifestira nakon primjene cjepiva protiv hripavca, ali i nakon primjene cjepiva protiv difterije, tetanusa, hepatitisa B i *Haemophilus influenzae* tip b. Učestalost je 4-250/100

000. Najčešće se manifestira nakon prvoga cijepljenja protiv DTP-a (difterija, tetanus, hripavac), a simptomi sindroma hipotonije očituju se odmah nakon primjene cjepiva ili 48 sati poslije nje (1).

Dijagnostika akutne opće ili lokalizirane djetetove slabosti također obuhvaća neuroradiološke pretrage: CT mozga, EEG, MR mozga i leđne moždine te EMNG.

Oštećenje donjeg motoneurona, ponajprije korijena i perifernog živca, najčešće je uzrok lokalizirane mlohavosti udova.

Akutna lokalizirana mlohava slabost može biti uzrokovana i oštećenjem centralnog motoneurona. Mlohava slabost udova s najčešće prisutnim, ali oslabljenim refleksima razvija se nakon napadaja (Toddova kljenut). Moždani udar može se manifestirati mlohavom kljenutu udova (1).

Potrebno je odrediti vrijednosti kreatin-kinaze i elektrolita u krvi, učiniti lumbalnu punkciju i analizu cerebrospinalnog likvora, test edrofonijem, odnosno prostigminom. Obrada obuhvaća određivanje mioglobina u serumu i mokraći, kolinesterazne aktivnosti, autoantitijela na acetilkolinске receptore (AChR), *skrining*-analizu različitih uzroka hiperkoagulabilnih stanja i toksikološku analizu krvi i mokraće.

Autori izjavljuju da nisu bili u sukobu interesa.
Authors declare no conflict of interest.

LITERATURA

1. Barišić N. Pedijatrijska neurologija. 1 izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2009.
2. Prasad AN, Prasad C. Genetic evaluation of the floppy infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2011; 16:99-108.
3. Pisani F, Carboni P. Role of EMG in congenital hypotonia with favorable outcome. *Acta Biomed.* 2005;76:171-4.
4. Prasad A, Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain Dev.* 2003;27:457-76.
5. Lee JS, Hwang JS, Ryu KH, Lee EH, Kim SH. Mitochondrial respiratory complex I deficiency simulating spinal muscular atrophy. *Pediatr Neurol.* 2007;36:45-7.
6. Erazio-Toricelli R. Neonatal hypotonia. *Rev Neurol.* 2000;31:252-62.
7. Cetin E, Cuisset JM, Tiffreau V, Vallée L, Hurtevent JF, Thevenon A. The value of electromyography in the aetiological diagnosis of hypotonia in infants and toddlers. *Ann Phys Rehabil Med.* 2009; 52:546-58.
8. Bergeisen GH, Bauman RJ, Gilmore RL. Neonatal paralytic poliomyelitis: a case report. *Arch Neurol.* 1986;43:192-4.
9. Beausoleil JL, Nordgren RE, Modlin JF. Vaccine associated paralytic poliomyelitis. *J Child Neurol.* 1994;9:334-5.
10. Munoz ME, Roche C, Escriba R, et al. Flaccid paraplegia as a complication of umbilical artery catheterization. *Pediatr Neurol.* 1993;9:401-3.
11. Engel AE. 73rd ENMC International Workshop: congenital myasthenic syndromes. 22-23 October, 1999, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul Disord.* 2001;11:315-21.
12. Pickett J, Berg B, Chaplin E, Brunstetter-Shafer MA. Syndrome of botulism in infancy: clinical and electrophysiologic study. *N Engl J Med.* 1976;295: 770-2.

Summary

GUIDELINES OF THE CROATIAN SOCIETY OF PEDIATRIC NEUROLOGY FOR THE DIAGNOSIS OF FLOPPY INFANT

N. Barišić, R. Kuzmanić-Šamija

Floppy infant syndrome is a common diagnostic problem in newborns and infants. Clinical diagnosis is based on restriction of spontaneous motor activity, joint hypermobility and lack of resistance on passive movement examination. Floppy infant syndrome may be caused by the central nervous system, neuromuscular, connective tissue, endocrinological, chromosomal, genetic and metabolic disorders. The diagnostic work-up in many instances is often complex and requires multidisciplinary assessment. As the etiology is heterogeneous and diagnostic procedures are complex, rational approach to the diagnostic process is of utmost importance. In this paper, we present recommendations for the evaluation of children with hypotonia depending on the child's age and clinical picture.

Descriptors: PRACTICE GUIDELINES AS TOPIC; SOCIETIES; CROATIA; DIAGNOSIS; INFANT; MUSCLE HYPOTONIA

Primljeno/Received: 10. 4. 2012.
Prihvaćeno/Accepted: 10. 4. 2012.