

M.P. Angulo Barreras, C. De la Infiesta  
Alvarez, C. Centeno Monterrubio,  
C. Castro Laíz, L. Martín Vargas

*An Esp Pediatr* 1997;46:288-290.

### Introducción

La hipomotilidad fetal durante el embarazo responde a diversas etiologías y es responsable de diferentes anomalías. Las causas pueden ser un oligohidramnios o trastornos fetales que afecten a la motilidad intraútero. Las consecuencias son múltiples deformidades que pueden constituir síndromes o fenotipos más o menos específicos, como la artrogriposis múltiple congénita (AMC) o el síndrome del cordón corto, que también se llamó síndrome de Pena-Shokeir.

El síndrome de Pena-Shokeir fue descrito inicialmente en pacientes con un substrato etiopatogénico neurógeno, de origen presumiblemente genético y con carácter letal al nacimiento<sup>(1)</sup>. Hoy sabemos que "no es un diagnóstico ni un síndrome definido, sino más bien la descripción de un fenotipo producido por aquinesia fetal, o disminución de los movimientos intraútero". Se caracteriza a grandes rasgos por polihidramnios, retraso de crecimiento intrauterino, hipoplasia pulmonar, anomalías craneofaciales y de extremidades, contracturas musculares y cordón umbilical corto<sup>(2)</sup>. El cordón corto (< 35 cm), siempre presente en este fenotipo, nos debe alertar sobre su existencia<sup>(2-4)</sup>. Actualmente, tras la confirmación experimental de Moessinger (1983), se utiliza el término de Secuencia Akinesia/Hipokinesia Fetal, para designar el trastorno<sup>(5)</sup>.

Nuestro propósito al describir la casuística de nuestro centro, es incidir en la importancia del estudio individualizado para averiguar el trastorno subyacente, que puede ser radicalmente diferente en cada caso, y que nos permitirá emitir un pronóstico y consejo genético adecuados.

### Material y métodos

En el periodo comprendido entre 1990 y 1995, cuatro recién nacidos (RN) han sido diagnosticados en nuestro centro de síndrome del cordón corto. Se realizaron los estudios necesarios para llegar a definir la etiopatogenia. Han sido controlados evolutivamente de forma multidisciplinaria.

#### Caso 1

Varón, nacido a las 37 semanas de gestación y peso natal (PN) 2.300 g (< P10). Desde el nacimiento presenta rechazo par-

## Secuencia akinnesia/hipokinesia fetal (síndrome de Pena-Shokeir). Aportación de 4 casos con etiología y pronóstico diverso

cial de tomas, vómitos, hipotonía y decaimiento. Exploración: hipoactividad, hipotonía cervico-axial y reflejo de Moro débil; facies anómala con boca en carpa, discreta retrognatia y metatarso adducto derecho. En la historia obstétrica consta la existencia de cordón umbilical corto con placenta normal. Se descarta infección intrauterina y perinatal y patología metabólica. Estudios bioquímicos (incluida CPK) y cerebrales (EEG - ecografía) resultan normales. A los 6 meses presenta exploración física y desarrollo psicomotor normales. Este cuadro de hipomotilidad fue transitorio y al no encontrarse una etiología evidente se catalogó de origen criptogénico.

#### Caso 2

Mujer nacida a término, PN=2.410 g (P10-25). En el parto se observa un cordón umbilical muy corto. Muestra hendidura parpebral antimongoloide; orejas y cabello de implantación baja, cuello corto, mamilas separadas; implantación distal del pulgar; caderas, rodillas y pies calcáneos fijados en flexión; ano anterior. Se descarta infección intrauterina. La serie ósea muestra: costillas finas, escoliosis dorsolumbar, anomalías sacras con ensanchamiento del canal espinal a nivel lumbosacro, y anomalías vertebrales y huesos largos finos con estriación vertical. Radiografía craneal, ecografía cerebral y potenciales evocados auditivos son normales. Cariotipo: 46XX. Estudio cardiológico demuestra una comunicación interauricular y persistencia del conducto arterioso. Posteriormente se constata hipertonía de extremidades, retraso psicomotor y espasmos infantiles que persisten a pesar del tratamiento médico. El EEG es característico de síndrome de Othahara. La evolución actual es desconocida por abandono del seguimiento a los 4 meses de vida.

#### Caso 3

Varón, RN de 41 semanas de gestación y PN=2.760 g (P 10-25); hijo de madre sana. Antecedentes perinatales: hipomotilidad fetal, parto por cesárea debido a presentación podálica y cardiotocograma patológico, placenta de tamaño normal y cordón umbilical muy corto. Exploración: facies amílica y asimétrica, micrognatia, hiperplasia gingival, tortícolis, pabellones auriculares asimétricos bien implantados; micropene y criptorquidia bilateral; articulaciones de codos, muñecas, caderas y rodillas fijadas en flexión, caderas luxadas; hipotonía generalizada con llanto y reflejo de Moro débiles, reflejos osteotendinosos ausentes. La serie ósea constata bandas hiperclaras metafisarias en rodillas. Analítica general, ecografía cerebral y renal, EEG y ni-

Unidad Neonatal. Hospital de Cruces. Barakaldo (Vizcaya).  
Correspondencia: Dra. M<sup>a</sup> Pilar Angulo Barreras  
Unidad Neonatal. Departamento de Pediatría. 48903 Barakaldo. Vizcaya  
Recibido: Febrero 1996  
Aceptado: Diciembre 1996

veles de testosterona son normales. Cariotipo: 46XY. Se descarta una miastenia congénita con el test de Tensilón. Actualmente tiene 3 años de edad. Adquirió deambulación independiente pero persiste hipotonía con reflejos osteotendinosos presentes, y desarrollo psicomotor retrasado. Persisten alteraciones genitales descritas, además de haber desarrollado una obesidad extrema, llegando al diagnóstico clínico de síndrome de Prader-Willi, sin anomalías en el cariotipo convencional y de bandas.

#### Caso 4

RN mujer de 41 semanas de gestación, primer hijo de padres sanos, PN= 3.100 g (P25-50). Antecedentes perinatológicos: movimientos aparentemente normales desde el 4º mes de gestación, cardiotocograma patológico, cordón umbilical muy corto. Desde el nacimiento presenta hipotonía, facies amímica con frente amplia y micrognatia, cuello corto, pliegue palmar transverso, hombros y caderas en flexión con limitación de extensión y pies talos. Se descarta patología infecciosa. No se objetivan alteraciones en el parénquima cerebral ni en la serie ósea. Cariotipo: 46XX. A los 6 meses se detectan múltiples manchas café con leche y macrocefalia. En la resonancia nuclear magnética cerebral se aprecian imágenes hiperintensas en T2, características de neurofibromatosis tipo I. Desarrollo psicomotor y PEV son normales. A la edad de 17 meses, en contexto de cuadro respiratorio, presenta episodio sugestivo de crisis miasténica, confirmado con respuesta decremental a la estimulación repetitiva. La tomografía axial computarizada torácica y los anticuerpos antirreceptor colinérgico resultan negativos. La crisis responde al tratamiento con piridostigmina. Con 22 meses sufre una nueva crisis, precisando de nuevo anticolinesterásicos. A partir de entonces y en 5 años de seguimiento, no ha padecido patología reseñable. Concluimos que presenta un síndrome miasténico congénito por déficit de liberación y empaquetamiento de acetilcolina; no precisa anticolinesterásicos más que en situación catabólica.

#### Discusión

Los pacientes con dos o más articulaciones fijas-anquilosadas en el momento del nacimiento tienden a englobarse en el heterogéneo grupo sindrómico llamado AMC. En 1974, Pena y Shokeir<sup>(1)</sup> y simultáneamente Punnell y cols<sup>(4,6)</sup> describieron 4 casos con características clínicas bien definidas de camptodactilia, anquilosis múltiples, anomalías faciales e hipoplasia pulmonar. A partir de estas descripciones se ha podido constituir una entidad diferenciada de la AMC y que se denominó síndrome de Pena-Shokeir<sup>(7,8)</sup>. También se conoce como síndrome de cordón corto por caracterizarse por la presencia constante de un cordón umbilical de menor longitud. Los primeros casos sugerían un proceso autosómico recesivo y de carácter letal al nacimiento<sup>(1)</sup>; en los siguientes no había evidencia de la existencia de una base genética ni tampoco de que fuera un proceso necesariamente mortal<sup>(6)</sup>.

Desde entonces se han descrito nuevos casos objetivándose una gran heterogenicidad clínica y etiológica llegándose a

considerar más la descripción de un fenotipo, resultado de la hipomotilidad o acinesia del feto intraútero<sup>(2)</sup>. La secuencia deformativa secundaria a esta acinesia se establece por primera vez en 1983 con los estudios de Moessinger, al reproducir en modelo animal las características fenotípicas del síndrome<sup>(5)</sup>. Trabajos sobre el significado del tamaño del cordón establecen que la longitud de éste sigue una distribución normal con un valor medio de 54-61 cm. Un tamaño inferior a 35 cm. puede provocar problemas circulatorios (de hipoxia) y traumáticos intraparto. Esto se objetiva en dos de nuestros RN que mostraban un cardiotocograma patológico. Además la hipomotilidad fetal previa a la 30 semana de gestación condiciona una menor longitud del cordón<sup>(3,9,10)</sup>. Aunque en ninguno de nuestros casos se midió la longitud del cordón umbilical en las historias obstétricas se hace constar como extremadamente corto.

La etiopatogenia de la hipomotilidad, en este periodo clave, es muy diversa. Puede deberse a la acción de fuerzas mecánicas extrínsecas sobre un feto normal o a problemas intrínsecos fetales. En el primer grupo se incluiría el oligohidramnios que daría un fenotipo compresivo similar pero más asimétrico y menos afectado por acaecer en fases más tardías de la gestación<sup>(11,12)</sup>. Entre las causas intrínsecas se encuentran múltiples patologías tanto adquiridas como genéticamente determinadas, por afectación cerebral, espinal, neuromuscular o del tejido conectivo. El mecanismo patogénico común es la posible disminución del movimiento fetal intraútero en las primeras etapas de gestación<sup>(2,11-17)</sup>. No siempre estas causas conducen al síndrome del cordón corto, sino que también pueden verse en otros trastornos como la AMC<sup>(18)</sup>. Un fenotipo similar se observa en síndromes específicos como la trisomía 18; síndrome Cornelia de Lange, síndrome de Conradi, mielomeningocele, etc.<sup>(19)</sup>.

Nuestra casuística confirma la gran heterogenicidad de este fenotipo. Encontramos 4 casos que tanto clínica como etiológicamente son muy distintos. Mencionar la ausencia de hipoplasia pulmonar y de polihidramnios en todos ellos; sólo uno presentó retraso de crecimiento intrauterino y en ninguno fue letal al nacimiento por lo que no entrarían dentro de la definición inicial del síndrome. El primer caso muestra un RN con clínica más leve, de resolución espontánea, no encontrándose justificación a su sintomatología por lo que se etiquetó de origen criptogenético. Dato ya referido en la literatura<sup>(19)</sup>.

El caso 2 con una encefalopatía severa en que inicialmente tampoco se demostró su etiología y cuya evolución es desconocida por abandonar el seguimiento. El desarrollo de una epilepsia (en este caso con características de síndrome de Othahara) ya ha sido descrito en este síndrome donde se han documentado anomalías estructurales cerebrales no sólo macroscópicas<sup>(2,14,17)</sup> sino también a nivel microscópico en corteza cerebral<sup>(13,16,20)</sup>. La presencia de anomalías cardíacas también está documentado en este fenotipo<sup>(2)</sup>.

En el caso 3 con características clínicas de síndrome de Prader-Willi aunque no hay constancia de la anomalía cromosómica que lo caracteriza, en el cariotipo convencional y de bandas, ésta no se puede descartar pues necesitaríamos de técnicas

especiales por sondas que detecten la delección a nivel del brazo largo del cromosoma 15. La hipotonía perinatal que caracteriza a éste es bien conocida aunque no hemos encontrado referido en la bibliografía ningún caso que se manifieste como fenotipo Pena-Shokeir.

En el caso 4 destaca la asociación de la miastenia congénita con una neurofibromatosis tipo I. El origen de la hipotonía-hipomovilidad probablemente se deba a la miastenia.

Dada la potencial gravedad del síndrome está justificado un diagnóstico prenatal precoz. El control ecográfico durante el embarazo recomendado por algunos autores<sup>(4,13,15,19,21)</sup> tendrá sin embargo una eficacia dudosa dada la diversidad etiológica y la variabilidad clínica. De hecho, en ninguno de nuestros pacientes fue posible el diagnóstico prenatal a pesar de tener todos ellos un seguimiento correcto. El consejo genético debe ser adecuado al origen etiológico específico del trastorno en cada paciente<sup>(15)</sup>. Hall estimó el riesgo empírico de recurrencia en 10-15%<sup>(2)</sup>.

## Agradecimientos

Agradecemos a los Dres. Garaizar y Prats el trabajo realizado en la confección del presente artículo.

## Bibliografía

- 1 Pena SDJ, Shokeir MHK. Syndrome of camptodactyly, multiple ankyloses, facial anomalies, and pulmonary hypoplasia: A lethal condition. *J Pediatr*, 1974; **85**: 373-375.
- 2 Hall JG. Invited editorial comment: analysis of Pena-Shokeir phenotype. *Am J Med Genet*, 1986; **25**: 99-117.
- 3 Miller ME, Higginbottom M, Smith DW. El cordón umbilical corto: su origen e importancia. *Pediatrics* (Ed esp), 1981; **11**: 319-322.
- 4 Shenker L, Reed K, Anderson C, Hauck L, Spark R. Syndrome of camptodactyly, ankyloses, facial anomalies, and pulmonary hypoplasia (Pena-Shokeir syndrome): obstetric and ultrasound aspects. *Am J Obstet Gynecol*, 1985; **152**: 303-307.
- 5 Moessinger AC. Secuencia deformativa de la akinesia fetal: un modelo animal. *Pediatrics* (Ed esp), 1983; **16**: 479.
- 6 Punnett HH, Kistenmacher ML, Valdés-Dapena M, Ellison RT. Syndrome of ankylosis, facial anomalies, and pulmonary hypoplasia. *J Pediatr*, 1974; **85**: 375-377.
- 7 Lazjuk GI, Cherstvoy ED, Lurie IW, Nedzved MK. Pulmonary hypoplasia, multiple ankyloses, and camptodactyly: one syndrome or some related forms?. *Helv paediat Acta*, 1978; **33**: 73-79.
- 8 Stuart Houston C, Shokeir MHK. Separating Pena - Shokeir I from the "Arthrogryposis basket". *J Canadian Association of Radiologists*, 1981; **32**: 215-219.
- 9 Naeye RL. Umbilical cord length: clinical significance. *J Pediatr*, 1985; **107**: 278-281.
- 10 Katz V, Blanchard G, Dingman C, Bowes WA, Cefalo RC. Atenolol and short umbilical cords. *Am J Obstet Gynecol*, 1987; **156**: 1271-1272.
- 11 Rodríguez JI, Palacios J. Pathogenetic mechanisms of Fetal Akinesia Deformation Sequence and Oligohydramnios Sequence. *Am J Med Genet*, 1991; **40**: 284-289.
- 12 Davis JE, Kalousek DK. Fetal Akinesia Deformation Sequence in pre-viable fetuses. *Am J Med Genet*, 1988; **29**: 77-87.
- 13 Lindhout D, Hageman G, Beemer FA, Ippel PF, Breslau - Siderius L, Willemsse J. The Pena-Shokeir syndrome: report of nine Dutch cases. *Am J Med Genet*, 1985; **21**: 655-668.
- 14 Hageman G, Willemsse J, Van Ketel BA, Barth PG, Lindhout D. The heterogeneity of Pena-Shokeir syndrome. *Neuropediatrics*, 1987; **18**: 45-50.
- 15 Reiser P, Briner J, Schinzel A. Skeletal muscular changes in Pena-Shokeir sequence. *J Perinat Med*, 1990; **18**: 267-274.
- 16 Lavi E, Montone KT, Rorke LB, Kliman HJ. Fetal akinesia deformation sequence (Pena-Shokeir phenotype) associated with acquired intrauterine brain damage. *Neurology*, 1991; **41**: 1467-1468.
- 17 Takada E, Koyama N, Ogama Y, Itoyama S, Takashima S. Neuropathology of infant with Pena-Shokeir I syndrome. *Pediatric Neurology*, 1994; **10**: 241-243.
- 18 Mollejo M, Torres J, Cabello A, Medina C, Simón R, Mateo F. Disgenesia de astas anteriores y núcleos del tronco del encéfalo con artrogriposis múltiple congénita: presentación de un caso. *An Esp Pediatr*, 1991; **35**: 429-431.
- 19 Hageman G, Ippel EPF, Beemer FA, de Pater JM, Lindhout D, Willemsse J. The diagnostic management of newborns with congenital contractures: a nosologic study of 75 cases. *Am J Med Genet*, 1988; **30**: 883-904.
- 20 Bisceglia M, Zelante L, Bosman C, Cera R, Dallapiccola B. Pathologic features in two siblings with the Pena - Shokeir I syndrome. *Pediatrics*, 1987; **146**: 283-287.
- 21 Cardwell MS. Pena-Shokeir syndrome. Prenatal diagnosis by ultrasonography. *J Ultrasound Med*, 1987; **6**: 619-621.