

# Algoritme til diagnosticering af slapt spædbarn

Susanne Christiansen & Maria J. Miranda



KLINISK  
PRAKSIS

## STATUSARTIKEL

Børneafdeling E,  
Neuropædiatri,  
Herlev Hospital

Ugeskr Læger  
2015;177:V05150378

Det slappe spædbarn er en diagnostisk udfordring. Hurtig diagnosticering er vigtig for at kunne give en prognose, yde den bedst mulige behandling og rådgive forældrene i forbindelse med pleje og familieførøgelse [1]. Men listen over differentialdiagnoser er lang. Hos over en tredjedel af børnene er årsagen genetisk [2], og hypotoni er en del af det kliniske billede i mere end 500 genetiske sygdomme [3]. Der er i litteraturen foreslået en række algoritmer, der giver en systematisk tilgang til diagnosticeringen [1, 2, 4]. Der er dog ikke konsensus om én algoritme, og mange er baseret på egen klinisk erfaring eller er af ældre dato og bærer præg af, at især genetikken har udviklet sig betydeligt i de senere år [1, 5]. I denne artikel gives et overblik over litteraturen, og en ny algoritme foreslås.

Betegnelsen *floppy infant*, der på dansk bedst kan oversættes til slapt spædbarn, bruges om børn, der ved eller kort efter fødslen udviser muskelhypotoni. Selvom

der ofte er tale om medfødt hypotoni, kan debuten ske frem til toårsalderen. Hos præmature børn kan hypotonien forsvinde, når barnet opnår en alder, der svarer til fuldbårenhed [2]. Hypotoni er defineret som en nedsat modstand mod passivt stræk [6]. Klinisk kan den erkendes ved brug af en række greb, der viser barnets manglende tonus (Figur 1). Hyppigheden af slapt spædbarn kan være svær at fastslå, da årsagerne er mange, og hypotoni som symptom derfor ikke altid vil være påfaldende. I et studie på en neonatalafdeling på et universitetshospital fandt man hypotoni hos 4,2% af de indlagte nyfødte i undersøgelsesperioden [8].

## BAGGRUND

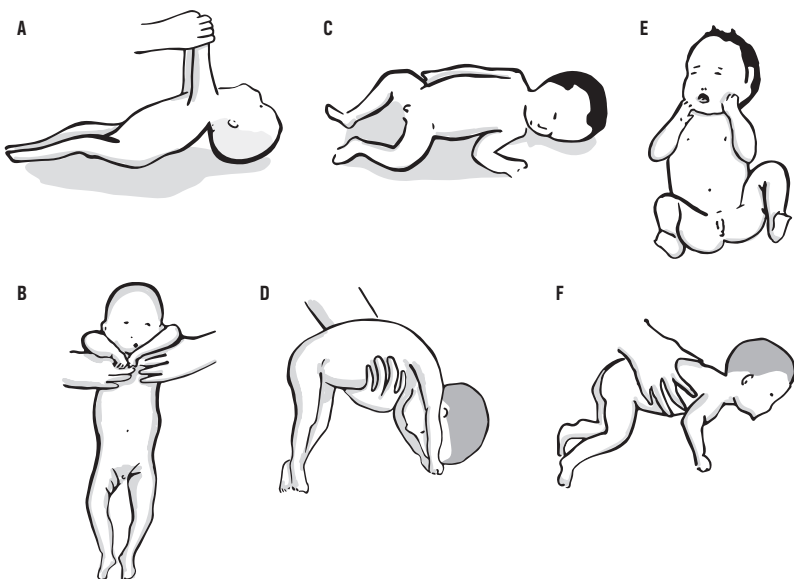
På baggrund af den anatomiske placering af årsagen til hypotoni inddeles årsagerne til slapt spædbarn i to kategorier: 1) centrale (hjernen eller rygmarven) og 2) perifere (perifere nerver, motoriske endeplader eller muskler) [4].

Ved den kliniske undersøgelse foretages der en initial vurdering af, om årsagen er perifer eller central. I to studier [5, 9] har man undersøgt, hvilke tegn der bedst kan bruges til at skelne mellem centrale og perifere årsager. Begge steder fandtes der mangel på spontane antityngdekraftbevægelser hos børnene, hvor årsagen til hypotoni var perifer, mens bevægelserne var til stede hos centralt påvirkede børn [5, 9]. Fundet passer med, at hypotoni som regel følges af muskelsvaghed hos perifert påvirkede børn, mens centralt påvirkede børn kan have normal styrke [6]. I det ene studie fandt man desuden, at manglende senereflekser indikerede en perifer frem for en central årsag [5], og i det andet studie fandt man, at børn med en neuromuskulær sygdom havde fin opmærksomhed og øjenkontakt og sjældent fremstod cerebralt påvirkede [9]. Tilstedeværelsen af disse tre parametre: antityngdekraftsbevægelser, senereflekser og cerebral påvirkning, kan give mistanke om en central årsag til hypotoni. Omvendt vil et fravær af de tre parametre tyde på en perifer årsag.

I dele af litteraturen arbejdes der med endnu to kategorier for hypotoni: en for akutte og systemiske årsager som sepsis, hjertefejl og andre nonneurologiske/nonmuskulære årsager [7, 10] og en, der kaldes hypotonia plus og dækker over hypotoni med en metabolisk baggrund, hvilket ofte viser sig som hypotoni plus multisysteminvolvering, hepatomegali, kardiomegali eller lignende [2].

## FIGUR 1

Slapt spædbarn (A-D) og barn med normal tonus på samme alder (E-F). Lægges det slappe barn på ryggen og trækkes mod siddende stilling ved armene, vil hovedet falde bagover og trækkes efter (A). Ved løft af barnet i aksillen vil den manglende modstand i skuldrene blive tydelig (skuldresuspensionstest) (B). Barnet ligger relativt stille med »frølår« i hvile (C), og ved ventral suspension vil barnet folde ind over hånden i et karakteristisk omvendt U (D). Det normalt udviklede barn ligger mere uroligt, har ikke »frølår« (E) og vil i ventral suspension flektare arme og ben samt søge at holde hovedet oppe (F). (Illustration af Rebecka Lagercrantz fra [7]. Gengivet med tilladelse fra illustratør, forfatter og forlag).



## FORDELING AF DIAGNOSER

Der er fundet seks retrospektive studier af slapt spædbarn. I dem alle har man undersøgt en gruppe slappe spædbørn for, hvilke diagnoser der blev tildelt dem. Tilsammen er der i alle seks studier inkluderet 534 børn, som fik 75 forskellige diagnoser. Da der ikke er adgang til diagnosegrundlaget for alle børnene, kan det være svært at konkludere noget ud fra tallene, men det er bemærkelsesværdigt, at listen over diagnoser er så lang – mange diagnoser er kun givet til et enkelt barn [3, 5, 8, 9, 11, 12]. I fire af studierne var der meget ens inklusions- og eksklusionskriterier, hvorfor **Tabel 1** og **Tabel 2** er lavet på baggrund af dem [5, 8, 11, 12]. Bemærk, at børn med Downs syndrom (DS) kun er inkluderet i to af studierne.

Det ses, at centrale lidelser er hyppigere end perifere, og at metaboliske årsager kun tegner sig for en lille del af billedet.

Herudover veksler det betydeligt, hvor mange børn der forbliver udiagnosticerede eller får en diagnose som idiopatisk hypotoni eller benign kongenit hypotoni, der hverken kan klassificeres som central, perifer, metabolisk eller akut. Diagnosen gives, hvor der ikke kan findes andet end hypotoni. Prognosen for disse børn er stærkt varierende, og diagnosen bør kun forekomme, hvor alle andre muligheder er udelukket [13].

Den hyppigste enkeltårsag til hypotoni er hypoksisk-iskæmisk encefalopati (HIE), der i studierne er diagnosticeret hos 19% af børnene. Herudover findes selv de mest almindelige diagnoser kun hos  $\leq 5\%$  af børnene. DS er en hyppig diagnose i de to studier, hvor disse børn er medtaget.

## ALGORITME

Med mange sjældne diagnoser kan det være svært at strukturere udredningen af et slapt spædbarn. Her præsenteres en ny algoritme for udredning. Det er tilstræbt at holde algoritmen simpel, så den kan bruges som et praktisk værktøj ved diagnosticeringen af de slappe børn. Algoritmen fremgår af **Figur 2** og vil blive gennemgået i de følgende afsnit.

## FAKTABOKS

- ▶ Slapt spædbarn bruges som betegnelse for hypotone børn op til toårsalderen.
- ▶ Oftest vil hypotoni være til stede fra fødslen, men debuten kan også ske senere.
- ▶ Barnet fremstår kludedukkeagtigt som følge af den manglende tonus.
- ▶ Årsagerne til hypotoni kan anatomisk søges centralt (hjerne, rygmarv) eller perifert (motoriske endepåler, muskler).
- ▶ Akutte/systemiske eller metaboliske lidelser kan kræve hurtig behandling og bør derfor udelukkes tidligt.
- ▶ Langt den hyppigste årsag til hypotoni hos spædbørn er hypoksisk-iskæmisk encefalopati.
- ▶ Mange af årsagerne til hypotoni hos spædbørn er sjældne genetiske sygdomme, hvilket kan gøre det svært at komme i gang med en systematisk udredning.
- ▶ En algoritme kan lette overblikket over diagnosticeringen.

## Anamnese

Udredningen af et slapt spædbarn bør starte med en grundig anamnese og klinisk undersøgelse: 40-50% af børnene kan ifølge studierne diagnosticeres alene på denne baggrund [11, 12]. Anamnesen bør indeholde information om forældre, miljø, graviditet og fødsel. Om forældrene bør der inkluderes et tregenerationers-stamtræ, herunder information om konsangvinitet. Desuden bør der være oplysninger om relevante materielle sygdomme, f.eks. diabetes eller myasteni. Information om miljø drejer sig om mulige teratogene påvirkninger, medicinforbrug eller infektioner hos moderen.

For graviditeten bør oplysninger om komplikationer eller ekstra undersøgelser og polyhydraminos inkluderes.

I forbindelse med fødslen noteres gestationsalder, fødselsmål, komplikationer, asfyksi, apgarscore og tidspunktet for hypotoniens debut [2, 6]. Især ved fødselskomplikationer og asfyksi bør man tidligt have HIE in mente, da dette er den hyppigste diagnose (jf. Tabel 2).

**TABEL 1**

Reference	Børn, n	Kategori, n (%)			
		centrale årsager	perifere årsager	metaboliske årsager	uklassificerede
<i>Richer et al</i> [5]	50	33 (66)	17 (34)	0	0
<i>Paro-Panjan &amp; Neubauer</i> [11]	138	113 (82)	13 (9)	8 (6)	4 (3)
<i>Birdi et al</i> [12]	89	48 (54)	12 (13)	0	29 (33)
<i>Laugel et al</i> [8]	144	87 (60)	22 (15)	11 (8)	24 (17)
Samlet	421	281 (67)	64 (15)	19 (5)	57 (14)
Samlet eksklusive Downs syndrom	367	227 (62)	64 (17)	19 (5)	57 (16)

Årsager til slapt spædbarn inddelt efter kategori.

TABEL 2

Årsager til slapt spædbarn inddelt efter hyppigste enkeltårsager.

Reference	Børn, n	Enkeltårsag, n (%)					
		hypoksisk-iskæmisk encefalopati	intrakranial blødning	Downs syndrom	Prader-Willis syndrom	dystrofia myotonica	spinal muskulatrofi
Richer et al [5]	50	13 (26)	0	-	6 (12)	6 (12)	1 (2)
Paro-Panjan & Neubauer [11]	138	34 (25)	10 (7)	36 (26)	4 (3)	4 (3)	3 (2)
Birdi et al [12]	89	5 (6)	0	-	5 (6)	2 (2)	2 (2)
Laugel et al [7]	144	29 (20)	12 (8)	18 (13)	4 (3)	5 (3)	7 (5)
Samlet	421	81 (19)	22 (5)	-	19 (5)	17 (4)	13 (3)
Samlet eksklusive Downs syndrom	367	81 (22)	22 (6)	-	19 (5)	17 (5)	13 (4)

### Klinisk undersøgelse

I den kliniske undersøgelse bør man have særlig opmærksomhed på dysmorfe træk, der kan pege på genetiske syndromer, samt organomegali og krampeanfald, der begge kan være tegn på metaboliske/systemiske sygdomme. Ultralydskanning af abdomen kan inddrages. Der bør foretages en hjerteundersøgelse og øjenundersøgelse. Desuden skal man lægge mærke til kontrakturer, der tyder på, at barnet har været stille i graviditeten. Hvis gråden er svag, kan det tyde på en perifer årsag eller Prader-Willis syndrom (PWS). En grundig neurologisk undersøgelse inklusive kranienervfunktion foretages. Barnets opmærksomhedstilstand og øjenkontakt samt senere reflekser og neonatale reflekser bør bemærkes [2, 7]. Herefter startes udredningen med en række blodprøver især for at udelukke akutte eller metaboliske årsager. Ved multisysteminvolvering eller andre tegn på en bagvedliggende metabolisk grund henvises der til litteratur på området, f.eks. Prasad & Prasads hypotonia plus-udredning [2]. Der er enighed i studierne om, at metaboliske sygdomme ikke viser sig med isoleret hypotoni [8, 12]. I tvivlstilfælde er det dog vigtigt at udelukke metaboliske lidelser, da de ofte kræver hurtig behandling [2]. I forbindelse med blodprøverne testes også S-kreatinkinaseniveauet, da abnorme niveauer stort set kun ses ved muskulære lidelser [9].

### Litteraturgennemgang og tværfaglighed

Allerede herefter er også en litteraturgennemgang og tværfaglig konference indskrevet. I et studie blev det påvist, at man fra at have fundet en diagnose hos 50% fandt en diagnose hos 59% efter konsultation med litteraturen [11].

Det er især dysmorfe træk, der kan give mistanke om specifikke genetiske sygdomme. Den tværfaglige konference bør særligt inkludere en genetiker og en pædiater samt en neonatolog eller en neuropædiater. Tværfaglig konference er medtaget i forslaget til ny algoritme med tanke på, at mange af de mindre hyppige årsager netop er sjældne genetiske sygdomme.

### Perifer vs. central

Herefter er den almindelige opdeling i central og perifer bibeholdt. Vurderingen kan hvile på tre kriterier: 1) cerebral påvirkning, 2) reflekser og 3) antityngdekraftbevægelser. I nogle studier har man dog påpeget, at vurderingen ikke altid holder stik: I et studie blev den positive prædiktive værdi af vurderingen undersøgt, og det blev fundet, at den var 86%, når årsagen formodedes at være central, og 52%, når årsagen vurderedes at være perifer [8]. På baggrund af dette er en række test fælles for den centrale og den perifere gren.

### Særlige overvejelser

Selvom børn med PWS som regel vil ende i den centrale kategori, er det også foreslået at teste for PWS i den perifere kategori, idet PWS kan være svært at genkende [5, 8]. I et af studierne, hvor børn med central hypotoni ellers blev forsøgt udelukket, blev 4,8% af børnene diagnosticeret med PWS [8]. Da PWS i 70% af tilfældene skyldes en mikrodeletion på det paternelle kromosom, kan det ofte detekteres ved *array comparative genomic hybridization (array-CGH)*. Da det imidlertid er en relativt hyppig diagnose hos slappe spædbørn (5%, jf. Tabel 2), er det her medtaget som selvstændig test, bl.a. for ikke at overse de ca. 30%, hvor syndromet skyldes metyleringsændringer eller uniparental disomi [14].

Af andre overvejelser foreslås spinal muskulatrofi testet, hvis barnet fremstår med perifert baseret hypotoni, men i øvrigt vågent og cerebral intakt [15]. Dystrofia myotonica bør også overvejes, og her kan man lægge mærke til specifikke tegn hos moderen: slap ansigtsmuskulatur og langsom løsningen af hånden efter et håndtryk [16].

### Screeningstest

Herefter foreslås *array-CGH* som genetisk screeningsundersøgelse, hvis der stadig ikke er fundet en diagnose. *Array-CGH* kan bruges til at vise deletioner og duplikationer, men viser ikke balancerede translokationer eller punktmutationer [14]. Den vil derfor som ud-

gangspunkt være dårlig til detektering af f.eks. recessive sygdomme, men kan stadig give nyttige oplysninger om f.eks. *loss of heterozygosity* eller hidtil ukendte duplikations- eller deletionssyndromer. Står man her efter stadig på bar bund, kan andre test som muskelbiopsi, elektromyografi eller nerveledningsundersøgelser overvejes. Når alle kendte muligheder er udtømt, kan eksomsekventering eventuelt overvejes efter aftale med en genetiker.

## DISKUSSION

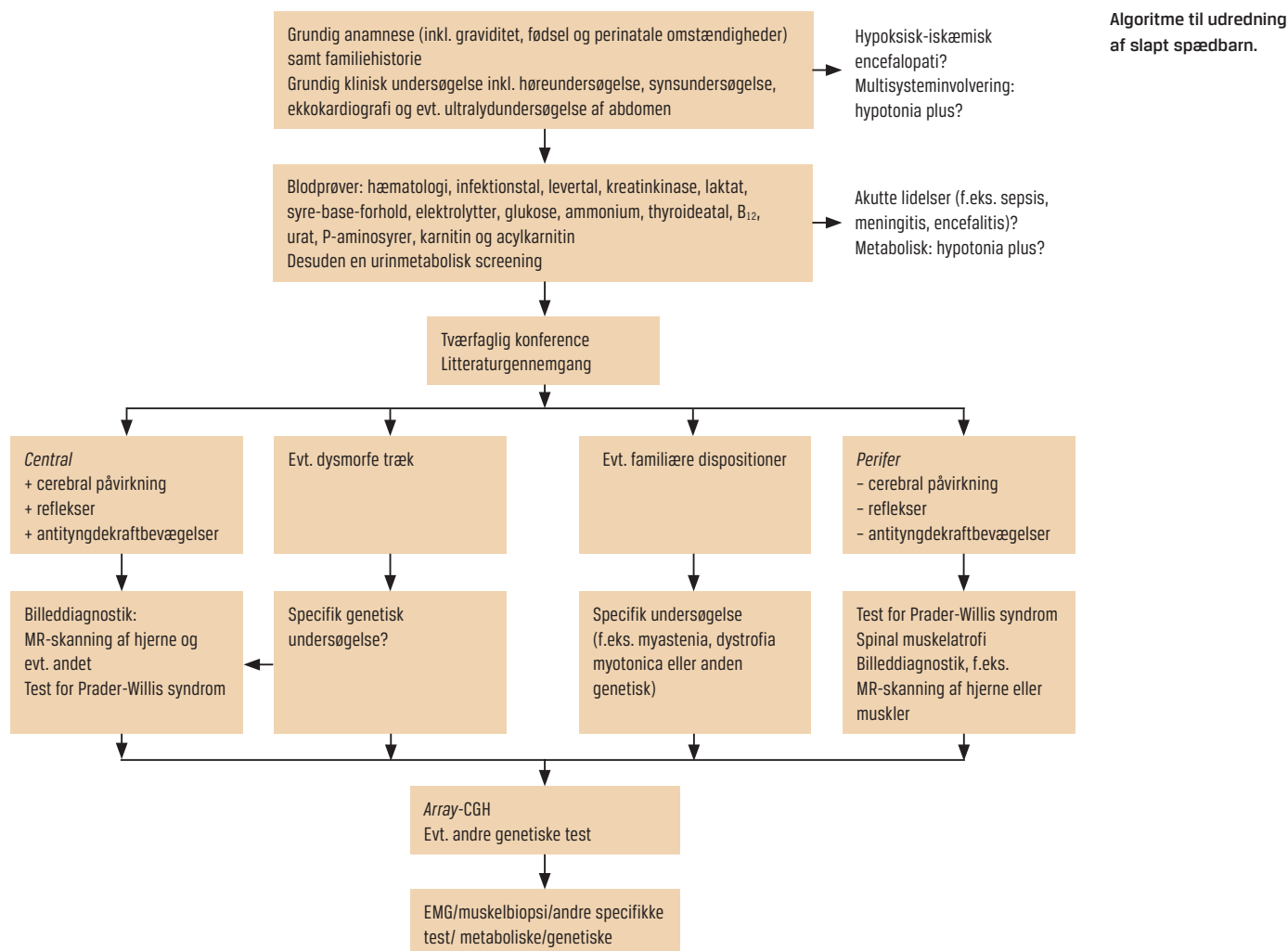
Nogle algoritmer leder til specifikke diagnoser [1]. Dette er ikke tilfældet her, da det vurderes at være for kompliceret at lave og bruge en algoritme, der dækker så mange forskellige diagnoser – især da der er mange sjældne årsager, og den derfor formentlig altid vil være mangelfuld. I stedet skal algoritmen ses som et hurtigt overblik over, hvilke test der er relevante. De hyppigste

diagnoser er dog medtaget i algoritmen: først og fremmest HIE. I den forbindelse bør man desuden være opmærksom på, at visse metaboliske sygdomme i sjældne tilfælde kan ligne HIE. Dette gælder især hos børn, hvor perinatal asfyksi ellers ikke er oplagt.

I de studier hvor DS er medtaget, udgør børnene med denne lidelse også en stor del af grupperne. Med den prænatale screening for DS formodes gruppen at være relativt lille i Danmark. Men DS er stadig relevant, især hvis risikovurderingen ikke har resulteret i moderkageprøve e.l. DS er for det meste relativt let genkendelig klinisk, men ved tvivl er det simpelt at foretage en karyotype. Herudover er det især PWS, dystrofia myotonica og spinal muskeltrofi, der bør overvejes som specifikke diagnoser.

Et slapt spædbarn kan ofte være svært at udrede, og måske kræver det andre og flere test. Men forhåbentlig vil denne algoritme kunne bruges som et redskab og

**FIGUR 2**



CGH = comparative genomic hybridization; EMG = elektromyografi.

klinisk retningslinje til hurtigere at komme på rette vej mod en korrekt diagnose.

## SUMMARY

Susanne Christiansen & Maria J. Miranda:

An algorithm for diagnosis of the floppy infant

Ugeskr Læger 2015;177:V05150378

The term "floppy infant" is used for describing children presenting with muscle hypotonia at or shortly after birth. These floppy infants are usually a diagnostic challenge due to the many rare and genetic causes of hypotonia. It is common to start by classifying the hypotonia as peripheral or central, but even from here the path to a diagnosis can be long. This article reviews the literature, mostly retrospective studies done on floppy infants and presents a new simplified algorithm to help guide the diagnostics of the hypotonic children.

**KORRESPONDANCE:** *Susanne Christiansen*. E-mail: mvj851@alumni.ku.dk

**ANTAGET:** 26. august 2015

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 9. november 2015

**INTERESSEKONFLIKTER:** Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

1. Lisi EC, Cohn RD. Genetic evaluation of the pediatric patient with hypotonia: perspective from a hypotonia specialty clinic and review of the literature. *Development Med Child Neurol* 2011;53:586-99.
2. Prasad AN, Prasad C. Genetic evaluation of the floppy infant. *Semin Fetal Neonatal Med* 2011;16:99-108.
3. Vilchis Z, Najera N, Perez-Duran J et al. The high frequency of genetic diseases in hypotonic infants referred by neuropaediatrics. *Am J Med Genet* 2014;164:1702-5.
4. Leyenaar J, Camfield P, Camfield C. A schematic approach to hypotonia in infancy. *Paediatr Child Health* 2005;10:397-400.
5. Richer LP, Shevell MI, Miller SP. Diagnostic profile of neonatal hypotonia: an 11-year study. *Pediatr Neurol* 2001;25:32-7.
6. Peredo DE, Hannibal MC. The floppy infant: evaluation of hypotonia. *Pediatr Rev* 2009;30:e66-76.
7. Sejrsen T, Adén U. The floppy infant. I: Kennedy C, red. *Principles and practice of child neurology in infancy*. London: MacKeith Press, 2012:272-8.
8. Laugel V, Cossee M, Matis J et al. Diagnostic approach to neonatal hypotonia: retrospective study on 144 neonates. *Eur J Pediatr* 2008; 167:517-23.
9. Vasta I, Kinali M, Messina S et al. Can clinical signs identify newborns with neuromuscular disorders? *J Pediatr* 2005;146:73-9.
10. Bodensteiner JB. The evaluation of the hypotonic infant. *Sem Pediatr Neurol* 2008;15:10-20.
11. Paro-Panjan D, Neubauer D. Congenital hypotonia: is there an algorithm? *J Child Neurol* 2004;19:439-42.
12. Birdi K, Prasad AN, Prasad C et al. The floppy infant: retrospective analysis of clinical experience (1990-2000) in a tertiary care facility. *J Child Neurol* 2005;20:803-8.
13. Strubhar AJ, Meranda K, Morgan A. Outcomes of infants with idiopathic hypotonia. *Pediatr Phys Therap* 2007;19:227-35.
14. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ. *Medical genetics*. Philadelphia: Mosby Inc, 2010.
15. Harris SR. Congenital hypotonia: clinical and developmental assessment. *Develop Med Child Neurol* 2008;50:889-92.
16. Verrijn Stuart AA, Huisman M, van Straaten HL et al. »Shake hands«; diagnosing a floppy infant – myotonic dystrophy and the congenital subtype: a difficult perinatal diagnosis. *J Perinat Med* 2000;28:497-501.