

AKINESIA/HIPOKINESIA FETAL: UNA VENTANA AL MOVIMIENTO FETAL DURANTE EL DESARROLLO. ORIENTACIÓN CLÍNICA, ETIOLOGÍA Y DIAGNÓSTICO

FETAL AKINESIA/HIPOKINESIA. MULTIPLE CONGENITAL CONTRACTURES A WINDOW TO FETAL MOVEMENT. REVIEW OF CLINICAL, DIAGNOSTIC AND GENETIC APPROACH

DRA. CLAUDIA CASTIGLIONI (1), DRA. BERNARDITA SUÁREZ (1) (2), DR. GABRIEL ANWANDTER (3), DRA ROCÍO CORTÉS (1) (4)

(1) Unidad de Neurología Pediátrica, Departamento de Pediatría. Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

(2) Instituto Nacional de Rehabilitación Pedro Aguirre Cerda. Santiago, Chile.

(3) Unidad de Medicina Maternofetal. Hospital Gustavo Fricke. Viña del Mar, Chile.

(4) Departamento de Pediatría y Cirugía Infantil Norte. Universidad de Chile.

Email: ccastiglioni@clc.cl

RESUMEN

El desarrollo normal del esqueleto requiere de la existencia de movimientos fetales normales en frecuencia e intensidad. Cualquier restricción al desplazamiento normal en el feto en desarrollo, ya sea por factores intrínsecos o extrínsecos como los producidos por trastornos de las motoneuronas, músculos, sistema nervioso central, tejido conectivo, ambiente uterino, toxinas exógenas, afectará al feto. En esta revisión se resumen las manifestaciones clínicas, el abordaje diagnóstico y las diversas etiologías subyacentes a las contracturas articulares múltiples en el feto, haciendo hincapié en el espectro cada vez mayor de enfermedades genéticas específicamente en el campo neuromuscular. Los avances experimentados en las imágenes prenatales y las nuevas herramientas de genética molecular han permitido alcanzar un diagnóstico etiológico en un número cada vez mayor de pacientes, otorgar un mejor asesoramiento genético a la familia así como preparar las condiciones de tratamiento más favorables para el recién nacido.

Palabras claves: Akinesia, hipokinesia, artrogriposis, amioplasia, enfermedades neuromusculares.

SUMMARY

Normal fetal movements are essential to skeletal development. Any restriction to normal movement on the developing fetus, either by intrinsic or extrinsic factors, ie disorders of motor neuron, muscle, central nervous system, connective tissue, uterine ambiance, exogenous toxics, will affect the fetus. At the most severe end, the fetal akinesia deformation sequence (FADS) occurs with highly abnormal or absent fetal movement while a substantial reduction in fetal movement can lead to multiple arthrogryposis. In this review we summarized the diverse etiologies underlying FADS and arthrogryposis, emphasizing the ever-expanding spectrum of genetic conditions specifically on neuromuscular field. Even if there is still almost half of time, uncertainty about the final etiology, the progress on prenatal fetal imaging and molecular genetic tools, will allow to give a better genetic counseling to the family and prepare the most favorable treatment conditions for the upcoming newborn.

Key words: Akinesia, hypokinesia, arthrogryposis, amyoplasia, neuromuscular diseases.

INTRODUCCIÓN

La akinesia fetal es un término descriptivo para referirse a un espectro amplio de trastornos que tienen en común el desarrollo de contracturas asociadas a la disminución o ausencia de movimientos fetales. En la literatura médica se han utilizado diferentes nombres para referirse a esta condición, tales como secuencia de deformación de akinesia/hipokinesia fetal (FADS), secuencia de Hipokinesia Fetal (HF), síndrome de Pena-Shokeir, amioplasia congénita, Artrogriposis Múltiple Congénita (AMC), síndrome contractural letal congénito y el síndrome de *pterygium* múltiple (MPS). El factor común en todas ellas, es la hipomotilidad del feto, secundaria a un numeroso espectro de etiologías genéticas y ambientales (1).

Pese a que la akinesia fetal es una entidad rara, se han comunicado incidencias de artrogriposis de hasta 1:3000 a 1:5000 recién nacidos vivos, siendo la más frecuente la amioplasia congénita, con una frecuencia de 1:10000 RNV (2). Es interesante conocer así mismo, que el 1% de los niños tiene al nacer algún tipo de contractura, incluido el pie bot, que tiene una incidencia de 1/300 nacimientos y la campodactilia que se presenta en 1/200 (3). En Chile la tasa de incidencia de artrogriposis es de 1,6 por 10000 nacidos vivos y la de pie bot es de 1/625, ambas cifras muy semejantes al registro del Estudio Latino Americano de Malformaciones Congénitas (ECLAM) del cual Chile forma parte desde el año 1969 (4).

En términos generales las contracturas en la akinesia son producto de una disminución de los movimientos fetales, secundarios a su vez a alteraciones en el sistema nervioso central, nervios periféricos, músculos, tejido conectivo, enfermedades maternas, agentes ambientales y/o compromiso vascular. Esta entidad es por lo tanto una ventana que pone en evidencia todos aquellos factores en el desarrollo embrionario, imprescindibles para lograr un adecuado movimiento in útero que permitirá el desarrollo normal de las articulaciones del feto.

En los últimos 30 años ha habido un gran progreso en distinguir distintos tipos específicos de akinesia fetal, con más de 400 enfermedades identificadas que desarrollan artrogriposis como manifestación clínica y más de 150 mutaciones genéticas (1). Situación que añade complejidad al desafío de establecer la etiología subyacente en cada caso particular. Ha sido gracias al desarrollo de la genética molecular, con la implementación de las técnicas de hibridación genómica comparada (CGH *array*), secuenciación masiva de nueva generación (*next generation sequencing*) exoma, (*whole exome sequencing*), genoma (*whole genome scan*) y otros, lo que ha permitido el extraordinario progreso en la identificación de

causas específicas de las distintas artrogriposis (5, 6). Sin embargo, en un porcentaje significativo de pacientes, aún no es posible establecer un diagnóstico genético específico (5).

La efectividad del diagnóstico prenatal en la HF sigue siendo un desafío, ya que estudios retrospectivos de registros ultrasonográficos de pacientes con amioplasia, han demostrado una falla en la detección prenatal de esta condición de hasta un 75% de los casos (7). Es por lo tanto un desafío para el clínico y los profesionales de la salud la pesquisa prenatal y el establecimiento de la etiología subyacente a los cuadros de artrogriposis de manera de ofrecer las mejores opciones de nacimiento para el feto en gestación, preparar a la familia y optimizar el manejo postnatal del recién nacido.

Este artículo tiene como propósito otorgar una aproximación general a la akinesia/hipokinesia fetal, a su clasificación, etiología, forma de aproximación clínica y algoritmo de estudio, con énfasis en etiologías neuromusculares e indicadores de sospecha diagnóstica precoz a través de las diferentes técnicas de imágenes.

METODOLOGIA

En este artículo de revisión se realizó una búsqueda de artículos en las bases Pubmed, SciELO, que contuvieran las siguientes palabras claves: *fetal akinesia, fetal hipokinesia, arthrogryposis, fetal akinesia deformation sequencing, Pena Shokeir, fetal hypomobility syndrome, neuromuscular, congenital myopathy, congenital motor neuron, congenital myasthenia, congenital contractural syndrome, amyoplasia, prenatal diagnosis*. Se restringió la búsqueda a los últimos 30 años, desde el 1985 hasta el 2015. Se consideraron principalmente aquellos artículos originales, epidemiológicos y de revisión.

DEFINICIONES

Secuencia de deformación akinésica/hipokinesia fetal

La secuencia de deformación akinésica del feto (FADS) es un término descriptivo que integra las consecuencias en el feto de la limitación al movimiento intrauterino y por ende comprende numerosas y heterogéneas causas responsables de ella. Su incidencia se estima en 1:150000 (8). El movimiento fetal comienza a las 8 semanas de gestación. El desarrollo normal de las articulaciones requiere una movilización de éstas con un rango completo de movimiento. Mientras más precoz sea la falta de movilización adecuada del feto, más grave es la artrogriposis. Las contracturas articulares se producen por el engrosamiento de la capsula articular y tejido circundante, secundaria a una respuesta anormal del colágeno a la falta de movimiento. Adicional-

mente, la ausencia de movimientos torácicos rítmicos, que simulan una respiración en la edad fetal, determinan un crecimiento inadecuado de la caja torácica, inmadurez de los alvéolos y surfactante y una hipoplasia pulmonar (9, 10).

Las siguientes son las manifestaciones clínicas encontradas en FADS:

- Contracturas articulares múltiples
- *Pterigium* en las extremidades
- Hipoplasia pulmonar
- Cordón umbilical corto
- Retardo del crecimiento intrauterino
- Intestino corto
- Líquido amniótico anormal: polihidroamnios por ausencia de deglución fetal
- Al nacer: fracturas por osteoporosis, anomalías craneofaciales como paladar hendido, cuello corto, orejas de implantación baja,
- Criptorquidea
- Inmadurez intestinal por dificultades en la alimentación

Síndrome de Pena-Shokeir

Este síndrome ha sido revisado recientemente de manera extensa y es la versión más severa de lo que hemos definido mas arriba como FADS (9). Es una entidad rara y letal, con una incidencia de 1:12000 y menos de 100 casos comunicados en la literatura. Se caracteriza por presentar campodactilia e hipoplasia pulmonar severa, que ocasiona en la mayoría de estos individuos una muerte en útero. Existen varios subtipos que pueden o no acompañarse de malformaciones del sistema nervioso central como hidrocefalia, hipoplasia olivopontocerebelosa, hidranencefalia y otros. Las características craneofaciales relacionadas con la disminución del movimiento en este cuadro incluyen: hipertelorismo ocular, puente nasal alto, punta de la nariz escasamente desarrollada, orejas posteriores anguladas de implantación baja, cuello corto con *pterigium* leve, microretrognatia, boca pequeña, apertura mandibular limitada, paladar ojival, y con frecuencia paladar hendido submucoso (9).

Artrogriposis múltiple congénita

El nombre artrogriposis deriva de la lengua griega arthron: articulación y gryposis: curvatura. Este nombre describe varias formas de contracturas congénitas de las extremidades o limitación en los rangos de movimientos pasivos y activos de las articulaciones acompañado de anomalías estructurales y/o funcionales de los tejidos blandos circundantes como la cápsula articular y ligamentos periarticulares. Dependiendo del momento en el desarrollo fetal en el que aparezca la hipomotilidad y la intensidad de ésta, será el grado de compromiso general del desarrollo esquelético y general del feto, variando desde una secuencia de

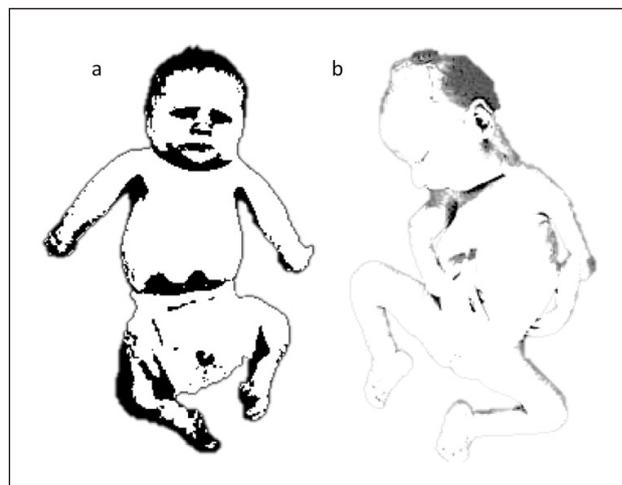
deformación akinésica, cuando el movimiento fetal se ve entorpecido precozmente hasta una artrogriposis distal en aquellos casos más tardíos. Usamos el término artrogriposis para contracturas que afectan al menos a dos articulaciones en dos regiones diferentes del cuerpo. Estas contracturas son por lo general no progresivas y con frecuencia mejoran gradualmente con un apropiado y oportuno manejo con terapia física y ortopédica, pero que presentan tendencia a reproducirse y volver a la posición inicial si no se mantiene la terapia. El primer nombre que se le dio a esta condición en la literatura fue el de midistrofia congénita en 1841, posteriormente se le llamó "contracturas congénitas múltiples" en 1897. El nombre "artrogriposis múltiple congénita" utilizado hasta la fecha fue acuñado por Stern en 1923(11).

Amioplastia

La amioplastia es un subtipo específico de artrogriposis y la de mayor frecuencia, representando un 25-30% de todos los casos de artrogriposis múltiple congénita.

La amioplastia congénita es una condición esporádica, de etiología indeterminada, caracterizada por la presencia de un posicionamiento específico de las extremidades cuyos músculos han sido reemplazados por tejido fibroso y graso, afectando extremidades superiores, inferiores o ambas. Al nacer las extremidades superiores presentan una rotación interna en los hombros, los codos rígidos en extensión y flexión de las muñecas (Figura 1). En las extremidades inferiores es frecuente encontrar un equino varo grave de los pies, con contracturas en las rodillas y las caderas en variadas posiciones. La masa

FIGURA 1. RECIÉN NACIDO CON AMIOPLASIA



a. Recién nacido con amioplastia. Compromiso simétrico de extremidades superiores e inferiores. Extremidades superiores con codos extendidos y rotación interna de hombros. Muñecas en flexión. Pies en equino-varo. b. Artrogriposis múltiple congénita. Deformación severa de articulaciones en extremidades superiores con flexión de codos y pie equino.

muscular está disminuida, existe un retraso del crecimiento intrauterino, acortamiento discreto de las extremidades y hoyuelos en las articulaciones afectadas. La inteligencia es normal y en general no hay otras malformaciones presentes salvo anomalías menores como dígitos hipoplásicos, hipoplasia del escroto o de los labios mayores (12, 13).

Artrogriposis distales

Las artrogriposis distales (AD) son un grupo de síndromes con contracturas que afectan primariamente manos y pies, sin afectar articulaciones proximales y frecuentemente asociadas a dismorfias faciales y herencia dominante. La incidencia en distintas series puede variar desde un 7 a un 35% del total de pacientes con artrogriposis sin embargo la prevalencia es desconocida. Las formas más comunes son la AD1 y la AD2B. La AD1 se caracteriza por la presencia de puños cerrados al nacer con desviación cubital, dedos superpuestos en sentido medial y pie equino u otras malas posiciones de los pies. Las caderas pueden estar afectadas, las pantorrillas delgadas y la apertura bucal limitada. La AD2A o síndrome de Freeman-Sheldon, se caracteriza por una boca pequeña, contracturas faciales y articulares distales, escoliosis y baja estatura. La AD2B también llamado síndrome de Sheldon-Hall, es similar, pero menos severo que la tipo AD2A.

Los distintos tipos de artrogriposis distales se originan por mutaciones en diversas proteínas del sarcómero, que es la unidad funcional contráctil del músculo. Algunas mutaciones en la β tropomiosina *TPM2*, pueden ser responsable de la AD1, así como mutaciones en la troponina I, *TNNI2* y troponina T, *TNNT3* en la AD2B. Mutaciones en la cabeza pesada de la miosina embrionaria pueden originar una AD2A y también la AD2B (14-16). En la tabla 1 se detallan los diferentes tipos de artrogriposis distales, según gen afectado.

Síndrome contractural congénito letal

El síndrome contractural congénito letal (LCCS), entidad autosómica recesiva, es la forma más grave y siempre letal de la artrogriposis congénita múltiple. Es un trastorno caracterizado por contracturas articulares congénitas no progresivas que se asemeja en muchos aspectos al síndrome de Pena-Shokeir I, pero que difiere de éste por la no supervivencia después del nacimiento, por la presencia de hidrops fetal marcado y adelgazamiento generalizado de los huesos tubulares. Las contracturas pueden afectar las extremidades superiores o inferiores y/o la columna vertebral, dando lugar a diferentes grados de limitación de la flexión o extensión. El LCCS conduce a la muerte prenatal del feto antes de la trigésima segunda semana de gestación. El sello distintivo, altamente espe-

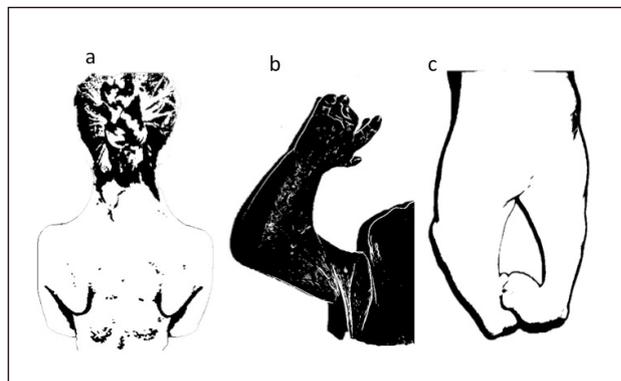
cífico de LCCS es la degeneración de las neuronas motoras del asta anterior de la médula espinal (17).

Este síndrome presenta una alta heterogeneidad genética, distinguiéndose 9 tipos secundarios a mutaciones en distintos genes. (Tabla 2).

Síndrome de Pterigium Múltiple

Este trastorno fenotípica y genotípicamente heterogéneos se caracteriza por retraso del crecimiento, pliegues cutáneos anormales o *pterigium* múltiples, que comprometen el cuello, áreas antecubital, poplítea, intercrural, y los dedos, con contracturas en flexión de numerosas articulaciones (Figura 2). Además de anomalías genitales, paladar hendido y algunas ocasiones hipoplasia del corazón, pulmón, riñón o cerebro. Hay dos formas descritas de síndrome de *pterigium* múltiple (MPS), el síndrome de *pterigium* múltiple tipo Escobar, la forma más leve, también conocido como síndrome de Escobar (SE), y el síndrome *pterigium* múltiple letal. El síndrome de Escobar es secundario a una mutación homocigota o heterocigota compuesta en el gen *CHRNA1*, que codifica la subunidad gamma del receptor de acetilcolina en el cromosoma 2q. La forma severa, que es fatal antes o poco después del nacimiento, tiene muchos de los mismos signos y síntomas que el SE. Se caracteriza por crecimiento prenatal insuficiente, pliegues dérmicos o *pterigion* presentes en múltiples áreas articulares y falta de movimiento de los músculos que conduce a una debilidad muscular y artrogriposis severa. Es causada por mutaciones en tres genes distintos, todos relacionados con la placa neuromuscular. Uno de ellos es el mismo gen implicado en el SE, el gen *CHRNA1*. Así también se han descrito mutaciones en los genes *CHRNB1* y *CHRND* que codifican para la subunidad alfa y delta del receptor de acetilcolina. Algunos de los síndromes miasténico congénitos de canal rápido o lento son causados por mutaciones en estos mismos genes (18-21).

FIGURA 2. SINDROME DE PTERIGIUM



a. Pterigium colli. b. Pterigium codo. c. Pterigium poplítea en ambas rodillas.

TABLA 1. ARTROGRIPOSIS DISTALES

TIPO	ARTROGRIPOSIS DISTAL	OMIM	GENES
Artrogriposis distal tipo 1	DA1A	108120	<i>TPM2-Tropomyosin 2</i>
	DA1B	614335	<i>MYBPC1-Myosin-binding protein C, Slow type</i>
Artrogriposis distal tipo 2A Síndrome de Freeman-Sheldon	DA2A	193700 616266	<i>NALCN-Sodium leak channel, nonselective</i>
Artrogriposis distal tipo 2B Síndrome de Sheldon-Hall	DA2B	601680	<i>TNNI2- Troponin I, Fast-twitch skeletal muscle</i> <i>TNNT3- Troponin T, Fast-twitch skeletal muscle</i> <i>MYH3- Myosin, heavy chain 3, Skeletal muscle, Embryonic</i> <i>TPM2- Tropomyosin 2</i> <i>PIEZO2- Piezo-type</i>
Artrogriposis distal tipo 3 Síndrome de Gordon	DA3	114300	<i>mechanosensitive ion channel component 2</i>
Artrogriposis distal tipo 4 Escoliosis	DA4	609128	
Artrogriposis distal tipo 5 Oftalmoplegia, ptosis	DA5A	108145	<i>MYH2- Myosin heavy chain IIA</i>
	DA5B		<i>MYH13</i>
	DA5C		<i>PIEZO2- Piezo-type mechanosensitive ion channel component 2</i>
	DA5E		
Artrogriposis distal tipo 6 Sordera sensorineural	DA5D	615065	<i>ECEL1- endothelin-converting enzyme-like 1</i>
	DA6	108200	<i>FGFR3- Fibroblast growth factor receptor 3</i>
Artrogriposis distal tipo 7 Trismus-pseudocamptodactilia	DA7	158300	<i>MYH8-Myosin, heavy chain 8, Skeletal muscle, perinatal</i>
Artrogriposis distal tipo 8 Síndrome pterigium múltiple autosómico dominante	DA8	178110	<i>MYH3- Myosin, heavy chain 3</i>
Artrogriposis distal tipo 9 Aracnodactilia contractural congénita	DA9	121050	<i>Fibrillin-2</i>
Artrogriposis distal tipo 10 Contracturas plantares congénitas	DA10	187370	<i>2q31.3-q32.1</i>

TABLA 2. SÍNDROME CONTRACTURAL CONGÉNITO LETAL (LCCS)

TIPO DE LCCS	GEN IMPLICADO NOMBRE DEL GEN	OTRAS ENFERMEDADES ALÉLICAS DESCRITAS
LCCS1	<i>GLE1</i> <i>GLE1, RNA export mediator</i>	Artrogriposis letal con compromiso del asta anterior
LCCS2	<i>ERBB3</i> <i>V-ERB-B2 avian erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 3</i> <i>PIP5K1C</i>	
LCCS3	<i>Phosphatidylinositol 4-phosphate 5-kinase, type I, gamma</i> <i>MYBPC1</i>	Artrogriposis distal tipo 1B
LCCS4	<i>Myosin-binding protein c, slow type</i>	
LCCS5	<i>DNM2</i> <i>Dynammin 2</i>	Miopatía centronuclear Charcot-Marie-Tooth axonal tipo 2M Charcot-Marie-Tooth dominante intermedio B
LCCS6	<i>ZBTB42</i> <i>Zinc finger and btb domain containing protein 42</i> <i>CNTNAP1</i>	
LCCS7	<i>Contactin-associated protein 1</i>	
LCCS8	<i>ADCY6</i> <i>Adenylate cyclase 6</i>	
LCCS9	<i>GPR126</i> <i>G protein-coupled receptor 126</i>	

FISIOPATOGENIA

El desarrollo de las articulaciones se inicia en la quinta semana de vida embrionaria pudiendo apreciarse ya espacios articulares a la 7ª semana de gestación. Los movimientos del embrión comienzan a partir de la 8ª semana de vida. Es durante este primer trimestre donde se produce un desarrollo motor progresivo en todos los niveles, desde proliferación y migración de neuronas motoras hasta el desarrollo del tejido muscular.

El movimiento inicial del feto se genera por circuitos coordinados a nivel de la médula espinal y tronco, con un *feedback* que es mediado a través de las inmaduras fibras musculares de los miotomas. Los movimientos poste-

riores son secundarios a una coordinación supraespinal desde áreas cerebrales. El desarrollo de los movimientos en el feto sigue un patrón que se repite y es homogéneo en la especie humana, estando plenamente desarrollados ya a las 15 semanas de gestación. Los movimientos que aparecen primero son los movimientos laterales del feto seguido de movimientos de sobresalto, de contracción, movimientos aislados de extremidades, movimientos respiratorios, hipo, movimientos de cabeza y cuello, así como movimientos de chupeteo, deglución, movimientos de la mandíbula, contacto manos-cara y movimientos de estiramiento y rotación (22). La detección del movimiento fetal por la madre comienza después de 16-18 semanas. Una disminución de los movimientos fetales

después de la décima semana indica un mal desarrollo y/o disfunción de estructuras fetales neuromusculares centrales o periféricas. Tanto el movimiento embrionario como las contracciones musculares son esenciales en el normal desarrollo de las articulaciones, jugando ambas un rol esencial en la esquelotogénesis, existiendo una clara interdependencia entre estos procesos.

Es finalmente la restricción al normal movimiento in útero del feto, desde la ausencia prácticamente total que origina una secuencia de deformación de akinesia fetal (FADS), así como una alteración cualitativa y/o cuantitativa total o segmentaria, las que originarán una artrogriposis de severidad variable (Figura 3).

ETIOLOGÍA

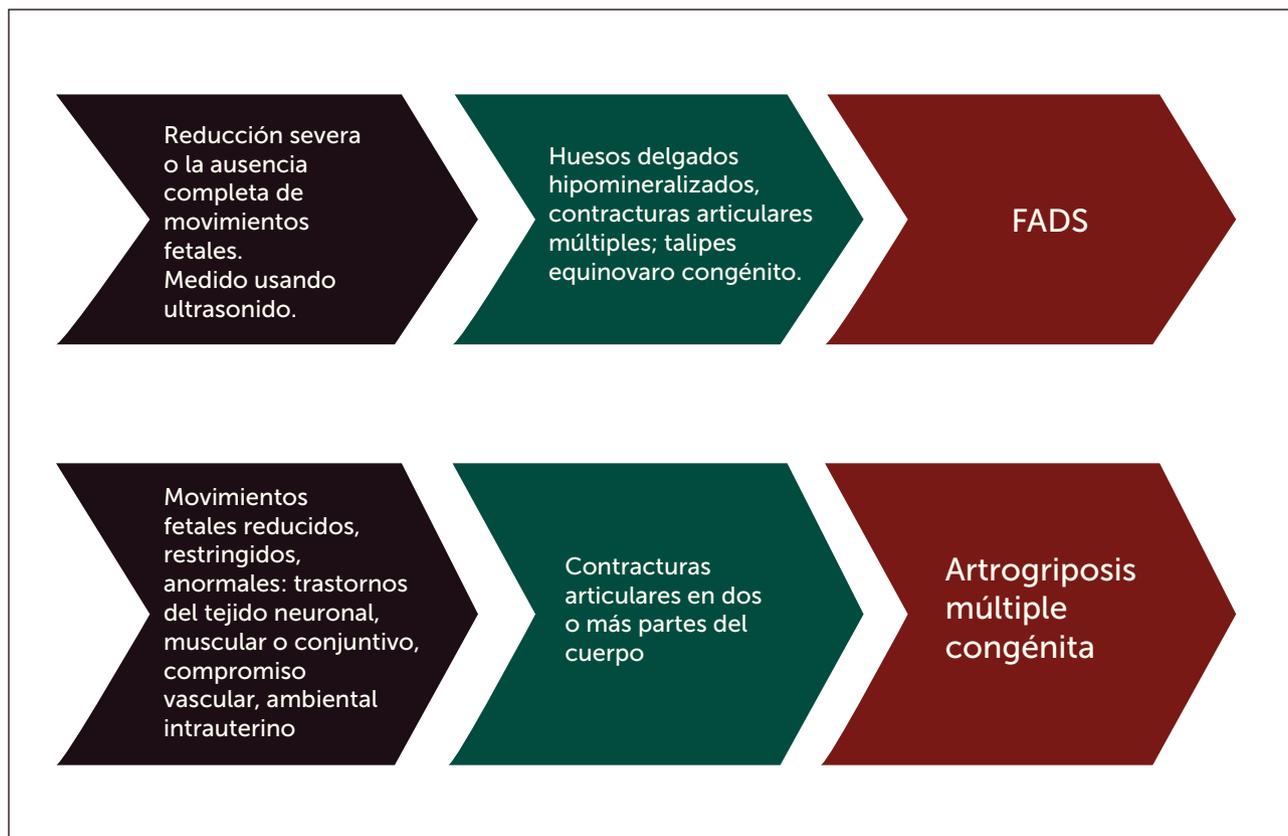
La akinesia/hipokinesia fetal puede ser causada por alteraciones en cualquier punto de las estructuras del sistema motor, desde el cerebro, médula espinal, nervio periférico, unión neuromuscular, músculo y tejido conec-

tivo (Figura 4). En una revisión extensa sobre la etiología y clasificación de las AMC (1), se dividen a las posibles etiologías subyacentes en:

- Procesos miopáticos
- Procesos neuropáticos (incluyendo sistema nervioso central y periférico)
- Anormalidades de la placa neuromuscular
- Anormalidades del tejido conectivo
- Alteraciones cromosómicas
- Trastornos metabólicos
- Trastornos epigenéticos
- Limitaciones de espacio que conduce a una restricción del movimientos en el útero
- Enfermedad materna
- Exposición materna
- Compromiso del suministro de sangre a la placenta y / o embrión / feto

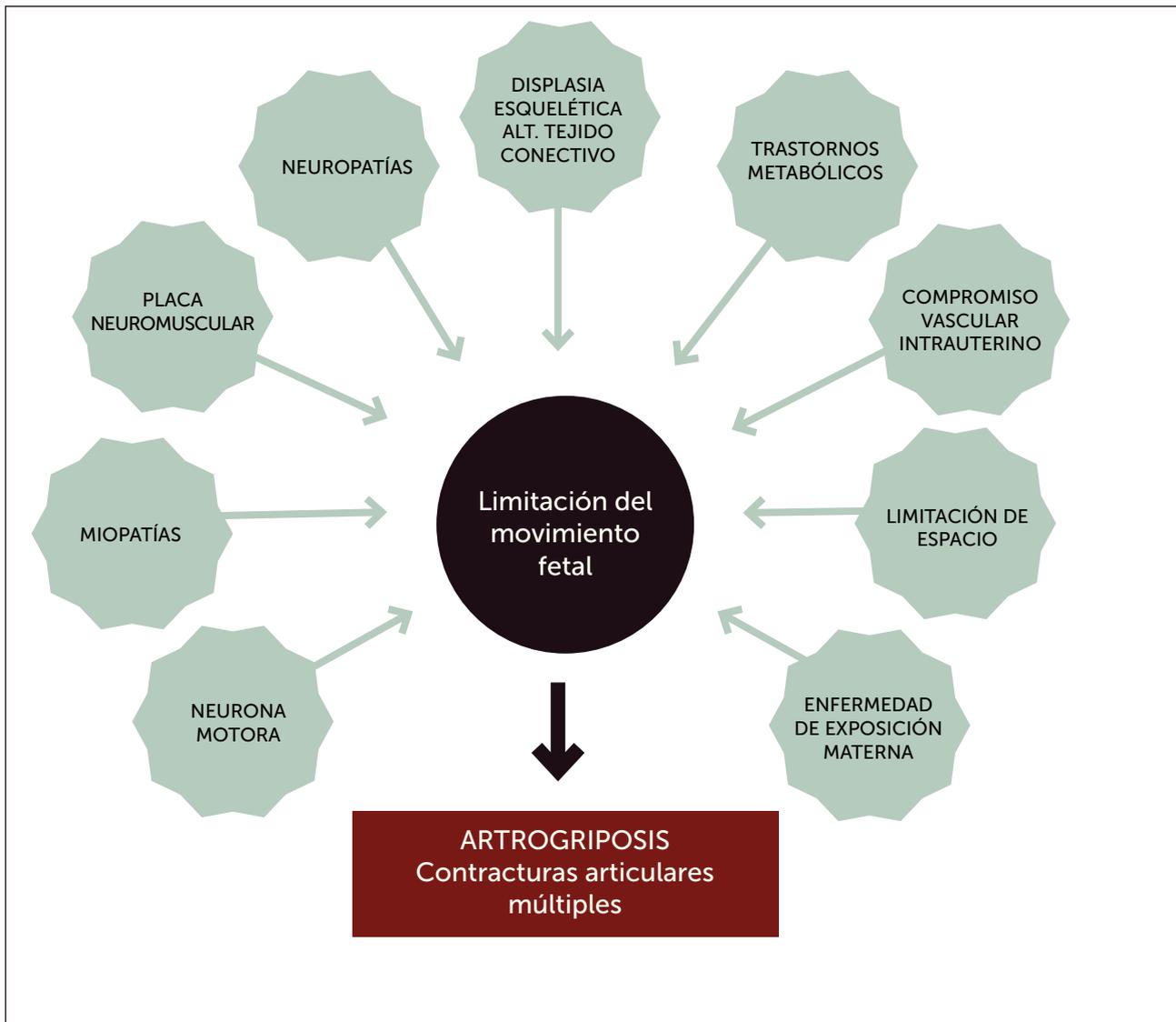
En la Tabla 3 se desglosan algunas de las principales etiologías y su causa genética específica.

FIGURA 3. EFECTOS DE LA REDUCCIÓN DEL MOVIMIENTO FETAL SOBRE EL SISTEMA MÚSCULO-ESQUELÉTICO Y SUS CONSECUENCIAS



FADS: Fetal Akinesia Deformation Sequencies.

FIGURA 4. CAUSAS QUE CONDUCEN A ARTROGRIPOSIS



APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICA

Como se comentó más arriba, en cerca de dos tercios de los casos de FADS no se logra realizar el diagnóstico prenatal. Una vez evaluado el recién nacido es posible alcanzar un diagnóstico específico en el período neonatal sólo en el 50% de los casos. La observación y evolución en el tiempo, la respuesta a la terapia, el nivel intelectual y el desarrollo psicomotor, son claves que llevarán a un diagnóstico específico que puede llegar a resolver la etiología responsable hasta en un 75% de los casos a los dos años de edad (1).

Distintos autores agrupan en forma diferente las distintas causas responsables de la AMC. Hall et al, describen tres subtipos de trastornos orientadores de la causa etiología

que involucran múltiples contracturas: aquellas que incluyen principalmente extremidades (ej.: amiotrofia, artrogriposis distal tipos 1-9, síndrome de Poland, camptodactilia), contracturas con anomalías de otros sistemas (ej.: displasia campomiélica, displasia de Larsen, displasia Kniest, displasia metafisiaria, etc.) y contracturas de extremidades con compromiso del sistema nervioso (ej.: síndrome de *pterigium* múltiple letal, artrogriposis letal ligada X, síndrome de *pterigium* con labio leporino, etc.) (1).

Existen pistas clínicas específicas que permiten orientar el momento en el que se produjo la restricción de los movimientos fetales, como la ausencia o disminución de los pliegues de flexión de los dedos y las extremidades, la presencia de *pterigium*, la gravedad del retraso del crecimiento intrau-

TABLA 3. CAUSAS DE AKINESIA/HIPOKINESIA FETAL

MECANISMO	TRASTORNO	Genes afectados - Especificaciones
Anomalías/Malformaciones de sistema Nervioso Central	Malformaciones del desarrollo cortical Síndrome de Zellweger	Genes PEX
Trastornos de la segunda Motoneurona	Atrofia muscular espinal Síndrome congénito contracturas letal tipo 2 (LCCS 2) Síndrome congénito contracturas letal tipo 1 (LCCS 1) Síndrome congénito contracturas letal tipo 3 (LCCS 3) Atrofia muscular espinal ligada a X	SMN1 ERBB3 GLE1 PIP5K1C UBE1
Trastorno del Nervio periférico	Neuropatía hipomielinizante congénita	EGR2, MPZ
Trastornos de la unión neuromuscular	Síndromes miasténicos congénitos Miastenia gravis transitoria (materna)	CHRNA1, CHRND, CHRNG, DOK7, RAPSN
Trastornos del Músculo esquelético	Miopatías congénitas Distrofia miotónica congénita Distrofia muscular congénita (Síndrome de Walker Walburg) Distrofia muscular de cinturas LGMD2I Distrofia muscular de cinturas LGMD1B Síndrome de Freeman-Sheldon	ACTA1, BIN1, MTM1, NEB, RYR1, TPM2 DMPK FKRP FKRP LMNA TNNT3
Trastornos del tejido conectivo	Factores de crecimiento de Fibroblastos Osteogénesis imperfecta Síndrome de Bruck Síndrome de Marfan	FGFR-2
Agentes ambientales	Limitaciones de espacio intrauterino	Bandas amnióticas Tumores intrauterinos Malformaciones uterinas (ej. útero bicorne) Embarazo múltiple
Enfermedades Maternas	Diabetes materna Infecciones intrauterinas Exposición materna a drogas	Relajantes musculares
Trastornos cromosómicos	Trisomías 13, 21, 1q, 8 mosaico	
Trastornos metabólicos	Deficiencia de Adenilosuccinato Liasa Síndrome de deficiencia de Glicoproteína de carbohidratos Enfermedad de Gaucher (forma neonatal letal) Deficiencia de fosfofructokinasa	ADSL (AR) PMM2, PM11 GBA PFKM

terino y la presencia de osteoporosis. La ausencia de movimiento fetal en el primer trimestre origina la presencia de *pterigium* o bandas de piel en las articulaciones. Sin embargo, puesto que la formación de las extremidades y en particular las formaciones de las articulaciones requieren del movimiento, la ausencia de movimiento sostenido in útero debería comenzar después de 8 semanas de gestación para que originen *pterigium* articulares (1, 11). En el diagnóstico diferencial, la presencia de compromiso del sistema nervioso es crucial para identificar etiología de las contracturas secundarias a compromiso del SNC o periférico.

En relación con las causas neuromusculares, es importante señalar que la akinesia fetal y la AMC representan el espectro más grave de manifestación clínica de diversas entidades conocidas como atrofia muscular espinal, miopatías congénitas, miastenias congénitas etc., donde en el perfil evolutivo existen pobres mejorías a través de las terapias (5).

En una serie de nuestros casos (no reportados) de la Unidad de Medicina Fetal del Hospital Gustavo Fricke, la mayor parte de las alteraciones ocurren en las extremidades inferiores como pie bot en concordancia con la prevalencia antes descrita para esta entidad. En uno de nuestros casos la secuencia de hipokinesia fetal se asoció a una gastrosquisis fetal, la cual es una malformación relacionada con isquemia de origen vascular de la pared abdominal.

Aproximación diagnóstico prenatal

Como hemos revisado más arriba, el síndrome de akinesia fetal corresponde a un conjunto heterogéneo de alteraciones anatómicas caracterizadas por una combinación variable de hallazgos secundarios a la hipomotilidad fetal como: restricción del crecimiento intrauterino, artrogriposis y otras alteraciones anatómicas que incluyen la hipoplasia pulmonar, el labio fisurado y la criptorquidia. Se trata de un diagnóstico sindromático con múltiples opciones de diagnóstico diferencial.

En relación a la detección prenatal, dada la multiplicidad de hallazgos anatómicos posibles, el estudio a través de ecografía debe estar orientado a hallazgos directos o indirectos que evidencien una disminución de los movimientos fetales. Como signos indirectos se debe sospechar esta condición en un feto portador de una restricción del crecimiento fetal asociado a polihidroamnios y como signos directos, la presencia de alteraciones esqueléticas o posturales de las extremidades que pueden afectar las manos y/o los pies (ej.: pie bot, pie equinovaro), que suelen ser de carácter bilateral, pudiendo existir una disarmonía en su severidad.

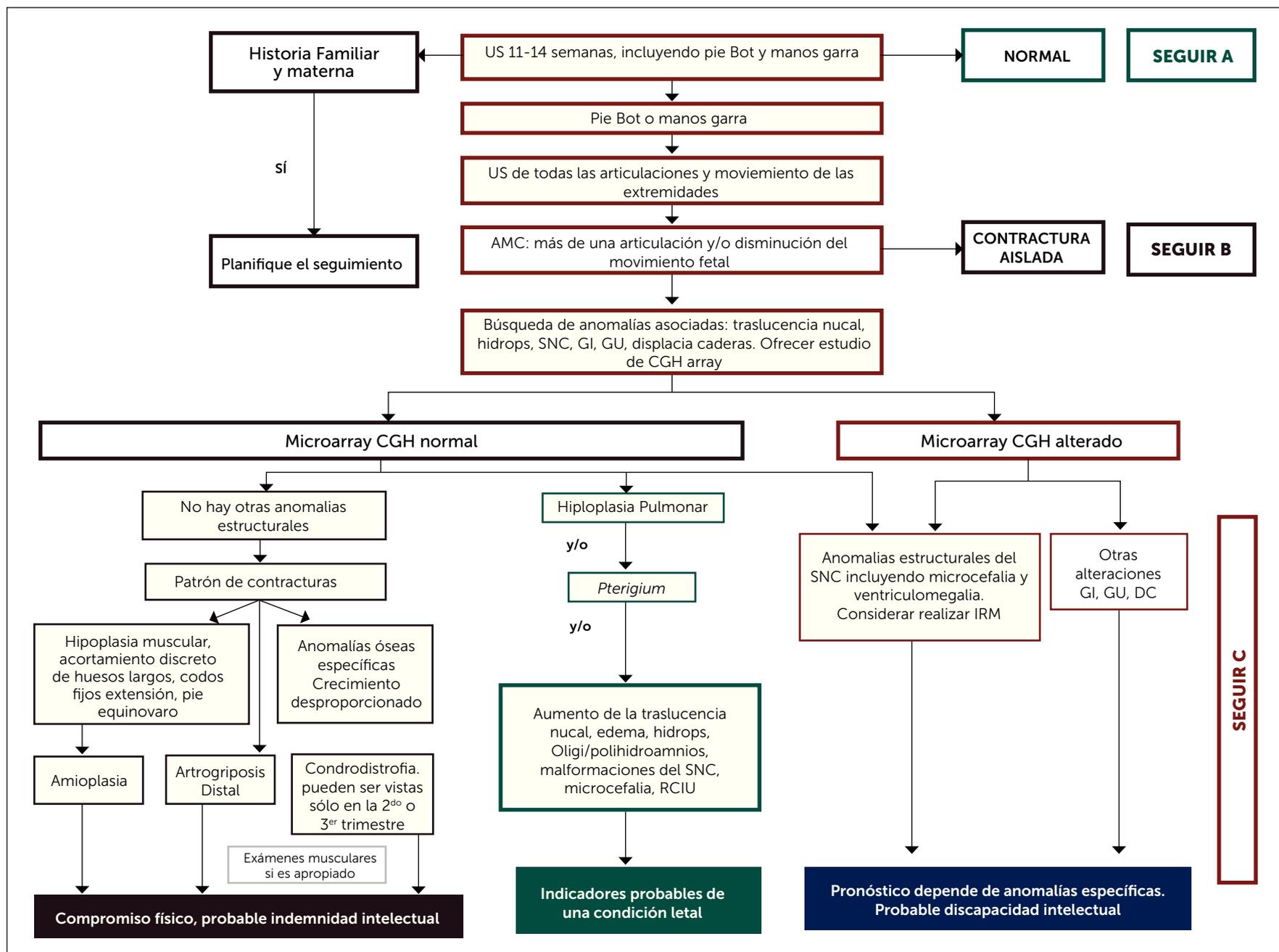
En cuanto a signos indirectos de hipokinesia, la restricción de crecimiento fetal se define como un peso fetal estimado menor al percentil 10 para la edad gestacional según las tablas de recién nacidos, sin embargo, en este caso pudiera ser necesario estimar la magnitud de la restricción de crecimiento fetal por tablas ecográficas de biometría fetal (perímetro abdominal) y considerar la opción de una alteración del crecimiento intrauterino de origen placentario por las alteraciones circulatorias en el doppler de arterias uterinas.

La definición del aumento de líquido amniótico es más subjetiva, aunque se ha intentado objetivar mediante indicadores semicuantitativos como el índice de líquido amniótico (mediciones bolsillo en cada cuadrante abdominal) o por el bolsillo vertical máximo. En general, la disminución de la deglución fetal puede considerarse como un fenómeno progresivo y por ello el determinante común es el aumento exponencial de líquido amniótico con el avance de la gestación.

El diagnóstico prenatal de hipokinesia fetal suele ocurrir en la segunda mitad de la gestación, sin embargo, en los casos de mayor severidad puede manifestarse por akinesia fetal, que puede ser detectada por ecografía prenatal a las 12 semanas de gestación. Los hallazgos ecográficos posibles de pesquisar comprenden la falta de movimientos de las extremidades, postura anormal persistente de las extremidades, falta de movimientos faciales, polihidroamnios debido a la disminución de la deglución fetal, hipoplasia pulmonar, cordón umbilical corto debido a la disminución de los movimientos fetales, restricción del crecimiento intrauterino, aumento de la nuca translucidez, edema nuchal o hígroma quístico en el primer trimestre, y la hidropesía fetal (23, 24).

La ultrasonografía en tiempo real puede hacer un diagnóstico de estas condiciones, al visualizar la anatomía y el movimiento fetal, permitiendo detectar contracturas, posturas de articulaciones, la calidad de los movimientos fetales, mediciones pulmonares, tejido muscular y crecimiento óseo, tan precoz como en primer trimestre o al inicio del segundo semestre. El estudio propuesto por Filges et al (7), plantea una estrategia de diagnóstico prenatal que pensamos puede ser de gran utilidad para los clínicos enfrentados a esta patología (Figura 5). En dicho algoritmo se sugiere realizar US precoz entre las 11-14 semanas, con búsqueda dirigida de manos en garra y pie bot, análisis de la presencia de otras contracturas descartando posibilidad de contractura aislada, posterior revisión de compromiso de otros

FIGURA 5. ALGORITMO PARA DIAGNÓSTICO PRENATAL DE SINDROME DE AKINESIA FETAL (FADS)



(SEGUIR A) Si la ecografía es normal en el primer trimestre, repetir ecografía a las 18-20 semanas.

(SEGUIR B) En caso de ecografía con una contractura aislada en el 1º trimestre, repetir ecografía a las 18-20 semanas.

(SEGUIR C) En caso de FADS, se deben realizar exámenes propuestos según algoritmo a las 14, 18, 20, 23, 28, y 32 semanas.

SNC: Sistema nervioso central. GI: Gastro intestinal. GU: Genito urinario. CGH: Hibridación genómica comparativa. FADS: Fetal akinesia deformation sequence.

Filges et al (ref. 7) traducido al español.

sistemas involucrados y diagnóstico diferencial con estudio genético y seguimiento por US seriado.

En la pesquisa diagnóstica prenatal de FADS o artrogriposis, especialmente en el tercer trimestre, puede ser útil la resonancia nuclear magnética fetal para la definición precisa de la anatomía cerebral y los movimientos del feto, con la desventaja que aún no es posible con esta técnica evaluar el movimiento en tiempo real. Los hallazgos neurológicos de una resonancia nuclear magnética pueden incluir agenesia de cuerpo caloso, lisencefalia, hidrocefalia o alteraciones de la médula espinal. Aunque la mayoría de estos hallazgos pueden evaluarse por neurosonografía cerebral, especialmente por vía transvaginal, la resonancia nuclear magnética tiene impacto significativo en el diagnóstico de alteraciones de la migración neuronal y de alteraciones de la línea media y fosa posterior. Algunos estudios han demostrado datos prometedores en cuanto a la capacidad de la resonancia fetal de detectar anomalías músculo-esqueléticas, movimiento fetal y desarrollo muscular (25).

Pese a los avances en la capacidad y resolución de las imágenes en medicina fetal existe aún una muy baja tasa de diagnóstico prenatal en las contracturas congénitas múltiples, con sólo el 22.2% casos diagnosticados prenatalmente (7), esto en gran medida porque no hay datos suficientes que permitan establecer normas sobre que se considera movimientos normales o anormales en las distintas etapas de la vida fetal. Como lo señalan otros autores, es muy importante establecer estándares de cuantificación de movimiento fetal de manera de poder pesquisar a tiempo alteraciones significativas del patrón esperado y facilitar un diagnóstico prenatal que podría por ejemplo permitir posibles intervenciones que mejoren el pronóstico del niño, tales como el aumento de los movimientos con cafeína o ejercicio materno (1, 7) o induciendo un parto prematuro.

Aproximación diagnóstico postnatal

Más del 50% de las causas de AMC se deben a patología neuromuscular, con al menos 30 genes implicados y que afectan el adecuado funcionamiento de eje neuromuscular a todo nivel, desde motoneurona, nervio periférico, unión neuromuscular y tejido muscular. En un reciente estudio de casos de FADS, AMC y miopatías congénitas severas al nacer se pudo identificar en forma concluyente el 47% de la causa genética subyacente a través del estudio de exoma y de un panel de secuenciación de nueva generación (*next generation sequencing*) que incorporó todos los genes

conocidos productores de enfermedades neuromusculares (6). Muchas miopatías congénitas y distrofias musculares pueden presentar al nacer contracturas articulares múltiples como algunas miopatías nemalínicas, centronucleares, miotubulares, etc. También se conoce que mutaciones en varios genes que se expresan en las fibras musculares de contracción rápida producen artrogriposis distales (1, 14-15). La presencia de *pterigium* múltiples debe hacer sospechar la posibilidad de mutaciones en genes relacionados con la placa neuromuscular como varias subunidades de los receptores de acetilcolina responsables del SE y síndrome de *pterigium* múltiple descritos anteriormente.

Junto a las patologías neuromusculares, un porcentaje importante de hipokinesias fetales y AMC de deben a malformaciones o compromisos del sistema nervioso central. Por este motivo el análisis inicial de estos pacientes debe considerar una extensa historia familiar de al menos 3 generaciones, antecedentes maternos y del embarazo así como un exhaustivo examen físico y neurológico del paciente. Frente a la sospecha de compromiso cognitivo o central se deben realizar neuroimágenes y la existencia de malformaciones de múltiples sistemas y dismorfias, realizar un estudio cromosómico. La Tabla 4 resume los puntos importantes que deben considerarse en el estudio postnatal de estos pacientes y los exámenes de laboratorio que deben considerarse en el abordaje se indican en la Tabla 5.

TRATAMIENTO

El principal objetivo del tratamiento es lograr una movilización lo más precoz posible de las articulaciones para mejorar la función y posición de éstas y preservar los músculos de la atrofia por desuso. La terapia física, ocupacional, las férulas y los yesos seriados son parte importante de la terapia de todos los pacientes. Se debe tener especial cuidado con la terapia física para evitar fracturas iatrogénicas de los huesos largos ya que no debemos olvidar que a menudo son huesos osteoporóticos. Los pacientes con AMC son niños que recibirán por años apoyo multidisciplinario y terapia física de rehabilitación. Aquellas deformaciones de las extremidades persistentes que limitan la función deberán ser tratadas quirúrgicamente.

Los principales objetivos a largo plazo del tratamiento son finalmente aumentar la movilidad articular, la fuerza muscular y el desarrollo de patrones funcionales que permitan alcanzar la mayor independencia posible en las actividades de la vida diaria.

TABLA 4. ESTUDIO POSTNATAL

EVALUACIÓN CLÍNICA	
	Miastenia gravis, distrofia miotónica, Diabetes en madre? Poli/oligo hidroamnios
1. HISTORIA: EMBARAZO-PARTO HISTORIA FAMILIAR <i>Toda condición que favorezca Hipomovilidad in útero</i>	Fiebre >39°C, drogas: misoprostol, curare, alcohol; infecciones congénitas
	Otros familiares afectados? Hiperlaxitud familiar, Hipotonía, Miopatías, consanguinidad
	Parto en podálica, traumático, fracturas al nacer, masa uterina, estructura uterina
2. EVALUACIÓN DEL RECIÉN NACIDO <i>Descripción de contracturas y deformidades</i>	Qué extremidades y articulaciones/Proximal vs distal/Flexión vs extensión
	Fusión completa o anquilosis vs contractura de tejido blando
	Limitación: fija, pasiva, movimiento activo/ Posición característica en reposo
	Describir detalladamente todas las deformidades. Revisión por sistema <i>Fascie, ojos, orejas, mandíbula, paladar, genitales, columna, piel, hoyuelos</i>
3. CURSO Y EVOLUCIÓN	Cambios con el tiempo, hitos del desarrollo, dificultades de alimentación, etc.
EXÁMENES DE LABORATORIO	
FOTOGRAFÍAS/ RADIOGRAFÍAS/ECOGRAFÍAS/ IRM CEREBRO-MÉDULA ESPINAL-MÚSCULOS Anomalías óseas, desproporción esquelética, escoliosis, anquilosis, luxación caderas, rótulas, cabeza radial etc.	
CARIOGRAMA/ CGH ARRAY /DNA EXOMA Compromiso múltiples sistemas, sistema nervioso central	
EXAMEN GENÉTICOS ESPECÍFICOS SMN1/DMPK Atrofia muscular espinal/ distrofia miotónica	
EMG/VCN Estimulación repetitiva biopsia muscular estudio mitocondriales	
<i>Screening</i> metabólico (organomegalia) cultivo fibroblastos	
Creatinkinasa total en plasma/Anticuerpos específicos: Anti Ach	
Cultivos virales, niveles de IgM en el RN Examen oftalmológico	
AUTOPSIA	

TABLA.5. EXÁMENES DE LABORATORIO EN PACIENTES CON ARTROGRIPOSIS MÚLTIPLE CONGÉNITA (AMC) AL NACER

Estudio de ADN si fenotipo se ajusta a un trastorno conocido en el que existen pruebas genéticas disponibles.
Si se sospecha una atrofia muscular espinal realizar estudio gen SMN 1

Estudio de ADN si fenotipo se ajusta a un trastorno conocido en el que existen pruebas genéticas disponibles.
Estudios de exoma si familia disponible

Sospecha infecciones congénitas: Cultivo viral, anticuerpos específicos, niveles de IgM en el RN

Creatinkinasa: si hay debilidad generalizada, masa muscular disminuida,
Si CPK está elevada hacer biopsia muscular
EMG-VCN: si sospecha neuropatía, motoneurona

Biopsia muscular: en zonas normales y afectadas en el momento de cirugías para distinguir compromiso miopático
Examen oftalmológico: opacidades, degeneración de la retina, etc.

Anticuerpos materno para neurotransmisores (miastenia gravis)

Estudio de ADN mitocondrial si se sospecha mitocondriopatía

Screening metabólico si existe organomegalia

SÍNTESIS

La akinesia/hipokinesia fetal incluye un espectro amplio de trastornos que asociados a la disminución o ausencia de movimientos fetales. Con los avances alcanzados en las últimas décadas en este trastorno, con la identificación de múltiples enfermedades y cientos de alteraciones genéticas asociadas, es un desafío establecer la etiología subyacente en cada caso particular. Ha sido, sin duda, el desarrollo de la genética molecular, la principal herramienta de avance en estos trastornos en los últimos años.

Patologías a cualquier nivel de las estructuras del sistema motor, desde el cerebro hasta el músculo y tejido conectivo, pueden ser causa de síndromes de akinesia/hipokinesia fetal, lo que plantea un amplio espectro diagnóstico. El difícil proceso del diagnóstico diferencial y la búsqueda del diagnóstico etiológico debe considerar que un importante porcentaje de trastornos son explicados por patologías neuromusculares y malformaciones o compromiso del sistema nervioso central.

Avances en la detección prenatal han sido también muy significativos, dado el aporte de los estudios ecográficos convencionales, con hallazgos directos o indirectos de hipomovilidad fetal; el aporte de la ultrasonografía en tiempo real, en lo que respecta a la calidad del movimiento fetal; y los avances en estudios genéticos y en resonancia nuclear magnética fetal, entregando esta última información precisa de la anatomía cerebral y los movimientos del feto. A pesar de todos estos progresos, aún existe una muy baja tasa de diagnóstico etiológico prenatal en las contracturas congénitas múltiples.

La no existencia de un tratamiento específico no implica la ausencia de terapias en este grupo de trastornos, las que deben estar dirigidas hacia una movilización precoz y la mejoría de la función y posición articular, buscando evitar la atrofia muscular por desuso, y alcanzar así, en el largo plazo, la mayor independencia y funcionalidad en la vida diaria.

Los autores declaran no tener conflictos de interés, en relación a este artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hall JG. Arthrogryposis (multiple congenital contractures): diagnostic approach to etiology, classification, genetics, and general principles. *Eur J Med Genet.* 2014; 57: 464-72.
2. Haliloglu G, Topaloglu H. Arthrogryposis and fetal hypomobility syndrome. *Handb Clin Neurol.* 2013; 113: 1311-9.
3. Lowry RB, Sibbald B, Bedard T, Hall JG. Prevalence of multiple congenital contractures including arthrogryposis multiplex congenita in Alberta, Canada, and a strategy for classification and coding. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2010; 88:1057-61.
4. Nazer J, Margozzini J, Rodríguez M, Rojas M, Cifuentes L. Malformaciones invalidantes en Chile. Estudio ECLAMC, 1982-1997. *Rev. méd. Chile.* 2001; v.129 n.1.
5. Ravenscroft G, Sollis E, Charles AK, North KN, Baynam G, Laing NG. Fetal akinesia: review of the genetics of the neuromuscular causes. *J Med Genet.* 2011; 48: 793-801.
6. Todd EJ, Yau KS, Ong R, et al. Next generation sequencing in a large cohort of patients presenting with neuromuscular disease before or at birth. *Orphanet J Rare Dis.* 2015 ;10:148.
7. Filges I, Hall JG. Failure to identify antenatal multiple congenital contractures and fetal akinesia proposal of guidelines to improve diagnosis. *Prenat Diagn.* 2013; 33: 61-74.
8. Bayat A, Petersen A, Møller M, Andersen G, Ebbesen F. Incidence of fetal akinesia-hypokinesia deformation sequence: a population-based study. *Acta Paediatr.* 2009 ;98:3-4.
9. Hall JG. Pena-Shokeir phenotype (fetal akinesia deformation sequence) revisited. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2009; 85: 677-94.
10. Witters I, Moerman P, Fryns JP. Fetal akinesia deformation sequence: a study of 30 consecutive in utero diagnoses. *Am J Med Genet.* 2002 15; 113:23-8.
11. Kowalczyk B, Feluś J. Arthrogryposis: an update on clinical aspects, etiology, and treatment strategies. *Arch Med Sci.* 2016; 12:10-24.
12. Hall JG. Amyoplasia involving only the upper limbs or only involving the lower limbs with review of the relevant differential diagnoses. *Am J Med Genet A.* 2014; 164:859-73.
13. Hall JG, Aldinger KA, Tanaka KI. Amyoplasia revisited. *Am J Med Genet A.* 2014; 164A: 700-30.
14. Kimber E. AMC: amyoplasia and distal arthrogryposis. *J Child Orthop.* 2015; 9:427-32.
15. Bamshad M, Jorde LB, Carey JC. A revised and extended classification of the distal arthrogryposes. *Am J Med Genet.* 1996;65: 277-81.
16. Beck AE, McMillin MJ, Gildersleeve HI, et al. Spectrum of mutations that cause distal arthrogryposis types 1 and 2B. *Am J Med Genet A.* 2013;161A: 550-5.
17. Pakkasjärvi N, Ritvanen A, Herva R, Peltonen L, Kestilä M, Ignatius J. Lethal congenital contracture syndrome (LCCS) and other lethal arthrogryposes in Finland an epidemiological study. *Am J Med Genet A.* 2006; 140A: 1834-9.
18. Michalk A, Stricker S, Becker J, et al. Acetylcholine receptor pathway mutations explain various fetal akinesia deformation sequence disorders. *Am J Hum Genet.* 2008; 82:464-76.
19. Robinson KG, Viereck MJ, Margiotta MV, Gripp KW, Abdul-Rahman OA, Akins RE. Neuromotor synapses in Escobar syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013; 161A: 3042-8.
20. Penchaszadeh VB, Salszberg B. Multiple pterygium syndrome. *J Med Genet.* 1981;18: 451-5.
21. Chen CP. Prenatal diagnosis and genetic analysis of fetal akinesia deformation sequence and multiple pterygium syndrome associated with neuromuscular junction disorders: a review. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2012; 51:12-7.
22. Nowlan NC. Biomechanics of foetal movement. *Eur Cell Mater.* 2015; 29:1-21.
23. Hoellen F, Schröer A, Kelling K, et al. Arthrogryposis multiplex congenita and Pena-Shokeir phenotype: challenge of prenatal diagnosis--report of 21 cases, antenatal findings and review. *Fetal Diagn Ther.* 2011; 30:289-98.
24. Hellmund A, Berg C, Geipel A, Müller A, Gembruch U. Prenatal diagnosis of fetal akinesia deformation sequence (FADS): a study of 79 consecutive cases. *Arch Gynecol Obstet.* 2016 Jan 29. [Epub ahead of print].
25. Nemeč SF, Höftberger R, Nemeč U, et al. Fetal akinesia and associated abnormalities on prenatal MRI. *Prenat Diagn.* 201; 31:484-90.