

4.5 Enfermedades neurológicas y SMSL

Cristina Cáceres Marzal

1. INTRODUCCIÓN

Los episodios aparentemente letales (EAL), entendidos como aquellos episodios súbitos de respiración irregular, cambios de coloración o alteración del tono muscular o del nivel de alerta, tienen como origen una enfermedad neurológica en un porcentaje destacado de casos. Cuando el EAL aparece en aquellos pacientes con una patología neurológica ya determinada, hablaremos de EAL secundario o predecible, pues es conocido que en el contexto de muchas enfermedades neurológicas que acontecen en la edad infantil se pueden dar este tipo de eventos. Por el contrario, cuando el EAL aparece en un niño previamente sano, tendremos que realizar un diagnóstico diferencial entre las múltiples patologías, tanto neurológicas como extraneurológicas que pueden dar lugar al mismo. En la práctica no solemos diferenciar entre EAL primarios o secundarios, y esto a veces nos lleva a una gran confusión diagnóstica.

En nuestro Hospital hemos realizado recientemente un estudio descriptivo y retrospectivo sobre los episodios aparentemente letales. En una muestra de 55 niños sin antecedente de prematuridad que ingresan por EAL, encontramos que los diagnósticos evolutivos en un 27% son neurológicos, entre los cuales un 10% son trastornos paroxísticos no epilépticos, 7% episodios de inhibición vagal y un 3,6% son epilepsias del lactante. El resto corresponden a atragantamientos (dificultad coordinación succión-deglución coincidiendo con la toma) trastornos digestivos, respiratorios o infecciosos, y

tan solo en un 2% no se ha podido encontrar un diagnóstico final. Al ser un estudio retrospectivo hemos podido clasificar un gran porcentaje de episodios, teniendo un bajo porcentaje de casos no clasificables; es, por tanto, imprescindible un seguimiento evolutivo de estos pacientes para determinar un diagnóstico que previamente era desconocido. Aunque estos EAL pueden repetirse evolutivamente en el mismo niño, es infrecuente que desencadenen una muerte súbita.

La muerte súbita del lactante, por el contrario, es un proceso letal en el que no es posible determinar de forma inmediata la causa que ha producido el *exitus* y tendremos que recurrir a datos retrospectivos como la historia clínica, a estudios analíticos, algunos de ellos postmortem y a autopsias. En algunos casos, no obstante, va a ser imposible conocer la etiología.

La patología neurológica que puede estar asociada, bien a los episodios aparentemente letales o bien a la muerte súbita, es muy heterogénea; podemos encontrarnos desde malformaciones cerebrales, tumores o hematomas diferidos por traumatismos craneales hasta enfermedades metabólicas, neuromusculares o la muerte súbita e inesperada asociada a epilepsia (Tabla 1).

Al igual que en numerosas enfermedades neurológicas, se ha implicado la disfunción de la neurotransmisión cerebral en la fisiopatología de la muerte súbita del lactante. De hecho, recientes estudios correlacionan a algunos neurotransmi-

TABLA 1. Patología neurológica asociada a EAL o SMSL.

Epilepsia
<ul style="list-style-type: none"> – Síndrome de Dravet (mutación SCN1A) – Epilepsias generalizadas con crisis tónico-clónicas – Epilepsias focales con afectación cardiorrespiratoria (p. ej., síndrome de Panayiotopoulos)
Trastornos paroxísticos no epilépticos:
<ul style="list-style-type: none"> – Espasmos del sollozo – Hiperekplexia
Tumores del SN
<ul style="list-style-type: none"> – Tumores vasculares – Ependimoma – Oligodendroglioma
Neurodermatosis
<ul style="list-style-type: none"> – Esclerosis tuberosa – Neurofibromatosis
Malformaciones del SN
<ul style="list-style-type: none"> – Chiari tipo I – Chiari tipo II – Síndrome de Joubert – Malformaciones del desarrollo cortical – Malformaciones arterio-venosas – Anomalías estructurales del troncoencéfalo
Enfermedades metabólicas
<ul style="list-style-type: none"> – Encefalomiopatías mitocondriales – Trastornos de la beta-oxidación de ácidos grasos – Glucogenosis tipo V – Mutaciones en el ADN mitocondrial en pacientes oligosintomáticos
Enfermedades neuromusculares
<ul style="list-style-type: none"> – Síndromes miasténicos congénitos – Miopatías congénitas – Distrofia muscular tipo Fukuyama – Botulismo infantil
Otros
<ul style="list-style-type: none"> – Displasias esqueléticas – Traumatismos craneales o medulares altos – Síndrome de hipoventilación central

sores excitatorios, como el glutamato o la glicina con la respuesta cardíaca-vagal a la hipoxia producida por una apnea o pausa respiratoria. También se han reportado en estudios postmortem alteraciones en las neuronas serotoninérgicas del tronco cerebral, e incluso aumento de los metabolitos de la serotonina en LCR, y se intuye que una disfunción serotoninérgica causaría una disregulación autonómica severa con repercusión a nivel cardiorrespiratorio⁽¹⁾. Todo ello indica que aquellas enfermedades neurológicas en las que la disfunción de neurotransmisores juega un papel importante, como la epilepsia, la hiperekplexia o algunas enfermedades del metabolismo de los neurotransmisores, podrían tener riesgo aumentado de muerte súbita e inesperada.

A continuación describiremos detalladamente las enfermedades neurológicas que pueden estar asociadas al SMSL (Tabla 1).

2. EPILEPSIA

Los pacientes con epilepsia pueden fallecer súbita e inesperadamente sin una causa clara; esto es conocido como SUDEP (*sudden unexpected death in epilepsy*). Esto requiere un examen postmortem que excluya otras causas de muerte que pueden darse en este grupo, como traumatismos, intoxicación por fármacos, etc. No se conoce bien la etiopatogenia, pero se han descrito algunos mecanismos que aparecen en pacientes epilépticos y que podrían estar implicados, como cambios autonómicos, estado hiperadrenérgico o miocitolisis, que desencadenan la muerte por arritmias o fallo respiratorio. Se han reconocido como posibles factores de riesgo una edad temprana de inicio de la epilepsia, las crisis tónico-clónicas generalizadas, la falta de supervisión por un adulto y la posición en prono⁽²⁾.

Una de las epilepsias del lactante que más se ha asociado al SUDEP es el síndrome de Dravet o epilepsia mioclónica severa del lactante. La preva-

lencia de mortalidad es del 5-20%, bastante más alta que en el resto de epilepsias, y aproximadamente en un 50% de los casos ésta se debe a SUDEP. No se ha encontrado relación entre el número de antiepilépticos utilizados ni la frecuencia de las crisis con la muerte súbita en pacientes con síndrome de Dravet⁽³⁾.

El mecanismo de la muerte súbita puede estar relacionado con alteraciones a nivel de los canales de sodio, puesto que en el 70-80% de los casos de síndrome de Dravet se encuentra mutación en el gen SCN1A, gen que regula un canal de sodio y que se cree que confiere una mayor susceptibilidad a la muerte súbita; es decir, la misma mutación predispone tanto a la epilepsia como a la muerte súbita⁽⁴⁾. Una situación similar ocurre con la mutación del gen MECP2 y el síndrome de Rett⁽⁵⁾. Muchos de los genes responsables de arritmias cardíacas, como el síndrome QT largo o el síndrome de Brugada, se expresan doblemente en el corazón y el cerebro. El gen SCN1A también se expresa en ambos órganos. Las crisis epilépticas asociadas al síndrome de Dravet podrían ser generadas por una disfunción de las interneuronas inhibitorias, mediada por una mutación del gen SCN1A⁽³⁾.

Las familias de niños con epilepsia y, más concretamente, con síndrome de Dravet, deberían estar informadas sobre el riesgo aumentado de muerte súbita, y se debería plantear el realizar una valoración cardíaca, respiratoria y autonómica a estos niños de riesgo.

En la epilepsia focal benigna con paroxismos occipitales de inicio precoz o síndrome de Panayiotopoulos, en la que la sintomatología ictal es característicamente disautonómica en forma de náuseas-vómitos, palidez-cianosis, cese de la respiración y bradicardia asociados o no a fenomenología motora, se han descrito casos de muerte súbita por arritmias o fallo respiratorio agudo. Aunque el inicio de esta epilepsia suele ser en niños de 3-6 años de edad, se han reportado casos más precoces en niños de 1-2 años de edad⁽⁶⁾.

3. TRASTORNOS PAROXÍSTICOS NO EPILÉPTICOS

La mayoría de trastornos paroxísticos no epilépticos que acontecen en la etapa del lactante son procesos benignos que no conllevan ningún riesgo para el niño. Sin embargo, algunos de estos eventos pueden producir anoxia cerebral y, por tanto, pueden simular episodios aparentemente letales para el observador, sobre todo cuando se trata del primer episodio. Entre los más característicos se encuentran los espasmos del sollozo pálido o la hiperekplexia. Los espasmos del sollozo de tipo pálido suelen aparecer a partir de los seis meses; el primer episodio puede parecer un EAL, el lactante no puede romper a llorar y pierde el conocimiento con palidez e hipotonía. El mecanismo etiopatogénico es una anoxia cerebral por aumento de la respuesta cardioinhibitoria y asistolia. Evolutivamente, cuando se repiten los episodios es fácil documentarlos como espasmos del sollozo pálido. La hiperekplexia neonatal es un trastorno autosómico dominante que se presenta en la etapa neonatal y caracterizado por respuesta de sobresalto exagerada y rigidez corporal intermitente, que se puede desencadenar por el golpeteo intermitente sobre la raíz nasal. El pronóstico es benigno, pero se han descrito casos de muerte súbita debido a espasmos severos⁽⁷⁾.

4. TUMORES

Los tumores son una causa rara de muerte súbita, encontrándose en estudios anatómo-patológicos postmortem en un porcentaje estimado de 0,5-1% de los casos⁽⁸⁾. La mayoría de tumores encontrados en autopsias son del SN o del corazón. En este último, la causa de la muerte será por la obstrucción del flujo ventricular o por la provocación de arritmias; en los tumores del sistema nervioso la causa de la muerte será, o bien por crisis epilépticas, por hemorragias con efecto masas, hidrocefalias obstructivas o afectación directa del centro respiratorio. La mayoría de las muertes debidas a

lesiones intracraneales están precedidas normalmente por síntomas de larga evolución, y son muy raros los casos en los que la muerte súbita es la forma de debut⁽⁹⁾. Entre los tumores del SN más frecuentemente encontrados estarían los tumores vasculares, el ependimoma u oligodendroglioma. El quiste colicoide del tercer ventrículo, una de las causas de hidrocefalia rápidamente obstructiva en niños mayores o adultos, es muy poco probable que produzca sintomatología en el lactante.

Mención especial merecen las neurodermatosis. Se han descrito como causa de muerte súbita del lactante los rabiomas de la esclerosis tuberosa y los gliomas hipotalámicos asociados a la neurofibromatosis tipo I^(8,10).

5. MALFORMACIONES DEL SN

La malformación de Chiari tipo II puede producir muerte súbita en un lactante aparentemente sano por herniación del vermis cerebeloso; también el Chiari tipo I, sobre todo si va asociado a siringomielia, puede dar lugar a muerte súbita.

Se han descrito casos de síndrome de Joubert asociado a muerte súbita, probablemente por disfunción autonómica a nivel troncoencefálico⁽¹¹⁾.

También se han relacionado con muerte súbita en estudios postmortem las malformaciones del desarrollo cortical, malformaciones arterio-venosas y las anomalías estructurales del tronco cerebral.

6. ENFERMEDADES METABÓLICAS

Aunque las enfermedades metabólicas como causa de SMSL se exponen detalladamente en otro capítulo, sí queremos hacer mención a las miopatías metabólicas. Se ha reportado un caso de un neonato que presentó una muerte súbita a los 13 días de vida, sin clínica previa y cuyo estudio de acilcarnitinas por espectrometría de tándem masas

detectó una deficiencia de CPT II (carnitina palmitoiltransferasa); éste es un trastorno autosómico recesivo de la beta-oxidación de ácidos grasos que cursa con síntomas hepatomusculares severos asociados a hipoglucemia hipocetósica; todos los casos letales descritos presentan síntomas severos previos al fallecimiento⁽¹²⁾. Asimismo se ha reportado la muerte súbita de un lactante procedente de una familia con una glucogenosis tipo V o enfermedad de McArdle, cuyo examen postmortem mostró la mutación característica⁽¹³⁾. También se ha descrito una forma fulminante de síndrome de Leigh asociado a muerte súbita en el que la necrosis estriatal se produce de forma aguda no asociada previamente a sintomatología neurológica⁽¹⁴⁾. Siguiendo con las encefalomiopatías mitocondriales, el grupo de Di Mauro reportó una mutación en el ADN mitocondrial (tRNA Glycine gene) asociada a muerte súbita; este grupo describe una familia con esta mutación en la cual un niño falleció de encefalopatía severa, otro de muerte súbita e inexplicada, y el resto de pacientes tuvieron en la etapa del lactante episodios aparentemente letales asociados a clínica respiratoria o digestiva, y sugieren que las mutaciones en el ADN mitocondrial sean consideradas como posible causa de muerte súbita del lactante⁽¹⁵⁾. Posteriormente se han descrito otras mutaciones familiares en el ADN mitocondrial como causas de muerte súbita del lactante.

7. ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES

Algunos síndromes miasténicos congénitos pueden causar muerte súbita no asociada a síntomas miasténicos en el momento del *exitus*; se cree que es debido a la presencia de apneas episódicas desencadenadas por fiebre o excitación y asociadas a defectos en la acetilcolina⁽¹⁶⁾.

Se han descrito casos de miopatías congénitas que tuvieron un fallo respiratorio súbito no relacionado con su debilidad muscular no progresiva⁽¹⁷⁾. En la distrofia muscular congénita tipo Fukuyama, cuadro

caracterizado por una distrofia muscular presente al nacimiento y asociada a malformaciones del desarrollo cortical y alteración a nivel de los tractos córtico-espinales, se han descrito cambios a nivel de las neuronas catecolaminérgicas de la formación reticular, núcleo del vago y núcleo del tracto solitario. Esto explicaría su asociación con muerte súbita debida a fallos en el control respiratorio⁽¹⁸⁾.

También se asocian los casos de botulismo infantil con muerte súbita no esperada (no por insuficiencia respiratoria por parálisis), sino por alteración disautonómica aguda⁽¹⁹⁾.

8. OTROS

En las displasias esqueléticas, como la acondroplasia, se refieren casos de muerte súbita, aunque está relacionada con la compresión cérvico-medular y, por tanto, puede ser previsible.

En los traumatismos craneales puede aparecer la muerte súbita por hemorragias o hematomas subdurales que pueden pasar desapercibidos en primera instancia. Aunque infrecuente, en los partos distócicos con hemorragias cerebrales o incluso con lesiones medulares altas puede comprometerse la vida del recién nacido. No tenemos que olvidar el terrible *shaken baby syndrome* o síndrome del niño zarandeado, en el que el niño puede fallecer aparentemente de una muerte súbita pero los estudios anatomopatológicos y una adecuada anamnesis a los familiares en busca de posibles malos tratos nos harán sospechar este cuadro.

El síndrome de hipoventilación alveolar congénita o síndrome de Ondine se caracteriza por un fallo en la regulación autonómica de la respiración, produciendo una depresión del centro respiratorio durante el sueño. Puede ser idiopático o estar asociado a trastornos inflamatorios del tronco cerebral. Pueden asociarse trastornos de la deglución y, en algunos casos, existe un antecedente de polihidramnios. Se han encontrado anomalías en

TABLA 2. Estudios diagnósticos recomendados ante un episodio aparentemente letal.

1 ^{er} nivel
<ul style="list-style-type: none"> - EEG vigilia o vídeo-EEG - Ecografía transfontanelar - Hemograma y bioquímica sanguínea incluyendo glucosa, CPK, GOT, GPT - EAB - Ratio lactato/piruvato en sangre
2 ^o nivel (en casos seleccionados)
<ul style="list-style-type: none"> - EEG de sueño nocturno - RM craneal y medular alta - EMG/ENG - Biopsia muscular - Perfil acilcarnitinas mediante MM/MS - Ácidos orgánicos en orina - Lactato en LCR

los potenciales evocados de tronco en los casos idiopáticos. Puede asociarse con la enfermedad de Hirschprung y con el neuroblastoma.

9. CONCLUSIONES

La patología neurológica es el origen de muchos de los casos de episodios aparentemente letales y, en menor medida, de la muerte súbita del lactante. Hay una gran heterogeneidad en cuanto a las distintas enfermedades que pueden ser origen de EAL o SMSL. Entre ellas hay que destacar la epilepsia como causa de muerte inesperada y súbita, algunas enfermedades neuromusculares, tumores o malformaciones del SNC, enfermedades neurometabólicas y trastornos paroxísticos no epilépticos entre los que destacamos la hiperekplexia. El mecanismo etiopatogénico es desconocido, pero se cree que una disfunción a nivel de la neurotransmisión cerebral podría estar implicada en el fallo cardio-respiratorio que en algunos casos puede tener un desenlace fatal. Ante un niño que ha presentado un episodio aparentemente letal se recomienda realizar una serie de exámenes complementarios para realizar un diagnóstico diferencial y descartar patologías importantes (Tabla 2).

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Dergacheva O, Kamendi H, Wang X, Manchon Pinol R, Frank J, Jameson H, et al. The role of 5-HT3 and other excitatory receptors in central cardiorespiratory response to hypoxia: implications for sudden infant death syndrome. *Pediatr Res*. 2009; 65: 625-30.
2. Mc Gregor A, Wheless J. Pediatric Experience with sudden unexplained death in epilepsy at a tertiary epilepsy center. *J Child Neurol*. 2006; 21: 782-7.
3. Sakauchi M, Oguni H, Kato I, Osawa M, Hirose S, et al. Retrospective multiinstitutional study of the prevalence of early death in Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2011; 52: 1144-9.
4. Hirsch LJ, Donner EJ, So EL, Jacobs M, Nashef L, et al. Abbreviated report of the NIH/NINDS workshops on sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology*. 2011; 76: 1932-8.
5. Hindocha N, Nashef L, Elmslie F, Birch R, Zuberi S, et al. Two cases of sudden unexpected death in epilepsy in a GEFS+ family with an SCN1A mutation. *Epilepsia*. 2008; 49: 360-4.
6. Cáceres-Marzal C, Guerrero A, García AI, Fuentes E, Vaquerizo-Madrid J. Epilepsias focales idiopáticas de la infancia. Dificultades diagnósticas. *Rev Neurol*. 2011; 52: 317-9.
7. Sharma SD, Sarna A, Mukhopadhyay S. Neonatal hyperekplexia: the Stiff-Baby syndrome. *Indian Pediatr*. 2006; 43: 539-41.
8. Krous HF, Chadwick AE, Isaacs H. Tumors associated with sudden infant and childhood death. *Pediatr Dev Pathol*. 2005; 8: 20-5.
9. Miyagi Y, Natori Y, Suzuki SO, Iwaki T, Morioka T, et al. Purely cystic form of choroid Plexus papilloma with acute hydrocephalus in an infant. *J Neurosurg*. 2006; 105: 480-4.
10. Losiniecki A, Prahlow JA. Sudden infant death due to neurofibromatosis type I. *Am J Forensic*. 2006; 27: 317-9.
11. Ishikawa T, Zhu BL, Li DR, Zhao D, Michiue T, Maeda H. An autopsy case of an infant with Joubert syndrome who died unexpectedly and a review of literature. *Forensic Sci Int*. 2008; 179: 67-73.
12. Yahyaoui R, Espinosa MG, Gómez C, Dayaldasani A, Rueda I, Roldán A, et al. Neonatal carnitine palmitoyltransferase II deficiency associated with Dandy-Walker syndrome and sudden death. *Mol Genet Metab*. 2011; 104: 414-6.
13. Siri H, Opdal, Torleiv O, Rognum. The Sudden Death Syndrome Gene: Does It Exist? *Pediatrics*. 2004; 114: 506-12.
14. Dionisi-Vici C, Seneca S, Zeviani M, Fariello G, Rimoldi M, Bertini E, De Meirler L. Fulminant Leigh syndrome and sudden unexpected death in a family with the T9176C mutation of the mitochondrial ATPase 6 gene. *J Inher Metab Dis*. 1998; 21: 2-8.
15. Santorelli FM, Schlessel JS, Slonim AE, DiMauro S. Novel mutation in the mitochondrial DNA tRNA glycine gene associated with sudden unexpected death. *Pediatr Neurol*. 1996; 15: 145-9.
16. Byring RF, Pihko H, Tsujino A, Shen XM, Gustafsson B, Hackman P, et al. Congenital myasthenic syndrome associated with episodic apnea and sudden infant death. *Neuromuscul Disord*. 2002; 12: 548-53.
17. Kawashima H, Ishii C, et al. Myopathy and neurogenic muscular atrophy in unexpected cardiopulmonary arrest. *Pediatr Int*. 2011; 53: 159-61.
18. Itoh M, Houdou S, Kawahara H, Ohama E. Morphological study of the brainstem in Fukuyama type congenital muscular dystrophy. *Pediatr Neurol*. 1996; 15: 327-31.
19. Patural H, Goffaux P, et al. Infant botulism intoxication and autonomic nervous system dysfunction. *Anaerobe*. 2009; 15: 197-200.