

Muerte súbita y epilepsia.

Sudden death and epilepsy.

I. Galtés¹ y M. Cos²

RESUMEN

La muerte súbita es una de las principales causas de mortalidad en pacientes epilépticos. Se define por su presentación repentina e inesperada, no traumática, con o sin evidencia de crisis, sin que el examen postmortem revele hallazgos anatómicos o toxicológicos como causa de la muerte. En este sentido, los hallazgos de autopsia suelen ser inespecíficos y por lo que respecta al examen neuropatológico, son raros los casos en los que se puede demostrar la presencia de lesiones encefálicas. En este trabajo, presentamos el caso de un varón de 29 años de edad, con antecedentes de enfermedad epiléptica, que falleció de forma súbita e inesperada mientras dormía. El estudio neuropatológico reveló la presencia de anomalías cerebrales en ambos hemisferios que consistían en trastornos de la sulcación y de la migración neuronal. Se realiza la descripción macroscópica de estas malformaciones congénitas, las cuales con frecuencia se manifiestan clínicamente en forma de crisis comiciales.

Palabras clave: *polimicrogiria, heterotopia cortical, trastornos de la migración neuronal, malformaciones congénitas, neuropatología forense.*

Cuad Med Forense 2009; 15(57):231-235

ABSTRACT

Sudden unexpected death in epilepsy is one of the main causes of mortality in epileptic patients. It is defined as sudden, unexpected, non-traumatic death in an individual with epilepsy, witnessed or unwitnessed, in which postmortem examination fails to reveal an anatomical or toxicological cause of the death. In this sense, postmortem examination uses to be unspecific and neuropathological findings are unusual. In this paper, a case is presented of a 29-year old male, with a medical history of chronic epilepsy, who died suddenly and unexpectedly during sleep. Neuropathological study showed brain anomalies in both hemispheres related to sulcation and neuronal migration disorders. We report the macroscopical description of these congenital malformations, which have been widely associated with epilepsy.

Key words: *polymicrogyria, cortical heterotopia, neuronal migration disorders, congenital malformations, forensic neuropathology.*

Correspondencia: Dr. Ignasi Galtés. Instituto de Medicina Legal de Cataluña. Ciudad de la Justicia. Barcelona (España).
Tel.: + 34 93 693 29 05. Fax: + 34 93 567 22 28. Email: ignasigaltés@gmail.com

¹ Instituto de Medicina Legal de Cataluña.

² Instituto de Diagnóstico por la Imagen (IDI). Hospital Universitario de Bellvitge. L'Hospitalet (Barcelona)

INTRODUCCIÓN:

La muerte súbita en epilepsia se define como el fallecimiento súbito en pacientes epilépticos de forma repentina e inesperada, no traumática, con o sin evidencia de crisis, excluyendo los casos de status epiléptico, y en los que el examen postmortem no revela hallazgos anatómicos o toxicológicos como causa de la muerte [1]. La incidencia de muerte súbita en pacientes epilépticos varía según los autores, así para Leestma y colaboradores supone un 10% de todas las muertes en estos pacientes [2], mientras que para Antoniuk y colaboradores este porcentaje oscila entre el 2 y el 17% [3]. Desde el punto de vista médico forense, autores como DiMaio consideran que la epilepsia constituye entre el 1-2% de todas las muertes súbitas de origen intracraneal [4].

Las circunstancias en las que se produce la muerte súbita en epilépticos son muy variadas, aunque en la tercera parte o en la mitad de los casos ocurre durante el sueño [5]. Los hallazgos de autopsia son con frecuencia inespecíficos, y por lo que respecta al examen neuropatológico, independientemente de la causa y circunstancias de la muerte, solo demuestra lesiones encefálicas en un 11% de los casos [6].

Presentamos los hallazgos de autopsia de un varón de 29 años de edad, con antecedentes de enfermedad epiléptica, cuyo fallecimiento súbito e inesperado relacionamos con su enfermedad, y en el que el examen neuropatológico reveló la presencia de anomalías cerebrales en ambos hemisferios que consistían en trastornos de la sulcación y de la migración neuronal.

ANTECEDENTES DEL CASO:

Varón de 29 años de edad, con historia de enfermedad epiléptica diagnosticada y tratada desde la infancia en el contexto antecedente de un sufrimiento fetal durante el parto. Como antecedentes asociados presentaba una sordera congénita, una hemiparesia derecha y un retraso mental moderado. Las crisis comiciales se caracterizaban por ser tónico-clónicas generalizadas y solían presentarse en el transcurso de la noche. En la época del fallecimiento la víctima seguía regularmente un tratamiento con Carbamazepina y Valproato Sódico. La última crisis se había producido hacía 8 meses. No se disponía de estudios neurorradiológicos previos.

El fallecimiento ocurrió de manera súbita e inesperada durante la noche. La víctima fue hallada en la cama en posición decúbito lateral izquierdo. En el momento del levantamiento se descartó la oclusión de orificios respiratorios, destacando una posición flexionada forzada y "grotesca" de las extremidades superiores, y una relajación de esfínter urinario.

HALLAZGOS DE AUTOPSIA:

Examen Externo.

Importante congestión del territorio de drenaje de la vena cava superior, y livideces paradójicas en la cara anterior del tórax. Intensa rigidez generalizada e incremento en la temperatura corporal al tacto, hallazgos que a la vista de los antecedentes de la víctima se relacionaron con una muerte postcomicial. Presencia de una hipertrofia gingival por consumo crónico de anticomiciales. Hipotrofia hemilateral derecha. Se descartaron lesiones traumáticas a nivel de cavidad oral y en el resto de la superficie corporal.

Examen Interno.

Los hallazgos en el examen interno de la cavidad torácica y abdominal fueron inespecíficos, no encontrándose ninguna entidad directamente responsable de la muerte. Destacaba una congestión generalizada, petequias a nivel de la pleura visceral y de epicardio, y una intensa congestión y

edema pulmonar. El corazón pesaba 341 g, sin evidencia de alteraciones anatomopatológicas. Las pruebas toxicológicas realizadas en sangre, orina y bilis no revelaron la presencia de tóxicos como causa de la muerte, y en las mismas tampoco se detectó la presencia de fármacos anticonvulsivos. La autopsia de la cavidad craneal y el examen macroscópico del encéfalo realizado en fresco reveló un encéfalo de 1280 g, edematoso y congestivo, destacando la presencia de anomalías cerebrales en ambos hemisferios que consistían en trastornos de la sulcación y de la migración celular, que relacionamos con la enfermedad epiléptica antecedente, y que en última instancia causó la muerte súbita del individuo. En la Fig. 1 se evidencia una polimicrogiria que afecta predominantemente córtex parietal y temporal izquierdos. Se asocia una atrofia del lóbulo temporal izquierdo respecto del contralateral. En la Fig. 2, se observan focos de heterotopia cortical nodular, de predominio subcortical izquierdo, y áreas de displasia cortical, temporal medial izquierda y en convexidad parietal derecha.



Figura 1. Sección transversal del encéfalo. Polimicrogiria que afecta predominantemente córtex parietal y temporal izquierdos.



Figura 2. Sección transversal del encéfalo. Presencia de focos de heterotopia cortical nodular de predominio subcortical izquierdo, y áreas de displasia cortical en ambos hemisferios.

DISCUSIÓN:

La muerte súbita e inesperada en epilepsia es un diagnóstico por exclusión. El caso que presentamos se ajusta a los criterios definidos por Leestma [7] para llegar a este diagnóstico:

1. El paciente padece una epilepsia como trastorno crónico caracterizado por ataques recurrentes debido a descarga excesiva de las neuronas cerebrales.
2. La muerte se produce de forma súbita e inesperada en una persona con razonable buen estado de salud.
3. El ataque fatal se produce de forma súbita aunque la muerte puede retrasarse algunas horas.
4. La muerte ocurre en el transcurso de actividades de la vida normal.
5. La investigación médico-legal del caso no demuestra una causa anatómica o toxicológica que explique el fallecimiento.

La patología del desarrollo del sistema nervioso central forma parte de las entidades a descartar en casos de muerte súbita y epilepsia [7]. Los trastornos de la migración neuronal y de la sulcación son malformaciones congénitas, concretamente defectos del desarrollo de la corteza. Durante la séptima semana de gestación, se produce una proliferación de neuronas jóvenes en las capas subependimarias de las paredes de los ventrículos laterales, en un área denominada matriz germinal. Las células germinales se dividen para producir neuronas y células gliales. A partir de la octava semana las neuronas jóvenes emigran desde la matriz germinal hacia la corteza cerebral. Las células gliales forman fascículos que actúan como guías para la migración neuronal. Al llegar a la corteza cerebral, las células se distribuyen en capas celulares y establecen conexiones sinápticas con neuronas locales y distales, proceso conocido como organización cortical. Cualquier causa que inhiba la proliferación, migración u organización neuronal puede producir una malformación [8, 9]. La heterotopia cortical es un trastorno de la migración neuronal que representa una agrupación de neuronas normales en una localización anormal, motivado por una detención en la migración radial de las neuronas. Esta alteración es probablemente secundaria a una noxa que destruye o altera las fibras gliales radiales. Las heterotopias pueden ser en banda (laminares) o nodulares, focales (subependimarias o subcorticales) o difusas (Fig. 3) [9,10,11]. La polimicrogiria y la displasia cortical son malformaciones clásicamente englobadas dentro de los trastornos de la migración neuronal, no obstante diversos autores las definen como anomalías secundarias a la alteración de la organización cortical pues se producen al distribuirse y organizarse anormalmente las neuronas dentro de la corteza [8,10,11,12].

Morfológicamente se distingue porque el córtex muestra giros pequeños y muy numerosos (Fig. 4), puede ser focal o difusa, uni o bilateral, o asociarse a otras malformaciones [9,10]. La displasia cortical focal también constituye una anomalía en la sulcación del córtex que aparece macroscópicamente engrosado, correspondiendo histológicamente a un área de polimicrogiria [9,13].

Los trastornos de la migración celular y de la sulcación a menudo se presentan asociados,

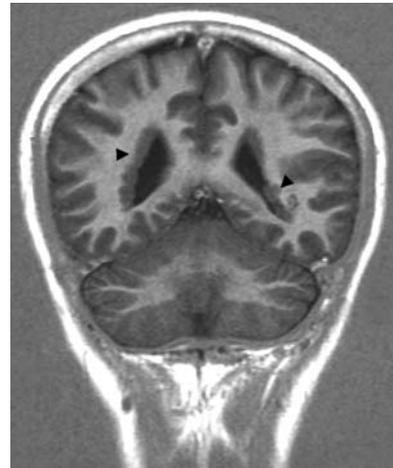


Figura 3. Corte coronal por resonancia magnética de un paciente afecto de heterotopia subependimaria bilateral (flechas).

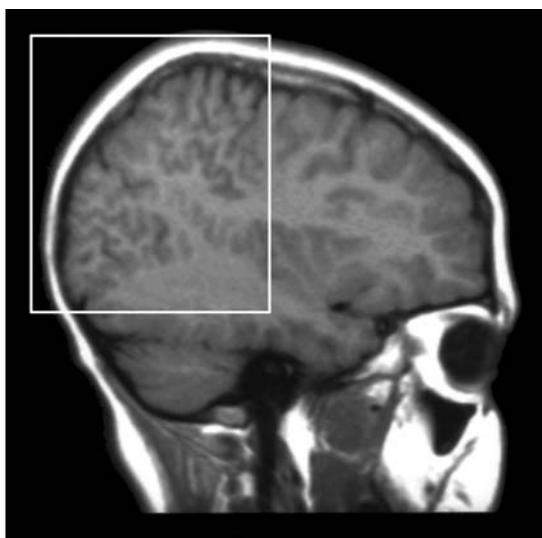


Figura 4. Corte sagital por resonancia magnética de un paciente afecto de polimicrogiria parieto-occipital. Obsérvese la presencia en el córtex de giros pequeños y numerosos.

y pueden manifestarse clínicamente con crisis comiciales, entre otras manifestaciones tales como el retraso mental [14, 15]. De los distintos estudios neuropatológicos en los que se recoge la incidencia de lesiones encefálicas en casos de muerte súbita en epilepsia, destaca por el tamaño muestral, el efectuado por Freytag y Lindenberg [16], según estos autores, el porcentaje de malformaciones encefálicas en estos casos es sólo del 7%, siendo el hallazgo más frecuente las secuelas de traumatismos cerebrales antiguos (63%).

Finalmente y para referirse a la etiopatogenia de la muerte súbita en epilepsia, aunque multifactorial, aún permanece poco clara. La tendencia actual es a considerar una insuficiencia respiratoria central relacionada con las convulsiones como el evento primario, sin perjuicio de otras causas de esta insuficiencia tales

como la apnea obstructiva o el edema neurogénico aislado o en combinación con un trastorno del ritmo cardíaco, como evento secundario y desencadenado por la disfunción respiratoria [17].

AGRADECIMIENTOS:

Los autores agradecen al Dr. Joaquín Lucena y al Dr. Antonio Rico sus comentarios y sugerencias durante la revisión del manuscrito. □

BIBLIOGRAFÍA:

- Nashelf L, Gamer S, Sander JW, Fish DR, Shorvon SD. Circumstances of death in sudden death in epilepsy: interviews of bereaved relatives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64(3):349-352.
- Leestma JE, Walczak T, Hughes JR, Kalelkar MB, Teas SS. A prospective study on sudden death in epilepsy. *Ann Neurol* 1989;26:195-203.
- Antoniuk SA, Oliva LV, Bruck I, Malucelli M, Yabumoto S, Castellano JL. Sudden unexpected, unexplained death in epilepsy autopsied patients. *Arq Neuropsiquiatr* 2001;59(1):40-45.
- DiMaio DJ, DiMaio VJ. Deaths due to natural disease. En DiMaio & DiMaio: *Forensic Pathology*. CRC Press 1993;43-86.
- Bauzano Poley E, Miralles-Martín E. Muerte súbita y epilepsia. Aspectos clínicos y neurofisiológicos. *Cuadernos de Medicina Forense* 2001;25:13-22.
- Lucena J. Neuropatología Forense. En *Neuropatología: Diagnóstico y Clínica*. FF Cruz-Sanchez (Ed). Edimsa Barcelona 2000:203-236.
- Leestma JE. *Forensic Neuropathology*. Segunda Edición. CRC Press Boca Raton, FL, 2009.
- Sadler TW. *Langman Embriología Médica: con orientación clínica*. Sadler TW (Ed). Editorial Médica Panamericana Buenos Aires, 2007.
- Osborn AG. *Neurorradiología Diagnóstica*. Madrid Mosby, 1996.
- Barkovich AJ. *Pediatric Neuroimaging*. Tercera Edición. Philadelphia Lippincott, 2000.
- Guerrini R, Parrini E. Neuronal migration disorders. *Neurobiol Dis* 2009 [En prensa]
- Pang T, Atefy R, Sheen V. Malformations of cortical development. *Neurologist* 2008; 14(3):181-191
- Romero Vidal FJ. *Neuroimagen clínica*. Madrid Aran Ediciones, 1999.
- Duncan J. The current status of neuroimaging for epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2009;22(2):179-184.
- Verrotti A, Spalice A, Ursitti F, Papetti L, Mariani R, Castronovo A, Mastrangelo M, Iannetti P. New trends in neuronal migration disorders. *Eur J Paediatr Neurol* 2009 [En prensa]
- Freytag E, Lindenberg R. 294 medico-legal autopsies on epileptics. Cerebral findings. *Arch Pathol* 1964;78:274-286.
- Lucena Romero J, Subirana Domenech M, Cuquerella Fuentes A, Planchat Teruel LM. Muerte súbita en epilepsia desde el punto de vista médico forense. *Cuadernos de Medicina Forense* 2001;25:41-51.