

Hypotonia and its contributing factors in children: a retrospective cross-sectional analytical study

Bitā Poorshiri¹ , Mohammad Barzegar¹ , Hosein Ranji¹, Ahmad Mohammadi² , Sina Raeisi¹ ,
Shadi Shiva¹ , Zakiyeh Ebadi^{3*} 

¹Pediatric Health Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

²Department of Occupational Therapy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³Department of Biomedical Engineering, Faculty of Electrical and Computer Engineering, University of Tabriz, Tabriz, Iran

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 21 Feb 2026

Revised: 26 May 2026

Accepted: 29 May 2026

ePublished: 4 Jul 2026

Keywords:

- Hypotonia
- Spinal muscular atrophy
- Children

Abstract

Background. Hypotonia is a common diagnostic challenge in pediatric neurology. This study aimed to determine the relative frequency of hypotonia etiologies in children after excluding cerebral palsy and seizure disorders.

Methods. This retrospective cross-sectional chart review was conducted at Tabriz Children's Hospital from April 2024 to April 2025. It included 102 children under 15 years diagnosed with hypotonia. Patients with cerebral palsy or seizure disorders were excluded from the study. Diagnosis was based on clinical examination, electrophysiology, neuroimaging, and genetic testing.

Results. The mean age of patients was 8.97 ± 4.03 years, and gender distribution was equal. Consanguinity was found to be 22.5%, and positive family history was observed in 18.6% of the participants. Peripheral hypotonia was the most common type (58.82%), followed by central (12.74%) and mixed (13.73%). Fifteen patients (14.71%) remained undiagnosed. Spinal Muscular Atrophy (SMA) was the most common etiology (41 cases, 40.20%). Other etiologies included Guillain-Barré syndrome, myopathy, Duchenne muscular dystrophy, metabolic disorders, ataxia, transverse myelitis, acute flaccid myelitis, and pontocerebellar hypoplasia. Genetic testing confirmed diagnosis in 58 patients (56.86%). Consanguinity was significantly higher in SMA patients compared to others (35.7%, $P=0.012$).

Conclusion. Based on the results, peripheral hypotonia, particularly SMA, was predominant in this referral population. The high burden of genetic disorders, especially in consanguineous families, underscores the importance of prioritizing targeted genetic testing (SMN1 exon 7 deletion) and genetic counseling.

Practical Implications. Rapid diagnosis of SMA is of great importance. Clinicians should prioritize genetic testing for SMA in children with peripheral hypotonia, especially in high-consanguinity populations.

How to cite this article: Poorshiri B, Barzegar M, Ranji H, Mohammadi A, Raeisi S, Shiva Sh, Ebadi Z. Hypotonia and its contributing factors in children: A retrospective cross-sectional analytical study. *Med J Tabriz Uni Med Sciences*. 2026;48(3):280-288. doi: 10.34172/mj.026.35356. Persian.

Extended Abstract

Background

Hypotonia is a common and diagnostically challenging manifestation in pediatric neurology, arising from disorders at various levels of the nervous system or from metabolic and genetic diseases. Despite advances in paraclinical and genetic tools, the

diversity of etiologies and overlapping clinical features complicate the diagnostic process. Previous studies have reported various etiologies, with some emphasizing perinatal central causes and others highlighting neuromuscular and genetic disorders, reflecting differences in study populations. Cerebral

*Corresponding author; Email: z_ebadi@tabrizu.ac.ir

© 2026 The Authors. This is an Open Access article published by Tabriz University of Medical Sciences under the terms of the Creative Commons Attribution CC BY 4.0 License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

palsy and seizure disorders are the most common central causes of hypotonia. These groups were intentionally excluded from the study to focus on rarer but diagnostically more complex etiologies. The present study aimed to determine the relative frequency of hypotonia etiologies in children and their association with demographic and clinical variables.

Methods

This cross-sectional chart review study was conducted on children under 15 years with a final diagnosis of hypotonia over a 12-month period (April 2024-April 2025) at Zahra Mardani Azari Children's Hospital, Tabriz, Iran. Of 119 initial records with suspected hypotonia, 17 were excluded due to incomplete clinical or paraclinical data, leaving 102 patients. Sampling was census-based (all eligible records during the study period). Diagnosis was based on systematic physical examination including assessment of passive tone, suspension maneuvers, and deep tendon reflexes. Patients with cerebral palsy or seizure disorders were excluded from the study. Data were extracted using a structured checklist validated by 3 pediatric neurologists. Final diagnosis was determined based on clinical findings, electrophysiology, neuroimaging, and genetic testing when indicated. Criteria for genetic testing included positive family history, parental consanguinity, or failure to reach a definitive diagnosis after first-tier investigations (metabolic tests, EMG, and MRI). Data were analyzed using SPSS version 26. Normality of age distribution was confirmed by the Kolmogorov-Smirnov test ($P=0.200$). Moreover, ANOVA was used for quantitative variables and Chi-square/Fisher's exact test for qualitative variables. Significance level was set at $P<0.05$.

Diseases were diagnosed based on international standard criteria: Guillain-Barré syndrome and neuromyelitis optica (Brighton and IPND criteria), transverse myelitis (TMCWG criteria), botulism (clinical + toxin detection), myositis/dermatomyositis (clinical + muscle enzymes + EMG), spinal muscular atrophy (MLPA), Duchenne muscular dystrophy (standard criteria + genetics), acute flaccid myelitis (CDC criteria), pediatric ataxia (ACR Appropriateness Criteria), pontocerebellar hypoplasia

(clinical-radiological), and leukodystrophy/hypomyelination (MRI). Myopathy, neuropathy, and metabolic disorders were diagnosed according to standard international pediatric neurology protocols. All diagnoses were confirmed by a pediatric neurologist.

Results

A total of 102 children with hypotonia were evaluated in this study. The mean age of participants was 8.97 ± 4.03 years (ranging from 6 months to 15 years). Gender distribution was equal (51 females, 51 males). Consanguinity was reported in 23 patients (22.5%), and positive family history of a similar disorder in first- or second-degree relatives was reported in 19 patients (18.6%). Additionally, 8 mothers (7.8%) experienced delivery-related problems.

Peripheral hypotonia was the most common type (60 cases, 58.82%), followed by central hypotonia (13 cases, 12.74%) and mixed peripheral-central hypotonia (14 cases, 13.73%). Nevertheless, 15 patients (14.71%) remained undiagnosed due to the lack of access to genetic testing and were not included in the above-mentioned categorization.

Among patients with peripheral hypotonia, Spinal Muscular Atrophy (SMA) was the most common cause (41 cases, 40.20% of all patients), followed by Guillain-Barré syndrome, myopathy, Duchenne muscular dystrophy, and other rarer peripheral causes (neuropathy, dermatomyositis, botulism). Among central causes, metabolic disorders and ataxia each accounted for 2.94% of the participants (3 cases each). Rare causes included transverse myelitis and acute flaccid myelitis (2 cases each, 1.96%), followed by pontocerebellar hypoplasia, hypomyelination, neuromyelitis optica, and Crouzon syndrome (1 case each, 0.98%).

MLPA was the most common genetic testing method (45 patients, 44.10% of total), identifying 41 patients with SMA and 4 patients with Duchenne muscular dystrophy (exon deletions 49, 51, 3, and 7 of the DMD gene).

Whole exome sequencing (WES) in 10 patients (9.8%) identified pathogenic variants in GAA (Pompe disease), SEPN1 (limb-girdle muscular dystrophy),

TUBB4A (hypomyelinating leukodystrophy type 6), TBC1D8B (Crouzon syndrome), NDUFV2 (mitochondrial complex I deficiency), MDC17 (Walker-Warburg syndrome), and SURF1 (Leigh syndrome). FISH confirmed 3 cases (Angelman, Prader-Willi, Fragile X syndrome). Array CGH confirmed 1 case (22q13.3 deletions, Philan-McDermid syndrome). Karyotype also confirmed 1 case (trisomy 21, Down syndrome).

Overall, 58 patients (56.86%) were diagnosed via positive genetic testing, 29 patients (28.43%) were diagnosed based on clinical, MRI, and EMG findings without need for genetic testing, while 15 patients (14.71%) remained undiagnosed. No significant associations were found between gender or mean age and etiology categories ($P=0.351$ and $P=0.720$, respectively). Consanguinity was significantly higher in SMA patients (15 of 42, 35.7%) compared to other genetic etiologies ($P=0.012$). Moreover, positive family history was reported in 28.6% of SMA cases.

Conclusion

In this referral population with intentional exclusion of common central causes (cerebral palsy and seizure disorders), peripheral hypotonia, particularly Spinal Muscular Atrophy, was the predominant etiology. These findings cannot be generalized to all children with hypotonia, but in similar referral centers, the predominance of peripheral causes and the high contribution of SMA are expected. Given the high burden of genetic disorders and its correlation with consanguineous marriages, revision of the diagnostic algorithm with prioritization of targeted genetic testing (especially SMN1 exon 7 deletion) and integration of genetic counseling into the diagnostic pathway is recommended. Multicenter prospective studies with general population samples are needed to confirm these findings. A multidisciplinary management approach is recommended to optimize care for these patients.

هیپوتونی در کودکان و عوامل مؤثر بر آن: مطالعه مقطعی-تحلیلی گذشته‌نگر

بیتا پورشیری^۱، محمد برزگر^۱، حسین رنجی^۱، احمد محمدی^۲، سینا رئیسی^۱، شادی شیوا^۱، زکیه عبادی^{۳*}

^۱مرکز تحقیقات سلامت کودکان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۲گروه کاردرمانی دانشکده علوم توانبخشی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۳گروه مهندسی پزشکی، دانشکده مهندسی برق و کامپیوتر، دانشگاه تبریز، ایران

چکیده

زمینه. هیپوتونی در کودکان علامتی شایع و پیچیده نورولوژیکی با تشخیص‌های افتراقی گسترده است. این مطالعه با هدف تعیین فراوانی علل هیپوتونی و ارتباط آن با ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و بالینی در کودکان ارجاعی به بیمارستان کودکان زهرا مردانی‌آذر تبریز انجام شد.

روش کار. این مطالعه مقطعی-تحلیلی گذشته‌نگر بر روی پرونده‌های ۱۰۲ کودک زیر ۱۵ سال مبتلا به هیپوتونی که طی سال‌های ۱۴۰۳ تا ۱۴۰۴ به بیمارستان زهرا مردانی‌آذر تبریز مراجعه کرده بودند، انجام شد. به‌منظور تمرکز بر هیپوتونی ایزوله و بیماری‌های نادر، موارد واضح فلج مغزی و تشنج (به‌عنوان بخشی از آسیب عصبی گسترده‌تر) عمداً از مطالعه حذف شدند. داده‌ها از پرونده‌های پزشکی بیماران سرپایی و بستری استخراج و با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ و آزمون‌های آماری کای‌دو، دقیق فیشر و ANOVA تحلیل شدند.

یافته‌ها. در مجموع، ۱۰۲ کودک مبتلا به هیپوتونی با در نظر گرفتن معیارهای ورود و خروج مورد بررسی قرار گرفتند. میانگین سنی شرکت‌کنندگان $4/03 \pm 8/97$ سال بود و توزیع جنسیتی تقریباً برابر بود (۵۱ نفر؛ ۵۰٪ پسر). شایع‌ترین نوع هیپوتونی از نوع محیطی (۵۸/۸۲٪) گزارش شد. آتروفی عضلانی نخاعی با شیوع ۴۰/۲۰ درصد شایع‌ترین تشخیص بود. ازدواج فامیلی در ۲۲/۵ درصد و سابقه خانوادگی بیماری مشابه در ۱۸/۶ درصد موارد گزارش شد. ارتباط آماری معناداری بین سن یا جنس بیماران با اتیولوژی مشاهده نشد ($P > 0/05$).

نتیجه‌گیری. یافته‌ها نشان‌دهنده سهم غالب هیپوتونی با منشأ محیطی و بیماری آتروفی عضلانی نخاعی در جمعیت مورد مطالعه است.

پیامدهای عملی. با توجه به بار ژنتیکی بالا و شیوع ازدواج‌های فامیلی در منطقه، پیشنهاد می‌شود انجام آزمایش‌های ژنتیکی هدفمند (به‌ویژه برای آتروفی عضلانی نخاعی) در تشخیص زودهنگام مدنظر قرار گیرد و رویکرد مدیریت چندرشته‌ای شامل نورولوژی، ژنتیک و توان‌بخشی اتخاذ گردد.

اطلاعات مقاله

سابقه مقاله:

دریافت: ۱۴۰۴/۱۲/۲
اصلاح نهایی: ۱۴۰۵/۳/۵
پذیرش: ۱۴۰۵/۳/۱۰
انتشار برخط: ۱۴۰۵/۴/۱۳

کلیدواژه‌ها:

- هیپوتونی
- کودکان
- آتروفی عضلانی نخاعی

مقدمه

ناهمگونی در میان مطالعات مختلف می‌تواند ناشی از تفاوت در جمعیت مورد مطالعه باشد.^۱ از آنجا که فلج مغزی و اختلالات تشنجی شایع‌ترین علل مرکزی هستند،^۲ در این مطالعه این گروه‌ها به‌صورت هدفمند حذف شدند تا علل نادرتر اما پیچیده‌تر از نظر تشخیص افتراقی بررسی شوند. مطالعه حاضر با هدف تعیین فراوانی نسبی علل هیپوتونی در کودکان و ارتباط آن با متغیرهای جمعیت‌شناختی و بالینی انجام شد.

هیپوتونی یکی از تظاهرات شایع در نورولوژی اطفال است و تشخیص علت آن همواره چالش‌برانگیز بوده است.^۱ این علامت می‌تواند ناشی از اختلال در سطوح مختلف سیستم عصبی یا بیماری‌های متابولیک و ژنتیکی باشد.^{۲،۱} علی‌رغم پیشرفت ابزارهای پاراکلینیک و ژنتیک، تنوع علل و همپوشانی علایم، مسیر تشخیصی را پیچیده می‌کند.^۳ مطالعات موجود علل متفاوتی را گزارش کرده‌اند؛ برخی از آن‌ها علل مرکزی پری‌ناتال و برخی اختلالات عصبی-عضلانی و ژنتیکی را شایع‌تر می‌دانند. این

*نویسنده مسؤول؛ ایمیل: z_ebadi@tabrizu.ac.ir

حق تألیف برای مؤلفان محفوظ است. این مقاله با دسترسی آزاد توسط دانشگاه علوم پزشکی تبریز تحت مجوز کپی‌رایت کامنز 4.0 CC BY (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0) منتشر شده که طبق مفاد آن هرگونه استفاده تنها در صورتی مجاز است که به اثر اصلی به نحو مقتضی استناد و ارجاع داده شده باشد.

روش کار

مطالعه مقطعی-تحلیلی حاضر، به صورت مرور پرونده‌های بر روی کودکان زیر ۱۵ سال با تشخیص نهایی هیپوتونی در بازه ۱۲ ماهه (اردیبهشت ۱۴۰۳ تا ۱۴۰۴) در بیمارستان کودکان زهرا مردانی آذری تبریز انجام شد. از مجموع ۱۱۹ پرونده اولیه با تشخیص احتمالی هیپوتونی، ۱۷ پرونده به دلیل نقص در داده‌های بالینی یا پاراکلینیکی حذف شدند و در نهایت ۱۰۲ بیمار وارد مطالعه شدند. حجم نمونه به صورت سرشماری (تمام پرونده‌های واجد شرایط در بازه زمانی مطالعه) تعیین گردید. تشخیص بر اساس معاینه فیزیکی نظام‌مند شامل ارزیابی تونوس غیرفعال، مانورهای تعلیق و رفلکس‌های تاندون عمقی انجام شد.^۱ موارد ناشی از فلج مغزی و تشنج (که هیپوتونی در آنها تظاهراتی از یک آسیب عصبی بزرگتر است) از مطالعه حذف شدند. داده‌ها با چک‌لیست ساختاریافته تأیید شده توسط سه متخصص نورولوژی اطفال استخراج گردید. تشخیص نهایی بر اساس یافته‌های بالینی، الکتروفیزیولوژی، تصویربرداری عصبی و در موارد لازم تست‌های ژنتیکی تعیین شد. معیار انجام تست ژنتیکی وجود سابقه خانوادگی مثبت بیماری مشابه، ازدواج فامیلی والدین، یا عدم تشخیص قطعی پس از انجام بررسی‌های سطح اول (آزمایش‌های متابولیک، EMG، MRI) بودند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۶ تحلیل شدند. نرمال بودن توزیع متغیر سن با آزمون کولموگروف-اسمیرنوف تأیید گردید ($P=0/002$). برای مقایسه میانگین متغیرهای کمی از آزمون ANOVA و برای بررسی ارتباط میان متغیرهای کیفی از آزمون آماری کای-دو و دقیق فیشر استفاده شد. سطح معنی‌داری برای تمامی متغیرها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد. تشخیص بیماری‌ها بر اساس معیارهای استاندارد بین‌المللی شامل گیلن‌باره و و نورومیلیت اپتیکا (Brighton و IPND)،^۶ میلیت عرضی (TMCWG)،^۶ بوتولسم (بالینی+شناسایی توکسین در مدفوع)،^۷ میوزیت/درماتومیوزیت (بالینی+آنزیم‌های عضلانی+الکترومیوگرافی)،^۸ آتروفی عضلانی نخاعی (MLPA)،^۹ دیستروفی عضلانی دوشن (معیارهای استاندارد و ژنتیک)،^{۱۰} میلیت شل حاد (معیارهای CDC)،^{۱۱} آتاکسی کودکان (ACR Appropriateness)،^{۱۲} هیپوپلازی پونتوسربلار (بالینی-رادیولوژیک) و لکودیستروفی/هایپومیلیشین (MRI)^۳ تشخیص داده شد. میوپاتی، نوروپاتی و اختلالات متابولیک بر اساس پروتکل‌های استاندارد بین‌المللی نورولوژی کودکان تعیین گردیدند. تشخیص‌ها توسط فوق تخصص مغز و اعصاب کودکان به تأیید نهایی رسید.

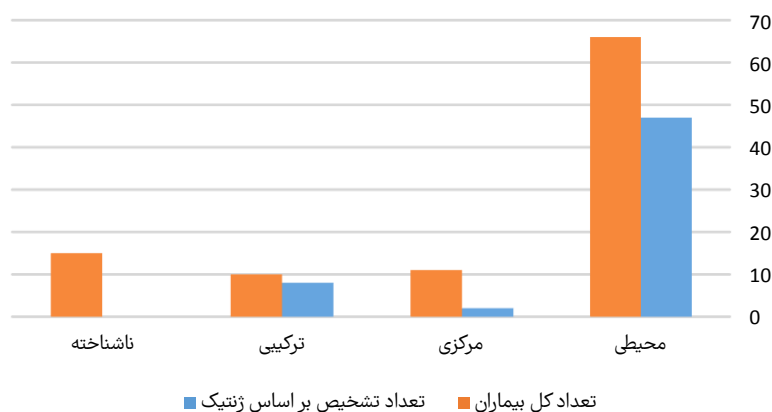
یافته‌ها

یکصد و دو کودک مبتلا به هیپوتونی با میانگین سنی $4/03 \pm 8/97$ سال (دامنه ۶ ماه تا ۱۵ سال) مورد بررسی قرار گرفتند.

توزیع جنسیتی در جمعیت مورد مطالعه کاملاً متعادل و شامل ۵۱ دختر (۵۰٪) و ۵۱ پسر (۵۰٪) بود. ازدواج فامیلی در والدین ۲۳ بیمار (۲۲/۵٪) و سابقه خانوادگی بیماری مشابه در فامیل درجه یک یا دو در ۱۹ بیمار (۱۸٪/۶) گزارش گردید. تعداد ۸ مورد (۷/۸٪) از مادران حین تولد نوزاد، مشکلات مربوط به زایمان را سپری کرده‌اند. بررسی منشأ اتیولوژیک نشان داد که هیپوتونی با منشأ محیطی با ۶۰ مورد (۵۸/۸۲٪) شایع‌ترین علت این بیماری است. پس از آن، هیپوتونی مرکزی با ۱۳ مورد (۱۲/۷۴٪) و نوع ترکیبی (درگیری همزمان محیطی و مرکزی) با ۱۴ مورد (۱۳/۷۳٪) در رتبه‌های بعدی قرار داشتند. ۱۵ بیمار (۱۴/۷۱٪) از کل ۱۰۲ بیمار به علت عدم دسترسی به آزمایش ژنتیک بدون تشخیص قطعی ماندند و در دسته‌بندی فوق قرار نگرفتند. در بیماران با منشأ محیطی، شایع‌ترین علت هیپوتونی، بیماری آتروفی عضلانی-نخاعی با ۴۱ مورد (۴۰/۲۰٪) بود. سندرم گیلن‌باره پس از آن و در مراحل بعدی، میوپاتی، دیستروفی عضلانی دوشن و سپس سایر علل نادرتر محیطی مثل نوروپاتی، درماتومیوزیت و بوتولسم بودند. در بیماران با منشأ مرکزی، بیماری‌های متابولیک و آتاکسی با ۳ مورد (۲/۹۴٪)، از جمله علل مهم بودند. علل نادر مانند میلیت عرضی و میلیت شل حاد هر کدام ۲ مورد (۱/۹۶٪)، هیپوپلازی پونتوسربلار، هیپومیلیشین و نورومیلیت اپتیک و سندرم کروزون هر کدام ۱ مورد (۰/۹۸٪) گزارش شدند. این تنوع علل نشان‌دهنده طیف وسیع بیماری‌های سیستم عصبی است که می‌توانند خود را با هیپوتونی نشان دهند. در علل با منشأ ترکیبی (محیطی + مرکزی)، تعداد ۱۴ مورد (۱۳/۷۳٪) با علت ژنتیکی وجود داشت. علی-رغم معاینات بالینی و بررسی‌های پاراکلینیکی و عدم انجام آزمایش ژنتیکی برای ۱۵ مورد (۱۴/۷۰٪) از بیماران، تشخیص قطعی احراز نشد. منشأ و تشخیص نهایی هیپوتونی بیماران در جدول ۱ مشاهده می‌شود. همچنین تشخیص قطعی، نوع تست ژنتیکی و ژن درگیر نیز قابل مشاهده است. شایع‌ترین روش تشخیص ژنتیکی در این بیماران، روش MLPA بود که در ۴۵ بیمار (۴۴/۱۰٪) از کل ۱۰۲ بیمار) مورد استفاده قرار گرفت. از این تعداد، ۴۱ بیمار (۴۰/۲٪) مبتلا به آتروفی عضلانی نخاعی (SMA) شامل سه تیپ I، II و III بودند. همچنین، ۴ بیمار (۳/۹۲٪) با تشخیص دیستروفی عضلانی دوشن دارای حذف اگزون‌های ۴۹، ۵۱، ۳ و ۷ ژن DMD بودند. روش توالی‌یابی اگزوم (WES) در ۱۰ بیمار (۹/۸٪) منجر به تشخیص قطعی شد. طیف ژن‌های درگیر در این بیماران تنوعی از ژن GAA در بیمار با بیماری پمپه، ژن SEPN1 در بیمار با دیستروفی عضلانی کمربندی، ژن TUBB4A در بیمار با لکودیستروفی هیپومیلیینه‌کننده نوع ۶، ژن TBC1D8B در بیمار با سندرم کروزون، ژن NDUFV2 در بیمار با کمبود کمپلکس I زنجیره تنفسی میتوکندری، MDC17 در بیمار با سندرم واکر-واربورگ، و ژن SURF1 در بیمار با سندرم لی بودند.

جدول ۱. منشأ و تشخیص بیماری هیپوتونی

منشأ هیپوتونی	نام گروه بیماری	بیماری تشخیص داده شده	تعداد (درصد)	نوع تست ژنتیک/ ژن درگیر
محیطی	آتروفی عضلانی نخاعی	تیپ I	۳(۲/۹۴)	MLPA / حذف اگزون ۷
		تیپ II	۱۳(۱۲/۷۵)	
		تیپ III	۲۵(۲۴/۵۱)	
	سندرم گیلن باره		۱۰(۹/۸۰)	-
	نوروپاتی		۱(۰/۹۸)	-
	بوتولیسم		۲(۱/۹۶)	-
	دوشن		۴(۳/۹۲)	MLPA / حذف کروموزوم‌های ۵۱، ۳، ۲، ۴۹
	درماتومیوزیت		۲(۱/۹۶)	-
	میوپاتی‌ها	دیستروفی عضلانی کمربندی	۱(۰/۹۸)	GAA / WES
		بیماری پمپه (بیماری ذخیره‌ای گلیکوژن II)	۱(۰/۹۸)	SEPN1 / WES
		سایر میوپاتی‌های مادرزادی	۴(۳/۹۲)	-
مرکزی	آتاکسی‌ها	لکودیستروفی هیپومیلینه‌کننده نوع ۶	۱(۰/۹۸)	TUBB4A / WES
		سایر آتاکسی‌ها	۲(۱/۹۶)	-
	میلیت عرضی		۲(۱/۹۶)	-
	میلیت شل حاد		۲(۱/۹۶)	-
	هیپوپلازی پونتوسربلار		۱(۰/۹۸)	-
	هایپومیلیشین		۱(۰/۹۸)	-
	نورومیلیت اپتیک		۱(۰/۹۸)	-
	سندرم کروزون		۱(۰/۹۸)	TBC1D8B / WES
	متابولیک	نقص کمپلکس I زنجیره تنفسی میتوکندری	۱(۰/۹۸)	NDUFV2 / WES
		سایر بیماری‌های میتوکندریال	۲(۱/۹۶)	-
محیطی + مرکزی	ژنتیک	سندرم آنجلمن	۲(۱/۹۶)	15q11-q13 / FISH مادری
		سندرم برادر - ویلی	۱(۰/۹۸)	15q11-q13 / FISH پدری
		سندرم داون	۱(۰/۹۸)	Free Trisomy 21 / Karyotyping
		سندرم فیلان - مک‌درمید	۱(۰/۹۸)	FBLN1 / Array CGH
		سندرم واکر - واربورگ	۱(۰/۹۸)	MDC17 / WES
		سندرم لی	۱(۰/۹۸)	SURF1 / WES
		سندرم ایکس شکننده	۱(۰/۹۸)	FMR1 / FISH
ناشناخته	احتمال بیماری‌های ژنتیکی	عدم احراز یا رد بیماری به علت نبود آزمایش ژنتیک	۱۵(۱۴/۷۱)	-



شکل ۱. مقایسه تعداد کل بیماران و موارد با تشخیص ژنتیکی قطعی بر اساس منشأ هیپوتونی

تست FISH در ۳ بیمار (۲/۹۴٪) تشخیص را تأیید کرد. این موارد شامل حذف ناحیه 15q11-q13 با منشأ مادری در بیمار مبتلا به سندرم آنجلمن، حذف 15q11-q13 با منشأ پدری در بیمار مبتلا به سندرم پرادر-ویلی، و جهش ژن FMR1 در بیمار مبتلا به سندرم ایکس شکننده بود. تست Array CGH در یک بیمار (۰/۹۸٪) مبتلا به سندرم فیلان-مک‌درمید، حذف ناحیه 22q13.3 حاوی ژن FBLN1 را نشان داد. همچنین، تست کاپوتایپ در یک بیمار (۰/۹۸٪) تریزومی ۲۱ آزاد، منطبق با سندرم داون، را تأیید کرد. در مجموع، ۵۸ بیمار (۵۶/۸۶٪) با تست ژنتیک مثبت تشخیص داده شدند. ۲۹ بیمار (۲۸/۴۳٪) صرفاً با روش‌های بالینی، MRI و EMG تشخیص یافتند و نیازی به تست ژنتیک نداشتند. همچنین، ۱۵ بیمار (۱۴/۷۱٪) بدون تشخیص قطعی باقی ماندند؛ به‌طوری‌که به‌دلیل نبود آزمایش ژنتیک، امکان تأیید یا رد تشخیص در آنان فراهم نشد.

بر اساس نمودار ۱، بیشترین تعداد موارد تشخیص ژنتیکی قطعی در گروه هیپوتونی با منشأ محیطی مشاهده شد؛ به‌طوری‌که ۴۷ مورد از ۶۶ بیمار این گروه، حدوداً معادل ۷۱٪، دارای تشخیص ژنتیکی قطعی بودند. این یافته نشان‌دهنده سهم بالای اختلالات ژنتیکی در این دسته است. گروه هیپوتونی ترکیبی نیز با ۸ مورد از ۱۰ بیمار، معادل ۸۰٪، بالاترین نسبت تشخیص ژنتیکی قطعی را داشت. در گروه هیپوتونی مرکزی، تنها ۲ مورد از ۱۱ بیمار، حدوداً معادل ۱۸٪، تشخیص ژنتیکی قطعی داشتند و در گروه با منشأ ناشناخته، هیچ موردی از تشخیص ژنتیکی قطعی مشاهده نشد. از نظر روابط آماری، بین متغیر جنسیت و دسته‌بندی کلی منشأ اتیولوژی شامل محیطی، مرکزی و ترکیبی، ارتباط معناداری مشاهده نشد ($P=0/351$)، آزمون دقیق فیشر). همچنین، مقایسه میانگین سنی بین سه گروه مذکور تفاوت آماری معناداری نشان نداد ($P=0/720$)، آزمون ANOVA). ازدواج فامیلی در ۱۵ مورد از ۴۲ بیمار مبتلا به SMA، معادل ۳۵/۷٪، مشاهده شد که این میزان در مقایسه با سایر علل ژنتیکی به‌طور معناداری بالاتر بود ($P=0/012$). افزون بر این، سابقه خانوادگی مثبت بیماری مشابه در ۲۸/۶٪ موارد SMA گزارش شد.

بحث

این مطالعه با بررسی ۱۰۲ کودک مبتلا به هیپوتونی، تصویری از طیف اتیولوژیک این علامت را در یک مرکز فوق‌تخصصی ارایه می‌دهد. هیپوتونی با منشأ محیطی در این مطالعه بیشترین فراوانی را داشت و آتروفی عضلانی نخاعی به‌عنوان شایع‌ترین تشخیص سهم قابل‌توجهی از موارد را به خود اختصاص داد. این الگو تا حدی

با گزارش پرساد و همکاران، که غلبه علل مرکزی را در نوزادان شل گزارش کرده بودند، متفاوت است.^۴ در مطالعه خسروشاهی و همکاران نیز، اگرچه مشابه مطالعه حاضر، SMA شایع‌ترین تشخیص تک‌علتی بود، فراوانی علل محیطی کمتر از یافته‌های مطالعه حاضر گزارش شده است.^{۱۳} این تفاوت‌ها عمدتاً به تفاوت در جمعیت مورد مطالعه بازمی‌گردد؛ زیرا مطالعه پرساد عمدتاً شامل نوزادان بستری در NICU و مطالعه خسروشاهی شامل بیماران بستری در PICU بود که معمولاً شدت بیماری بیشتری داشتند.^{۴، ۱۳} در مطالعه ما، حذف هدفمند بیماران مبتلا به فلج مغزی و تشنجی که از علل بسیار شایع هیپوتونی مرکزی به‌شمار می‌روند^۵ و همچنین، احتمال سوگیری انتخاب ناشی از عملکرد مرکز به‌عنوان یک مرکز فوق‌تخصصی ارجاعی نوروماسکولار، از عوامل مهم در تفاوت نتایج با مطالعات پیشین محسوب می‌شوند. در چنین مراکزی، معمولاً موارد پیچیده‌تر عصبی-عضلانی ارجاع داده می‌شوند. با این حال، لازم است تأکید شود که حذف هدفمند بیماران مبتلا به فلج مغزی و تشنج، اگرچه امکان تمرکز بر علل نادرتر هیپوتونی را فراهم کرد، به‌طور طبیعی موجب افزایش نسبی سهم علل محیطی و ژنتیکی در نمونه مورد مطالعه شده است. بنابراین، یافته‌های این مطالعه نشان‌دهنده الگوی اتیولوژیک هیپوتونی در یک جمعیت ارجاعی فوق‌تخصصی است و قابل تعمیم مستقیم به جمعیت عمومی کودکان نیست.

در مطالعه حاضر، سهم قابل‌توجهی از تشخیص‌ها مربوط به آتروفی عضلانی نخاعی بود که از نظر بالینی اهمیت زیادی دارد. با توجه به در دسترس بودن درمان‌های اصلاح‌کننده بیماری برای SMA، تشخیص سریع و دقیق آن یک اولویت بالینی محسوب می‌شود.^۹ این امر لزوم تقدم بخشیدن به آزمایش ژنتیکی هدفمند برای آتروفی عضلانی نخاعی، مانند بررسی حذف اگزون ۷ ژن SMN1، را در الگوریتم ارزیابی کودکان دارای تظاهرات بالینی سازگار با هیپوتونی محیطی، به‌ویژه در جمعیت‌های در معرض خطر، برجسته می‌سازد.^۹ در مطالعه حاضر، ازدواج فامیلی ۲۲/۵٪ بود که در زیرگروه بیماران مبتلا به SMA به ۳۵/۷٪ می‌رسید. این میزان با گزارش ثبت ملی SMA ایران، که میزان خویشاوندی را در این بیماران گزارش کرده است، همخوانی نسبی دارد.^۹ در مطالعه حاضر، این درصد بالاتر نیز بود که می‌تواند ناشی از تفاوت در جامعه آماری باشد؛ زیرا ثبت ملی SMA همه گروه‌های سنی و طیف وسیع‌تری از بیماران مبتلا به SMA را شامل می‌شود.^۹ مطالعات انجام‌شده در ایران نشان داده‌اند که شیوع ناقل‌های SMA در جمعیت ایرانی بالاتر از جمعیت اروپایی است که با میزان بالای ازدواج فامیلی در منطقه ما همخوانی دارد.^۹ همراهی نرخ نسبتاً بالای ازدواج فامیلی و سابقه

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه بر اساس اصول اعلامیه هلسینگی انجام شد و با کد IR.TBZMED.REC.1403.337 به تأیید کمیته دانشگاهی اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی/مطالعات انسانی رسید. مطالعه برای والدین کودکان توضیح داده شد و بیماران پس از اخذ رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند. هیچ مداخله اضافی یا غیرضروری برای بیماران انجام نشد. کلیه اطلاعات بیماران به صورت کاملاً محرمانه نگهداری شد. در فرایند جمع‌آوری داده‌ها، نام و نام خانوادگی بیماران به کدهای عددی تبدیل شد و در هیچ یک از گزارش‌ها به مشخصات هویتی آنان اشاره نشد.

قدردانی

نویسندگان از واحد توسعه تحقیقات بالینی مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی کودکان زهرا مردانی آذری، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران، بابت همکاری در انجام این تحقیق تقدیر و تشکر می‌گردد. همچنین از کلیه پرسنل بیمارستان و والدین کودکان شرکت‌کننده در مطالعه صمیمانه تشکر می‌نمایند.

مشارکت پدیدآوران

بی‌تا پورشیری و احمد محمدی: ایده‌پردازی و طراحی اثر؛ حسین رنجی: جمع‌آوری داده‌ها، بی‌تا پورشیری و زکیه عبادی: تحلیل و تفسیر داده‌ها، بی‌تا پورشیری، محمد برزگر و زکیه عبادی و سينا رئيسی: تهیه پیش‌نویس و نقد و بررسی آن از جهت محتوای فکری را برعهده داشتند.

منابع مالی

این مطالعه از هیچ منبع مالی یا حمایت مالی خاصی برخوردار نبوده است.

دسترس‌پذیری داده‌ها

داده‌های ایجادشده در این مطالعه در قالب جداول در متن مقاله گنجانده شده‌اند.

تعارض منافع

بدین‌وسیله پدیدآوران اعلام می‌کنند که این اثر حاصل یک پژوهش مستقل بوده و هیچ‌گونه تضاد منافع با سازمان‌ها و اشخاص دیگری ندارد.

خانوادگی مثبت با شیوع زیاد آتروفی عضلانی نخاعی، بر بار سنگین بیماری‌های اتوزومال مغلوب در جمعیت مورد مطالعه دلالت داشته و بر اهمیت مشاوره ژنتیک و بررسی‌های خانوادگی تأکید می‌کند.^۳ در مطالعه حاضر، ۱۵ بیمار بدون تشخیص قطعی باقی ماندند که علت اصلی آن عدم انجام آزمایش‌های ژنتیکی تکمیلی بود. این موضوع نشان می‌دهد که دسترسی بیشتر به ابزارهای پاراکلینیکی و ژنتیکی پیشرفته‌تر می‌تواند بازده تشخیصی را افزایش دهد.^{۳، ۱۴} با در نظر گرفتن مجموع موارد دارای تشخیص ژنتیکی مثبت، دست‌کم ۵۵/۸۸٪ موارد هیپوتونی در این مطالعه منشأ ژنتیکی داشته‌اند. این یافته نشان می‌دهد که ارزیابی ژنتیکی باید در جایگاه بالایی از برنامه تشخیصی کودکان مبتلا به هیپوتونی قرار گیرد.^{۳، ۱۴}

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد که در جمعیت ارجاعی و غربال‌شده مطالعه حاضر، با حذف موارد شایع فلج مغزی و تشنج، هیپوتونی با منشأ محیطی و به‌ویژه آتروفی عضلانی نخاعی، سهم غالب را به خود اختصاص داده‌اند. این یافته‌ها را نمی‌توان به تمام کودکان مبتلا به هیپوتونی تعمیم داد؛ با این حال، در مراکز ارجاعی مشابه، غلبه علل محیطی و سهم بالای SMA قابل انتظار است. بنابراین، با در نظر گرفتن بار بالای اختلالات ژنتیکی و ارتباط آن با ازدواج‌های فامیلی، بازنگری در الگوریتم تشخیصی با اولویت‌دهی به آزمایش‌های ژنتیکی هدفمند، به‌ویژه بررسی حذف اگزون ۷ ژن SMN1 و ادغام مشاوره ژنتیک در مسیر تشخیص توصیه می‌شود. انجام مطالعات چندمرکزی آینده‌نگر با نمونه‌گیری از جمعیت عمومی برای تأیید این یافته‌ها ضروری است. همچنین، به‌منظور بهینه‌سازی مراقبت از این بیماران، اتخاذ رویکرد مدیریتی چندرشته‌ای توصیه می‌شود.

محدودیت‌ها

طراحی مقطعی و تک‌مرکزه بودن مطالعه، تعمیم‌پذیری نتایج به سایر محیط‌ها را با محدودیت مواجه می‌سازد. حذف بیماران مبتلا به فلج مغزی و تشنج، اگرچه موجب شد طیف کمتر شایع اما از نظر تشخیصی مهم‌تر هیپوتونی وارد مطالعه شود و علل نادرتر تحت تأثیر تعداد زیاد موارد ارجاعی ناشی از فلج مغزی و تشنج قرار نگیرند، امکان مقایسه مستقیم با مطالعات جامع‌تر را کاهش می‌دهد. همچنین، عدم دسترسی به تست‌های ژنتیکی برای همه بیماران و انجام انتخابی آن‌ها بر اساس معیارهای بالینی، ممکن است موجب سوگیری انتخاب شده باشد.

References

- De Santos-Moreno MG, Velandrino-Nicolás AP, Gómez-Conesa A. Hypotonia: Is It a Clear Term and an Objective Diagnosis? An Exploratory Systematic Review. *Pediatr Neurol.* 2023;138:107-117. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2022.11.001.
- Sanchis-Soler G, Tortosa-Martinez J, Sebastia-Amat S, Chulvi-Medrano I, Cortell-Tormo JM. Is Acute Lower Back Pain Associated with Heart Rate Variability Changes? A Protocol for Systematic Reviews. *Healthcare (Basel).* 2024;12(3):397. doi: 10.3390/healthcare12030397.
- Morton SU, Christodoulou J, Costain G, Muntoni F, Wakeling E, Wojcik MH, et al. Multicenter Consensus Approach to Evaluation of Neonatal Hypotonia in the Genomic Era: A Review. *JAMA Neurol.* 2022 Apr 1;79(4):405-13. doi: 10.1001/jamaneurol.2022.0067
- Prasad AN, Prasad C. The floppy infant: contribution of genetic and metabolic disorders. *Brain Dev.* 2003;25(7):457-76. doi: 10.1016/s0387-7604(03)00066-4.
- Haramshahi M, Toopchizadeh V, Pourzeinali S, Nikkhesal N, Heris TS, Farshbaf-Khalili A, et al. Cerebral palsy: potential risk factors and functional status among children under three years, a case-control study in northwest Iran. *BMC Pediatr.* 2024;24(1):695. doi: 10.1186/s12887-024-05164-5.
- Malaga M, Rodriguez-Calienes A, Velasquez-Rimachi V, Alva-Diaz C. Diagnosis of Guillain-Barré syndrome and use of Brighton criteria in Peruvian hospitals. *Arq Neuropsiquiatr.* 2022;80(6):601-6. doi: 10.1590/0004-282X-ANP-2021-0225.
- Rao AK, Sobel J, Chatham-Stephens K, Luquez C. Clinical Guidelines for Diagnosis and Treatment of Botulism, 2021. *MMWR Recomm Rep.* 2021;70(2):1-30. doi: 10.15585/mmwr.rr7002a1. doi: 10.15585/mmwr.rr7002a1.
- Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. Idiopathic inflammatory myopathies. *Nat Rev Dis Primers.* 2021;7(1):86. doi: 10.1038/s41572-021-00321-x.
- Mercuri E, Sumner CJ, Muntoni F, Darras BT, Finkel RS. Spinal muscular atrophy. *Nat Rev Dis Primers.* 2022;8(1):52. doi: 10.1038/s41572-022-00380-8.
- Falzarano MS, Scotton C, Passarelli C, Ferlini A. Duchenne Muscular Dystrophy: From Diagnosis to Therapy. *Molecules.* 2015 Oct 7;20(10):18168-84. doi: 10.3390/molecules201018168.
- Whitehouse ER, Lopez A, English R, Getachew H, Ng TFF, Emery B, et al. Surveillance for Acute Flaccid Myelitis - United States, 2018-2022. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024;73(4):70-6. doi: 10.15585/mmwr.mm7304a1.
- Expert Panel on Pediatric Imaging; Radhakrishnan R, Shea LAG, Pruthi S, Silvera VM, Bosemani T, Desai NK, et al. ACR Appropriateness Criteria® Ataxia-Child. *J Am Coll Radiol.* 2022;19(11S):S240-S55. doi: 10.1016/j.jacr.2022.09.010.
- Khosroshahi N, Marzani S-F, Tavasoli A-R, Hosseinali-Beigi E, Eftekhari K. Causes and outcomes of hypotonia: a cross-sectional study of children admitted to a pediatric intensive care unit. *Front Emerg Med.* 2024;9(1):e2.
- Shotelersuk V, Wichadakul D, Ngamphiw C, Srichomthong C, Phokaew C, Wilantho A, et al. The Thai reference exome (T-REx) variant database. *Clin Genet.* 2021;100(6):703-12. doi: 10.1111/cge.14060.
- Shahabi NS, Fakhraee H, Kazemian M, Afjeh A, Fallahi M, Shariati M, et al. Frequency and Causes of Hypotonia in Neonatal Period with the Gestational Age of More Than 36 Weeks in NICU of Mofid Children Hospital, Tehran, Iran During 2012-2014. *Iran J Child Neurol.* 2017;11(1):43-9.