

“Stiff baby syndrome” de diagnóstico neonatal. A propósito de un caso

Jaioberri aroan diagnostikatutako “Stiff baby syndrome”-a. Kasu baten harira

M. Arenaza Oreja, A. Castro Quiroga,
I. Urriza Ripa, N. Gorria Redondo

Unidad de Neonatología. Unidad de
Neuropediatría. Servicio de Pediatría.
Hospital Universitario de Navarra

LABURPENA

Herentziazko hipereplexia edo “stiff baby syndrome”-a jaioberri aroan azaleratzen den eta ezohikoa suertatzen den gaixotasun neuromotore da.

Jarraian neonatologiako unitatean artatutako garaizko jaioberri baten kasu klinikoa aurkezten dugu. Hasiera bateko ospitaleratze arrazoia arnas distresa izan arren, jaio ondorengo lehen orduetan hipertonia axiala garatzen duela antzematen da. Hipertonia basal honi tonuaren areagotze eta zurruntasun orokortuaz ezaugarritzen diren krisiak gaineratzen zaizkio. Diagnostiko diferentzialerako, ohikoenak diren gaixotasunak baztertu eta gero, hipereplexia hereditarioaren zantzu diagnostikoarekin eritasun honetarako aukerazkoa den farmakoa (klonazepam-a) eman eta erantzuna positiboa dela ikusten da. Gerora, genomaren sekuentziazio masiboak GLRA1 genearen mutazioa erakusten du diagnostikoa baieztatuz.

Gaixotasun honen epe luzerako pronostikoa ona den arren, jaioberri garaian zurruntasun krisien ondorioz laringoespasmu gertakariak izan daitezke eta hauek bat-bateko heriotzera eramán dezakete pazientea. Análisi genetikoa esker diagnostikoa modu goiztiar batean baieztatu daiteke eta beharrezkoak diren neurriak garaiz hartu, hala nola etxeko monitorizazioa.

Hitz gakoak: Hipereplexia; “Stiff baby syndrome”; Hipertonia; Genomaren sekuentziazio masiboa.

RESUMEN

La hipereplexia hereditaria o “stiff baby syndrome” es un trastorno neuromotor muy infrecuente que suele manifestarse en el período neonatal.

Presentamos el caso clínico de una recién nacida a término que ingresa en unidad neonatal inicialmente por distrés, pero que en las primeras horas de vida desarrolla hipertonia axial a la que se añaden episodios de aumento de la hipertonia basal y rigidez generalizada. Tras descartar los procesos más frecuentes, con la sospecha diagnóstica de hipereplexia hereditaria se realiza prueba terapéutica con

clonazepam obteniendo respuesta positiva. La secuenciación masiva del genoma, muestra una mutación en el gen GLRA1 que confirma el diagnóstico.

Aunque el pronóstico de esta entidad a largo plazo es bueno, los episodios de rigidez durante el período neonatal pueden desencadenar laringoespasmu que puede dar lugar incluso a muerte súbita. El estudio genético permite adelantar la confirmación diagnóstica de forma considerable y, por tanto, tomar las medidas oportunas de forma precoz, como por ejemplo la monitorización domiciliaria.

Palabras clave: Hipereplexia; “Stiff baby syndrome”; Hipertonia; Secuenciación masiva del genoma.

INTRODUCCIÓN

Dentro de los trastornos neurológicos hereditarios de debut neonatal se encuentra la hipereplexia hereditaria o “stiff baby syndrome”. Entidad de muy baja incidencia (aproximadamente 200 casos descritos con confirmación genética)⁽¹⁾.

Su presentación clínica consiste en la triada de rigidez de inicio neonatal, reflejo de sobresalto exagerado en respuesta a estímulos táctiles o auditivos, seguido de rigidez generalizada transitoria; aunque en casos graves, puede llegar a producir apneas potencialmente mortales⁽²⁾.

La sospecha diagnóstica es clínica confirmando mediante estudio genético.

El diagnóstico precoz durante la etapa neonatal es de interés ya que existe un tratamiento efectivo (clonazepam) que alivia la sintomatología. A continuación, presentamos el caso clínico de una recién nacida con confirmación genética de hipereplexia hereditaria⁽²⁾.

OBSERVACIÓN CLÍNICA

Recién nacida a término que ingresa en unidad neonatal al nacimiento por distrés respiratorio moderado, en contexto de parto instrumentado por riesgo de pérdida de

bienestar fetal y distocia de hombros al final del expulsivo. Al nacimiento precisa ventilación con presión positiva intermitente hasta el 5º minuto de vida, siendo trasladada a la unidad para continuar soporte respiratorio no invasivo con buena evolución respiratoria. Inicialmente presenta hipotonía que en primeras horas de vida, en exploraciones neurológicas seriadas vira a hipertonia axial importante con conservación de vigilia, flexión marcada de las extremidades, moro simétrico de bajo umbral con inclusión de pulgares y reflejos osteotendinosos exaltados. Inicialmente se cataloga como encefalopatía hipóxico isquémica leve con puntuación 4-5 en escala de García-Alix, sin criterios de hipotermia activa. APGAR 6/8/9 y datos indirectos de acidosis perinatal con elevación de CK (6.000 U/L), hipertransaminasemia (AST 99 U/L) e hiperlactacidemia (8,7 mmol/L).

A las 12 horas de vida, presenta episodio de aumento hipertonia basal con rigidez generalizada, dudosa desviación de la mirada y trismus que cede con midazolam. Ante sospecha de crisis convulsiva, se coloca registro de electroencefalograma integrado por amplitud (aEEG) que muestra patrón continuo con ciclos de sueño-vigilia. Se completa estudio con electroencefalograma (EEG) convencional y ecografía transfontanelar, siendo ambas normales. A las 25 horas de vida, presenta nuevo episodio de características similares por lo que se decide iniciar tratamiento anticonvulsivo con fenobarbital como ensayo terapéutico sin mejoría de la hipertonia basal. En los días sucesivos se concatenan nuevos episodios de características similares, realizándose electroencefalogramas convencionales sin correlato eléctrico. Presenta elevación franca de reactantes de fase aguda, por lo que se completa estudio con punción lumbar que muestra citoquímica normal y a la espera de resultados de cultivo y PCR de virus herpes en LCR, se añade antibioterapia empírica y aciclovir. Las pruebas microbiológicas resultan negativas por lo que tras 24 horas de tratamiento se suspende aciclovir y se completan 7 días de tratamiento antibiótico con descenso adecuado de reactantes de fase aguda. Se amplía estudio metabólico en

sangre, orina y LCR con resultado normal. Se realiza RMN cerebral que muestra pequeños focos de hemorragia subaracnoidea aguda temporo-occipital derecho y pequeño hematoma subdural laminar en tentorio cerebeloso derecho, hallazgos que no justifican la clínica de la paciente.

En la anamnesis dirigida de la paciente: no consanguinidad, historia de crisis que la madre verbaliza como "convulsivas" similares a las presentadas por la paciente no estudiadas en país de origen (abuela y hermanas maternas).

Ante el resultado negativo de las pruebas complementarias solicitadas, clínica de la paciente y la historia familiar, se sospecha posible "stiff baby syndrome". Se realiza ensayo terapéutico con clonazepam, dosis inicial 0,1 mg/kg/día, con respuesta positiva, que precisa aumento de dosis hasta 0,3 mg/kg/día para adecuado control de la sintomatología. Se realiza secuenciación del genoma completo de la paciente mediante técnica de secuenciación masiva (*New generation Sequencing*, NGS) mostrando heterocigosis la variante c.920A>G, p.Tyr307Cys en el gen GLRA1 que confirma el diagnóstico de hipereplexia hereditaria. El estudio genético realizado a la progenitora revela la misma mutación de la paciente.

Durante los primeros meses de vida, a pesar de tratamiento persistieron las pausas de apnea, reflujo gastroesofágico patológico y limitaciones en la nutrición enteral. Se realizaron varias fibroscopias sin hallazgos patológicos salvo el reflujo, requirió gastrostomía a los dos meses de vida por dificultades en la deglución y es portadora de monitor de apneas.

DISCUSIÓN

La hipereplexia hereditaria consiste en una disfunción de los receptores de glicina del sistema nervioso central. Se han identificado hasta cinco genes implicados: SLC6A5, GLRB, GPHN, ARHGEP9 y GLRA1. Este último es el más frecuentemente involucrado (60% de los casos)⁽³⁾. Codifica la subunidad alfa 1 del

receptor de glicina y sus mutaciones producen disfunción de los canales de cloro perdiendo la inhibición de la señalización celular a nivel de troncoencéfalo y médula espinal⁽⁴⁾.

Los pacientes afectados tienen mayor incidencia de luxación congénita de cadera, hernias, mioclonías nocturnas, dificultades para la alimentación pudiendo presentar incluso apneas por laringoespasma habiéndose relacionado en la bibliografía con muerte súbita, por lo que está indicado la monitorización cardio-respiratoria domiciliaria⁽⁵⁾.

Aunque existen casos esporádicos, suelen haber antecedentes familiares. La herencia consiste en una afectación monogénica de expresión heterogénea, encontrándose casos tanto de herencia autosómico recesiva como dominante⁽⁶⁾.

Dentro del diagnóstico diferencial se incluyen los propios de los cuadros epileptiformes en el período neonatal (encefalopatía hipóxico-isquémica, errores congénitos del metabolismo, la sepsis neonatal^(2,4)).

El diagnóstico se basa en el estudio genético dirigido por la sospecha clínica. La utilización de secuenciación masiva de exoma o genoma completo puede ayudar a adelantar el diagnóstico y evitar la realización de pruebas de escasa rentabilidad, situación que se da muchas veces caso de enfermedades muy poco frecuentes⁽²⁾.

El tratamiento de elección es el clonazepam y la respuesta a este apoya la sospecha diagnóstica. Se recomienda iniciar a dosis de entre 0,01 mg/kg/d y 0,1 mg/kg/d⁽³⁾.

El pronóstico suele ser bueno con mejoría de la hipertonia a partir de los 2-5 años de edad, aunque los episodios de sobresalto pueden persistir en la edad adulta con mayor riesgo de caídas⁽³⁾.

BIBLIOGRAFÍA

1. Lallar M, Srivastava A, Phadke SR. Hyperekplexia: A forgotten diagnosis clinched by next-generation sequencing. *Neurol India*. 2017; 65(5): 1065-7.
2. Balint B, Thomas R. Hereditary Hyperekplexia Overview [Internet]. PubMed: GeneReviews; 31 Jul 2007 [Revisado 19 dic 2019. Consultado 3 dic

- 2022]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1260/>
3. Sainia AG, Pandey S. Hyperekplexia and other startle syndromes. *J Neurol Sci.* 2020; 216: 117051.
 4. Meinck HM. Hiperekplexia hereditaria [Internet]. Orphanet; agost 2020 [Consultado 3 dic 2022]. Disponible en: <https://www.orpha.net/consor4.01/www/cgi-bin/Disease/>
 5. Sharma SD, Sarna A, Mukhopadhyay S. Neonatal Hyperekplexia: The Stiff-Baby Syndrome. *Indian Pediatr.* 2006; 43(6): 539-41.