10. Errores innatos del metabolismo. Patología neurológica y muerte súbita del lactante

M.T. Labayru Echeverría

Médico Adjunto Unidad de Lactantes. Hospital de Cruces. Baracaldo. Secretaria del «Grupo de trabajo para el estudio y prevención de la muerte súbita del lactante» (GEPMSL) de la AEP

MUERTE SÚBITA Y ENFERMEDADES METABÓLICAS

Introducción e incidencia

El SMSL es un diagnóstico de exclusión. Se ha de intentar encontrar la causa del fallecimiento, a través de una autopsia rigurosa, búsquedas analíticas, el examen de la historia clínica y del lugar de fallecimiento.

Se acepta que no hablamos de un solo proceso, sino de un hecho multifactorial y multicausal del que, cada vez más, van restándose enfermedades o alteraciones diagnosticables. Algunas de éstas, como los trastornos de la β-oxidación a los que nos referiremos, tienen tratamiento y una vez diagnosticadas se pueden prevenir los casos familiares.

Una serie de enfermedades metabólicas pueden ser descubiertas tras la muerte del niño, en relación directa con el síndrome; otras podrían causar un fallecimiento inesperado a lo largo de la infancia, pero han podido evidenciar síntomas para facilitar su diagnóstico, con anterioridad. Éstas tienen especial interés para el diagnóstico diferencial de un episodio de riesgo vital (EAL o ALTE).

Varios fueron los factores que hicieron sospechar el nexo entre alteraciones metabólicas y SMSL: la mayor incidencia familiar, que presupone factores hereditarios, la hipoglucemia detectada en algunos cuadros de defunción y otros casi letales o los hallazgos de esteatosis hepática y cardiomiopatías en las necropsias, entre otros. En los años 1984 y sucesivos estas sospechas empiezan a tener entidad tras los trabajos de Howat y cols. y Bennett y cols.[1,2].

Determinar la frecuencia con que estas enfermedades puedan ser responsables del SMSL resulta complejo por :

- Las diferencias de la propia definición del SMSL, en el que algunos autores incluyen a niños de más de un año de edad;
- No todas las necropsias incluyen un estudio sistemático de enfermedades metabólicas;
- La calidad de las investigaciones depende de lo especializado que sea el centro donde se realice;
- Algunos estudios son retrospectivos en aquellos niños en que se hallaron macro o microscópicamente alteraciones;
- El progreso en la calidad de los estudios bioquímicos y genéticos ...

Se dijo que hasta un 5% de los niños fallecidos de forma inesperada podían padecer un trastorno metabólico. En ese por-

centaje de casos, se hallaba en las necropsias un grado mayor o menor de esteatosis hepática, aunque no siempre se ha comprobado que todos tuvieran una enfermedad metabólica. Aunque esta cifra se sigue barajando en algunos trabajos retrospectivos recientes[3], más se tiende a proponer una incidencia entre el 2 y 3%[3] de los niños fallecidos. Pero quizá representen un porcentaje mayor de aquellos que padecen un episodio casi letal o ALTE.

De entre los errores innatos del metabolismo, los más clara y directamente relacionados con el SMSL, son los trastornos de la beta-oxidación mitocondrial de los ácidos grasos. Algunos otros han sido asociados en menor frecuencia, y además en gran parte se habrían manifestado con clínica previamente. Excepcionalmente se han publicado algunos que, sin ser conocidos, debutan con el fallecimiento:

- Alteraciones de la cadena respiratoria mitocondrial.
- Aciduria dicarbóxilica.
- Aciduria etilmalónica.
- Glucogenosis tipo 1.
- Fructosemia.
- Enfermedad de Wolman.
- Homocistinuria.

Emery y cols.[4], propusieron asociar la SMSL a los siguientes errores metabólicos:

1. Trastornos del ciclo de la urea.
2. Acidurias orgánicas (metilmalónica, propiónica, isovalérica).
3. Acidosis lácticas (biotinidasa, PDH, defectos de la cadena respiratoria).
4. Alteraciones de carbohidratos (galactosemia, intolerancia a la fructosa, glucogenosis tipo I, deficiencia de fructosa).
5. Anomalías de la β-oxidación.

Desde entonces, la relación ha quedado prácticamente reducida a las últimas mientras que el resto de los trastornos tendrían síntomas previos al fallecimiento, lo que permitiría su diagnóstico.

Deficiencia de la β-oxidación de los ácidos grasos

Son un grupo de enfermedades de herencia autosómica recesiva cuya incidencia se estima entre un 1:6.000 y 1:12.000.

Bennet y cols. describen 20 trastornos[5]. Quince de la vía que comienza con el transporte intracelular de los ácidos grasos hasta su completa tiólisis, dos que afectan a la formación hepática de cetonas desde los ácidos grasos oxidados y tres que producen una inhibición de la oxidación de los ácidos grasos secundaria a anormalidades en los genes de la transferencia de la Acil-CoA deshidrogenasa, conocidos como: múltiple Acil-CoA deshidrogenasas o acidemia glutárica tipo II. Los avances son frecuentes y una reciente revisión incluye hasta 22 formas[6].

La mayoría de estos procesos cursan con: hipoglucemia no cetósica, fallo hepático, miopatía y cardiomiopatía. Algunos debutan como muerte súbita. Otros también se asocian a clínica neurológica, especialmente el grupo de las acidemias glutáricas[7].

En la tabla I, modificada de la publicada por Ribes[8], señalamos la sintomatología más característica y aquellos que han sido asociados a SMSL: como pude apreciarse, la expresión clínica es variable, lo que se explica fisiopatológicamente. Durante el ayuno prolongado o en momentos en que los requerimientos energéticos aumentan, como sucede en las infecciones, la fiebre o el ejercicio prolongado;

TABLA I. Modificada de Ribes

Deficiencia	Hepática	Clínica cardíaca	Muscular	Asociada a SMSL
Ciclo de la carnitina				
Transporte de la carnitina	+	+	+	+
Carnitina palmitoiltransferasa I	+	–	–	–
Carnitina/ acilcarnitina translocasa	+	+	+	+
Carnitina palmitoiltransferasa II	+	+	+	+
Ciclo de la β-oxidación				
De transporte transmembrana de LC	+	–	–	–
Acil-CoA deshidrogenasas				
De cadena muy larga (VLCAD)	+	+	+	+
De cadena larga (LCAD)	+	+	+	+
De cadena media (MCAD)	+	–	–	+
De cadena corta (SACD)	+	–	+	+
3-Hidroxiacil-CoA deshidrogenasas				
De cadena larga	+	+	+	+
De cadena corta	+	–	–	–
Proteína trifuncional	+	+	+	+
2,4-Dienoil-CoA reductasa	-	–	+	–
MC 3-ketoacil-CoA tiolasa	+	–	+	
Múltiple acil-CoA deshidrogenasas				
ETF- subunidad α	+	+	+	+
ETF- subunidad β	+	+	+	+
ETF-deshidrogenasa	+	+	+	+
Con respuesta a rivoflavina	+	–	+	–

la oxidación de los ácidos grasos proporciona los elementos necesarios para que se realice la neoglucogénesis, la ureagénesis y la cetogénesis. Esto sucede de forma especial en el hígado y el músculo. El cerebro no puede oxidar directamente los ácidos grasos, pero utiliza los cuerpos cetónicos sintetizados en el hígado, como fuente de energía. Cuando la β-oxidación de los ácidos grasos está interrumpida, como sucede en estos procesos, no existe una respuesta adecuada al ayuno, lo que explica la hipoglucemia hipocetósica y los trastornos de función cerebral. El hígado y el músculo, que utilizan expresamente la energía de esta vía metabólica, se entiende que sean directamente afectados.

La forma de debut clínico varía para las distintas alteraciones descritas, como puede apreciarse en la tabla, pero la más frecuentemente asociada a SMSL, como presentación inicial, ha sido la deficiencia de Acil-CoA de cadena media (MCAD), por otro lado el más frecuente de estos trastornos, de la que se han identificado mutaciones concretas, como la A985G, que han sido propuestas para programas de cribado (o *screening)* neonatal, para los que ya se han realizado estudios piloto[9].

El tratamiento de estas enfermedades es relativamente simple. Se basa en evitar el ayuno prolongado y las situaciones de

alto consumo, con una dieta rica en hidratos de carbono de absorción lenta. En los déficit de carnitina, su administración puede seguirse de la reversibilidad del proceso. Lo mismo en el caso concreto de su déficit con la rivoflavina. También se ha demostrado beneficioso aportar a la dieta suplementos con triglicéridos de cadena media en algunos de estos cuadros.

Otras alteraciones mitocondriales

En la última década, se han encontrado alteraciones de la cadena respiratoria mitocondrial como causa de SMSL y se han descrito defectos en el DNA mitocondrial ligados a la misma[10,11]. Se han revisado necropsias de niños fallecidos hallando dichas mutaciones en algunos de ellos, junto con fenómenos de envejecimiento con delecciones e inserciones.

Se han descrito algunas formas de alteración de la cadena respiratoria, con expresión clínica y bioquímica del trastorno de la β-oxidación[12]. Además se han asociado a: múltiple Acil-CoA deshidrogenasa, acidemia etilmalónica, MCHAD y LCHAD.

Por lo general las alteraciones de la cadena respiratoria, aunque fatales en muchos casos, llevan un curso clínico de deterioro neurológico progresivo que permite su diagnóstico. Con frecuencia cursan con apneas y convulsiones, pero también pueden tener tubulopatía renal, miopatía, alteraciones endocrinas, digestiva, etc. Es importante completar adecuadamente el estudio bioquímico de estos casos, evitando errores diagnósticos. El punto de partida será la determinación de lactato y piruvato en sangre y LCR, teniendo en cuenta que pueden ser normales y que si se sospechan estos trastornos, hay que repetirlos y determinar ácidos orgánicos en orina. Posteriormente el estudio se completará con biopsias.

Trastornos del metabolismo de los hidratos de carbono

La hipoglucemia en análisis de pacientes que eran hallados muertos, así como algunos que sufren episodios casi letales, sugiere la posibilidad de alteraciones en el metabolismo del glucógeno. Durante un tiempo esto fue investigado, pero hoy en día parece que son pocos los casos en comparación con otros trastornos. La glucogenosis tipo I[13, 14] y la fructosemia han sido referidos

Otros problemas metabólicos

Se han asociado a muerte súbita algunas acidosis orgánicas sobre todo la propiónica[15] y metilmalónica y algunos casos de trastornos severos del ciclo de la urea.

Con respecto a los primeros, es de interés señalar, que se han hallado elevaciones transitorias de dudoso valor patológico en niños estudiados por episodios de riesgo vital[16].

En general, se puede decir que ambos problemas, pueden debutar de forma abrupta y severa, pero que si se sospechan, la acidosis en un caso y la hiperamoniemia en otro, servirán para el diagnóstico.

DIAGNÓSTICO DE ERRORES INNATOS DEL METABOLISMO Y SMSL

Protocolo para el estudio *post-mortem*

Aunque aceptemos que estos desórdenes constituyen una minoría de las causas de muerte en el síndrome, está más que justificado un estudio exhaustivo en este sentido. El diagnóstico correcto y la posible prevención por herencia, de futu-

TABLA II. Recogida de muestras en el SMSL para estudios metabólicos

A. Muestras a obtener lo antes posible después del *exitus*

Muestra	Cantidad	Conservación
Humor vítreo	2-3 ml	-20ºC
Orina	2-3 ml	-20ºC
Líquido cefalorraquídeo	4 ml	-20ºC
Sangre impregnada en papel (cartoncitos de diagnóstico precoz neonatal)	2 círculos	T. ambiente
Biopsia de hígado (máximo 3 h de *exitus*)	100 mg	-80ºC (papel aluminio)
Biopsia de músculo (máximo 3 h de *exitus*)	100 mg	-80ºC (papel aluminio)
Bilis		-20ºC

B. Muestras a obtener si se procede a la necropsia (con preferencia a las tres horas después del exitus)

Humor vítreo y orina (si no se han recogido previamente)
Líquido pericárdico
Biopsia de hígado
Biopsia de músculo
Utilizarlas y proceder como en el apartado anterior

C. Biopsia de piel. Para posterior cultivo de fibroblastos, sólo en caso de que la sospecha de enfermedad metabólica sea muy fundada o la historia familiar sugestiva.

ros hermanos, son por sí mismos razón suficiente.

El Grupo para el Estudio y Prevención de la Muerte Súbita Infantil (GEPMSI) de la Asociación Española de Pediatría, desde el año 1991, al igual que otros países, viene proponiendo la aplicación de protocolos de estudio *post-mortem* y también en los casos de episodios de compromiso casi letal. Dentro de dichos protocolos, está incluido el estudio de problemas metabólicos que se detalla en la tabla II[17].

Siendo esto lo propuesto, se reconoce la dificultad de completar la toma de todas las muestras, la necesidad de contar con centros de referencia metabólica a los que dirigirlas, etc. Pero si los estudios metabólicos son ya de por sí complejos, la posibilidad de confirmar los hallazgos bioquímicos, enzimáticos y genéticos, dependen de ajustarse a la propuesta lo más posible.

Recientemente se ha sugerido incluir en los protocolos de estudio de trastornos de la β-oxidación de los ácidos grasos, el análisis de carnitina y acilcarnitina en bilis, lo que aumentaría el número de casos diagnosticados[18]. Su obtención es, por otro lado, mucho más simple que la de sangre.

Protocolo de estudio en caso de episodios casi letales

Es de especial interés el caso de niños que sufren episodios de compromiso vital o aparentemente letales (EAL) de los que se recuperan o son reanimados. En

TABLA III.

Analítica básica para estudios metabólicos	
Electrolitos	
Glucemia	
Calcemia, fosforemia y magnesemia	
Gasometría	
Pruebas de función hepática	
Láctico, pirúvico	
Amonio	
Aminoácidos en sangre y orina	
Acidos orgánicos en orina	
En pacientes con sospecha de trastornos de la β oxidación	
En plasma:	Carnitina
	Acilcarnitinas
	Acidos grasos libres
	3-hidroxi ácidos grasos
En orina:	Acilglicinas
Estudios enzimáticos (cultivo de fribroblastos)	
Estudios genéticos[26]	

este grupo de pacientes, además de descartar las patologías asociadas descritas previamente: neurológicas, digestivas, etc., han de incluirse en un estudio metabólico. El Grupo para el Estudio y Prevención de la Muerte Súbita Infantil (GEPMSI) de la Asociación Española de Pediatría sugiere, entre los estudios a realizar en estos pacientes, los que pueden verse en la tabla III.

Similares análisis se proponen para los hermanos de niños fallecidos por el síndrome de muerte súbita.

Una cuestión de interés reciente en el terreno de la prevención es el estudio y seguimiento de los hijos de madres que hayan padecido durante el embarazo un HELLP (hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y plaquetopenia) y que se asocia a trastornos de la oxidación de los ácidos grasos[19].

PATOLOGÍA NEUROLÓGICA Y SMSL

Las alteraciones neurológicas han estado siempre entre los problemas más relacionados con el fallecimiento inesperado de un niño.

La hipótesis de la implicación cerebral, sobre todo de una alteración en la neurorregulación cardiorrespiratoria o de otras funciones autonómicas, son de las más estudiadas. El hecho de que se produzca un episodio apneico durante el sueño ha llevado a buscar meticulosamente en las necropsias alteraciones que las justificaran. Se ha puesto especial interés en cambios en el tronco cerebral y centro respiratorio donde se han descrito heterotopias, apoptosis, que pudieran sugerir un problema dismadurativo a ese nivel, responsable de la muerte de algunos niños[20]. En otros casos los hallazgos sugieren lesiones intrauterinas con consecuencias morfológicas madurativas[21]. También se han hallado cambios correspondientes a hipoxia crónica como gliosis y anormalidades en neurotransmisores en regiones de importancia en la regulación cardiorrespiratoria[22,23].

Los hallazgos necrópsicos no se reproducen en todos los pacientes, lo que nos sitúa de nuevo frente a un problema multifactorial.

LAS APNEAS DEL SUEÑO

Se define como el cese de la respiración durante el sueño por más de 20 segundos o menos, pero asociados a bradicardia, cianosis y/o palidez.

En la prematuridad estas apneas son frecuentes y se atribuyen a la inmadurez, pero cuyo mecanismo de producción sigue sujeto a postulados no del todo claros en los que se ven implicados múltiples fac-

tores en relación con la maduración de la respiración[24].

La evidencia de que el cambio postural al dormir boca arriba disminuye el número de muertes también ha dado lugar a múltiples publicaciones sobre la posible fisiopatología ligada a este hecho, sobre todo en relación con apneas obstructivas[25] o la incapacidad de responder despertando ante la hipoxia[26]. Se han efectuado, en revisiones recientes sobre el riesgo familiar de padecer muerte súbita, estudios que relacionan genéticamente la apnea obstructiva del sueño y estos síndromes, aunque no hay suficientes datos para conclusiones claras[27].

Entre las enfermedades neurológicas que pueden estar ligadas a fallecimientos inesperados, es de interés descartar aquellas que pudieran generar apneas y/o provocar la muerte repentina del niño, sin signos previos.

Sin pretender ser exhaustivos, mostramos en la tabla IV una guía de problemas que deberían tenerse en cuenta como posibles causas de fallecimiento o episodios apneicos.

TABLA IV. Alteraciones neurológicas que generan apneas

Lesiones agudas	
Traumáticas	
Hemorrágicas	
Infecciones:	Meningitis
	Encefalitis
	Botulismo
	Polio
Convulsiones	
Lesiones crónicas	
Malformativas	
Con alteraciones esqueléticas	
S. Pierre Robin	
Acondroplasia	
Osteogénesis imperfecta	
Lisencefalia y trastornos de la migración neuronal	
S. de Joubert	
S. de Dandy Walker	
Arnold Chiari II	
S. de hipoventilación central (S. de Ondina)	
Degenerativas	Esclerosis tuberosa
	Atrofia espinal
	Degeneración talámica
Tumorales	
Neuromusculares	Miastenia congénita
	Hiperplexia
	Condrodistrofia miotónica
Metabólicas	

LESIONES CEREBRALES AGUDAS

Traumáticas

Siempre que exista el antecedente traumático, la relación con el fallecimiento o los problemas neurológicos podrá ser fácil de establecer. Ocasionalmente un parto distócico puede tener consecuencias tardías; las lesiones isquémicas antenatales o perinatales deberán ser tenidas en consideración.

Un posible maltrato infantil puede ocultarse en otros casos. La exploración del fondo de ojo para descartar hemorragias retinianas en el niño que sufra un episodio de riesgo vital ayuda al diagnóstico, así como la ecografía cerebral y la serie ósea a la búsqueda de otras lesiones[28].

Las lesiones medulares o espinales altas pueden ser responsables de cuadros de parada respiratoria; habrán de ser revisadas en un buen estudio post traumático, tanto accidental como post natal.

Hemorragias

Descartada una causa traumática, es obligado pensar en malformaciones vas-

culares como causa de las mismas, pero además el estudio de fenómenos de hipercoagulabilidad sanguínea (ej., el déficit de proteína S), que puede hacerse en los progenitores, descartará una causa familiar de fenómenos trombóticos y / o hemorrágicos que pudieran repetirse en otros descendientes.

Infecciosas

Las meningitis y encefalitis en general van precedidas por un deterioro clínico que permite su diagnóstico. Si no fuera así, quedará claro en el estudio necrópsico bien protocolizado, tanto por las lesiones anatómicas como por análisis del LCR.

Algunas formas de infección particular merecen la pena mencionarse, como el caso del *Botulismo infantil.* La progresión del cuadro clínico paralítico, si es muy rápida, puede debutar como un episodio de parada respiratoria. De aquí el interés de la determinación de esporas de *Clostridium* en las heces de pacientes fallecidos por SMSL. La dificultad está en interpretar el hallazgo de las esporas, si a la vez no se tiene la posibilidad de investigar la toxina botulínica[29].

Otro cuadro poco habitual en nuestro medio es el de la polio; descartada en pacientes vacunados, ha de tenerse en cuenta en emigrantes como se demuestra por los casos recientes en nuestro país[30].

Convulsiones

La epilepsia tiene una expresión clínica diversa según la edad. Es habitual en la primera infancia la manifestación apneica asociada a hipotonía, hipertonía o movimientos clónicos, más o menos sutiles. Estas crisis pueden simular un episodio de riesgo vital[31]. Por ello está obligada la investigación en los casos mediante la realización de EEG basal y, en casos en que la sospecha sea firme y éste sea normal, registros más prolongados incluyendo el sueño. En nuestro país un estudio en lactantes que habían padecido apneas demostró un cuadro epiléptico en 3 de 16 casos[32].

En cuanto a la asociación de epilepsia y muerte súbita que se encuentra en muchos trabajos, hay que ser sumamente cauteloso. Es distinto hablar de pacientes diagnosticados de epilepsia, que fallecen de forma inesperada, a lo que se refieren la gran mayoría de publicaciones, que sospechar que una epilepsia pueda dar como primera manifestación el fallecimiento, lo que siendo posible, es en la práctica inexistente[33].

Es también necesario pensar que otras causas pueden manifestarse como crisis convulsivas, así: los síncopes de origen cardíaco, las hipoglucemias y otros trastornos metabólicos, la hipoxia, etc.

LESIONES CRÓNICAS

Malformativas

Como decíamos previamente un buen protocolo y estudio *post-mortem* puede demostrar malformaciones que expliquen la causa del mismo: quistes, heterotopias y otros trastornos de la migración neuronal, malformaciones vasculares…, podrían haber pasado desapercibidas hasta ese momento.

Algunas malformaciones se asocian a fenotipos evidentes, como las referidas en la tabla asociadas a enfermedades esqueléticas: la micrognatia del *S. de Pierre Robin, acondroplasia, osteogénesis imperfecta,* osteopetrosis, sin que exista nece-

sariamente un trastorno neurológico causal, la apnea puede tener en estos casos un componente mixto obstructivo y central.

Se han relacionado con apneas otras malformaciones (véase tabla) como la *lisencefalia*[34], *el síndrome de Joubert*[35], y otras de fosa posterior como la *malformación de Dandy Walker* se acompañan de síntomas y signos que las hacen reconocibles. Hay estudios recientes sobre defectos en los neurotransmisores en estos síndromes, que apoyarían un doble mecanismo anatómico y funcional en la alteración[36].

Malformación de Arnold Chiari tipo II

Consiste en una disgenesia de estructuras de la fosa posterior, que produce una herniación de las amígdalas cerebelosas y dilatación del foramen magno. Se asocia a mielomeningocele e hidrocefalia y otras veces a malformaciones menores.

La compresión de estructuras del encéfalo y el compromiso vascular local generan una disfunción del mismo, cuya expresión más severa es la apnea y bradicardia, acompañadas a veces por disfunción de pares craneales más bajos.

Aun cuando esta malformación acompaña al 90% de los mielomeningoceles, son pocos los que tienen clínica de disfunción respiratoria (6%) de los que sólo el 45% tienen apneas, siendo más corrientes el estridor, cianosis y disfagia. La edad de presentación puede ser el primer mes en un 68,6%, un 25,7% se manifiesta entre el 2º y 6º meses y el resto (5,7%) a lo largo del primer año.

El pronóstico es malo. Se pueden beneficiar de cirugía para descomprimir la fosa posterior. Si no se resuelve hay que recurrir a medidas de apoyo ventilatorio domiciliario.

Síndrome de hipoventilación central (S. de Ondina)

Es un trastorno raro y de etiología desconocida, caracterizado por un fallo del control autonómico de la respiración. El origen primario parece debido a un defecto en el control central de la respiración, pero no se han encontrado lesiones anatómicas específicas a ese nivel. Los hallazgos necrópsicos son debidos a secuelas de la hipoxia crónica[37]. Parece existir una mala respuesta de los quimiorreceptores centrales a la hipercarbia, pero tampoco se han encontrado genes o áreas del sistema nervioso central implicados en este problema[38]. En algún caso se han hallado pequeños defectos de dudoso valor en los quimiorreceptores periféricos[39].

La mala ventilación por falta de control de la misma se expresa durante el sueño, variando según las fases del mismo, pero en los casos más severos, tampoco existe un control adecuado de la respiración estando despiertos[31,40].

La asociación de este cuadro a enfermedad de Hirschsprung, tumores neuroectodérmicos (ganglioneuroblastomas), anomalías oculares y el hecho de que se dan casos en gemelos, ha llevado a buscar mutaciones genéticas que puedan explicarlos. Recientes publicaciones al respecto son insuficientes para identificar genes responsables[41,42].

El tratamiento de este problema pasa por apoyos ventilatorios más o menos invasivos: ventilación mecánica convencional, CPAP y marcapasos diafragmáticos, lo que obliga a un estudio individualizado en cada caso.

Se ha tratado de ligar el síndrome con el de SMSL y, aunque su fisiopatología sugiere un origen similar, no existen conclusiones claras al respecto[43].

Degenerativas

Pese a que la descripción de cuadros de este tipo figura entre las causas de apnea del lactante, no parece que sea una razón común de SMSL. La enfermedad degenerativa precede a la apnea lo que facilita su diagnóstico. Un ejemplo es el de la atrofia espinal infantil o síndrome de Werdnig Hoffman, en el que la parálisis progresiva es responsable de la dificultad respiratoria.

La frecuente asociación de esclerosis tuberosa a convulsiones en la infancia precoz, a veces sin otra expresión clínica, apoya el interés de efectuar estudios de imagen en el niño con crisis de causa desconocida.

Tumorales

Aunque la teoría sugiere que los tumores puedan ser causantes de apnea, el debut de un tumor con esta clínica es altamente improbable, al menos en nuestra experiencia. Tumores benignos de enfermedades degenerativas, como la neurofibromatosis, también están en esta misma línea. Por tanto, pensar que ésta pueda ser causa de muerte súbita parece más un ejercicio de diagnóstico diferencial que una probabilidad.

Neuromusculares

Haremos referencia a algunas entidades nosológicas que pueden ser causantes de cuadros de apnea y/ o dificultad respiratoria cuyo debut puede ser inesperado.

Miastenia congénita

Engloba un grupo de trastornos de la transmisión neuromuscular de origen genético (casi todos recesivos), diferentes de la miastenia gravis de causa autoinmune. Se clasifican en general como presinápticos y postsinápticos lo que marca diferencias en la clínica. Las formas descritas afectan a la resíntesis, almacenaje, liberación de acetilcolina, déficit de acetilcolinesterasa, escasez de receptores de acetilcolina o interacción anormal de acetilcolina y receptor.

Ocasionalmente debutan en el periodo neonatal y hasta el 50% en los dos primeros años. Los síntomas comunes: fatigabilidad con el ejercicio y el cansancio, son poco evidentes en la primera infancia, en que se puede asistir a un debut en forma de episodios repetidos de distrés respiratorio aislado o desencadenado por una intercurrencia viral, más o menos leve. Otras veces lo hacen como apneas e incluso como muerte súbita[44].

Hiperplexia y condrodistrofia miotónica (S. Schwartz Jampel)

Son entidades diferentes, de carácter hereditario, en las que aparece una hipertonía de debut precoz, que genera dificultades en la respiración y en la alimentación.

El primer cuadro se desencadena con estímulos como la percusión de la glabela, lo que ayuda al diagnóstico. Mejoran evolutivamente.

En nuestro Centro, seguimos un caso de dos hermanos con antecedentes de muerte súbita en otro hermano.

La condrodistrofia asocia alteraciones óseas características.

En general, tienen un pronóstico de vida bueno, si no fallecen por intercurrencias.

Metabólicas

Como se refiere en el inicio del capítulo, bastantes procesos patológicos tie-

nen expresión neurológica, en forma de crisis convulsivas o procesos degenerativos más o menos severos. No abundaremos en ellos.

PROPUESTA DE ESTUDIOS NEUROLÓGICOS PARA EPISODIOS DE RIESGO VITAL

- EEG basal.
- ECO cerebral.
- Determinación de lactato y piruvato en sangre y LCR.

En casos seleccionados

- EEG prolongado incluyendo sueño.
- Polisomnografía.
- RNM cerebral y tronco.
- Serie ósea.
- Ácidos orgánicos en orina.
- Biopsias musculares y de piel.

BIBLIOGRAFÍA

1. Howat AJ, Bennett MJ, Variend S, Shaw L. Deficiency of medium chain fatty acylcoenzyme A dehydrogenase presenting as the sudden infant death syndrome. Br Med J 1984;288:976.
2. Bennett MJ, Variend S, Pollit RJ. Screening siblings for inborn errors of fatty acid metabolism in families with history of sudden infant death syndrome. Lancet 1986;ii:1470.
3. Boles RG, Buck EA, Blitzer MG, Platt MS, Cowan TM, Martin SK, Yoo H, Madsen JA, Reyes-Mugica M, Rinaldo P. Retrospective biochemical screening of fatty acid disorders in postmortem livers of 418 cases of sudden infant death in the first year of life. J Pediatr 1998; 132(6): 924-33.
4. Emery JL, Howat AJ, Ariend S, Vawter GF, Investigation of Inborn errors of metabolism in unexpected infant deaths. Lancet 1988;3:29-31.
5. Bennett MJ, Rinaldo P, Strauss AW. Inborn errors of mitochondrial fatty acid oxidation. Crit Rev Clin Lab Sci 2000;37(1):1-44.
6. Vockley J, Whiteman DA. Defects of mitochondrial beta-oxidation: a growin group of disorders. Neuromuscl Disor 2002;12(3):235-246.
7. Saudubray JM, Martin D, de Lonlay P, TouatiG, Poggi-Travert F, Bonnet D, et al. Recognition and management of fatty acid oxidation defects: a series of 107 patients. Jinherit Metab Dis 1999;22(4):488-502.
8. Ribes A, Martínez G. Errores innatos del metabolismo y muerte súbita infantil. Libro blanco Síndrome de muerte súbita del lactante. Madrid: Ergon; 1996. p. 75-81.
9. Tanaka K, Gregersen N, Ribes A, Kim J et al. A survey of the newborn populations in Belgium, Germany, Poland, Czech Republic, Hungary, Bulgaria, Spain, Turkey and Japan for the G985 variant allele with haplotype analysis at the medium chain Acyl-CoA dehydrogenase gene locus: clinical and evolutionary consideration. Pediatr Res 1997; 41(2):201-9.
10. Gerbitz KD, Jacks M. Mitochondrial DNA, aging and sudden infant death syndrome. Eur J Clin Chem Clin Biochem1994; 32:487-8.
11. Opdal SH, Rognum TO, Torgensen H, Vege A. Mitochondrial DNA point mutations detected in four cases of sudden infant death syndrome. Acta Paediatr 1999; 88:957-60.
12. Enns GM, Bennett MJ, Hoppel CL, Goodman SL, Weisiger K, Ohnstad C, Golabi M, Packman S. Mitochondrial respiratoty chain complex I deficiency with clinical and biochemical features of lon-chain 3-hydroxyacy-coenzyme A dehydrogenase deficiency. J Pediatr 2000; 136: 251-4.
13. Burchell A, Lyall, Busuttil A et al. Glucose metabolism and hipoglycaemia in SIDS. J Clin Pathol 1992;45(supp):39-45.
14. Holton JB, Allen JT, Green CA, Partintgon S, Gilbert RE, Berry PJ. Inherited metabolic deseases and sudden infant death syndrome. Arch Dis Child 1991;66:1315-7.
15. Van der Bergh TM, Canho H, Duran M. Methilmalonic aciduria and sudden child death. J Inher Metab Dis 1992; 15: 897-898.
16. Artuch R, Calvo M, Ribes A, Camarasa F, Vilaseca MA. Increased urine methylmalonic acid

excretion in infants with aponeas. Inher Metab Dis 1998; 21(1): 86-87.

17. Lucena J, Camarasa F, Ribes A. Recogida de mustras para el estudio metabólico en caso de SMSL. Anexo 1.6 Libro blanco Síndrome de muerte súbita del lactante. Madrid: Ergon; 1996. p. 211.
18. Rinaldo P, Yoon HR, Yu C, Raymond K, Tiozzo C, Giordano G. Sudden and unexpected neonatal death: a protocol for the postmortem diagnosis of fatty acid oxidation disorders. Semin Perinatol 1999; 23(2):204-10.
19. Ibdah JA, Bennett MJ, Rinaldo P, Zhao Y Gibson B, Sims HF, Strauss AW. A fetal fatty acid oxidation disorder as cause of liver disease in pregnant women. N Engl Med 1999;340:1723-31.
20. Matturri L, Minoli I, Lavezzi AM, Cappellini A, Ramos S, Rossi L. Hypoplasia of medullary arcuate nucleus in unexpected late fetal death (Stillborn infants): a pathologic study. Pediatrics 2002;109(3):E43.
21. Kinney HC, McHugh T, Miller K, Belliveau RA, Assmann SF. Subtle developmental abnormalities in the inferior olive: an indicator of prenatal brainstem injury in the sudden infant death syndrome. J Neuropathol Exp Neurol 2002; 61(5):427-41.
22. Panygraphy A, Filiano JJ,Sleeper LA, Mander F, Valdes-Dapena M, Krous HR, Rava LA, WhiteWF; Kinney HC. Decreased kinate receptor binding in the arcuate nucleus of the sudden infant death syndrome. J Neurophysiol Exp Neurol 1997; 56: 1253-61.
23. Harper RM, Kinney HC, Fleming PJ, Thach BT. Sleep influences on homeostatic functions: implications for sudden infant death syndrome. Respir Physiol 2000; 119: 123-132.
24. Gaultier C. Development of the control of breathing: implications for sleep-related breathing disorders in infants. Sleep 2000; 23 Supl 4:S136-9.
25. Hershberger ML, Peeke KL, Levett J, Spear ML. Effect of sleep position on apnea and bradycardia in high-risk infants. J Perinatol 2001; 21(2) : 85-9.
26. Hunt CE. Prone sleeping in a healthy infants in SIDS victims. J Pediatr 1996; 98:594-6.
27. Hunt CE. Sudden Infant Death Syndrome and other causes of infant mortality: diagnosis, mechanism and risk for recurrence in siblings. Am J Respir Crit Care Med 2001;164(3) 346-57.
28. Commettee on child abuse and negligent. American Academy of pediatrics. Shaken baby syndrome: rotational craneal injuries- technical report. Pediatrics 2001; 108(1): 206-10.
29. Bohnel H, Behrens S, Loch P, Lube K; Gessler F. Is there a link between infant botulism and sudden infant death? Bacteriological results obtained in central Germany. Eur J Pediatr 2001; 160(10):263-8.
30. Centro Nacional de Epidemiología. Informes sobre enfermedades de declaración obligatoria, años 2000-2001. Pg electónicas: htto:/cne.isiii.es
31. Hewertson J, Poets CF, Samuels MP, Boyd SG, Neville BG, Southall DP. Epilectic seizure-induced Hypoxemia in infants with apparent life-threatening events. Pediatrics 1994; 94 (2pt1): 148-56.
32. Martínez Bermejo A, Roche C, López-Martín V, Arcas J, Leal J, Barrio MI, Pascual-Castroviejo I. Significado clínico de los episodios de apnea en niños. Rev Neurol 1997; 25 (140): 545-7.
33. Garaizar C. Muerte súbita, inesperada e inexplicable en epilepsia. Rev Neurol 2000; 31(5): 436-41.
34. Hashimoto T, Fukuda K, Hiura K, Endo S, Tayama M, Miyao M. A case of lissencephally (agyria) syndrome with apnea-polygraphic study. Brain Dev 1984; 6(3):331-5.
35. Barreirrinho MS, Teixeira J, Moreira NC, Calçada Bastos S, Gonçalvez S, Barbot MC. Síndrome de Joubert: revisión de 12 casos. Rev Euro 2001;32(9): 812-817.
36. Saito Y, Ito M, Osawa Y, Obonai T, Kobayashi Y, Washisawa K, Ohsone Y, Takami T, Oku K, Takashima S. Changes of neurotransmitters in the brainstem of patients with respiratory-pattern desorders during childhood. Neuropediatrics 1999;(3):133-40.
37. Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Menzies LJ, Morrow- Kenny AS, Hunt CE, Hauptman SA. Congenital central hypoventilation syndrome:

diagnosis management, and long term outcome in thirty two children. J Pedriatr 1992; 120(3): 381-7.

38. Spengler CM, Gozal D, Shea SA. Chemoreceptive mechanism elucidated bay studies of congenital central hypoventilation syndrome. Respir Physiol 2001; 129(1-2):247-55.

39. Cutz E, Ma TK, Perrin DG, Moore AM, Becker LE. Peripheral chemorreceptors in congenital central hypoventilation syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1997;155 (1): 358-63.

40. Takahashi R, Kakizawa H, Itou T, Yamada M, Nakae S. Peculiar respiratoty response observed during sleep-onset REM sleep on an infant with Ondine 's curse. Neuropediatrics 2000; 31(5):269-72.

41. Weese-Mayer DE, Bolk S, Silvestri JM, Chakravarti A. Idiopatic congenital central hypoventilation syndrome: evaluation of brain derived neurotrophic factor genomic DNA sequence variation. Am J Med Genet 2002; 107(4): 306-10.

42. Kanai M, Numakura C, sasaki A, Shirahata E, Akaba K, HashimotoM, Hasegawa H,Shirasawa S, Hayasaka A. Congenital central hypoventilation syndrome: a novel mutation of he RET gene in an isolated case.Tohoku J Exp Med 2002; 196(4):241-6 (Abstract).

43. Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Mazarita ML, Hoo JJ. Congenital central hypoventilation syndrome: Inheritance and relation to sudden infant death syndrome. Am J Med Genet 1993; 47(3): 360-7.

44. Byring RF, Pihko H, Tsujino A, Shen XM, Gustafsson B, Hackman P, Ohno K, Engel AG, Udd B. Congenital myasthenic syndrome associated with episodic apnea and sudden infant death. Neuromuscul Disord 2002; 12(6): 548-53 (Abstract).

45. López J. Identificación de lactantes con riesgo de presentar una muerte súbita infantil y su monitorización domiciliaria. Libro blanco Síndrome de muerte súbita del lactante. Madrid: Ergon; 1996. p. 93.