

REVISTA MÉDICA INTERNACIONAL SOBRE EL SÍNDROME DE DOWN

www.elsevier.es/sd



REVISIÓN

Síndrome de Down y epilepsia

A. Ulate-Campos^a, A. Nascimento^{a,b,*} y C. Ortez^b

^aServicio de Neurología Pediátrica, Hospital Universitari Sant Joan de Déu, Esplugues de Llobregat, Barcelona, España

^bCentro Médico Down, Fundació Catalana Síndrome de Down, Barcelona, España

Recibido el 24 de enero de 2014; aceptado el 22 de febrero de 2014

PALABRAS CLAVE

Epilepsia;
Convulsiones;
Síndrome de Down;
Espasmos infantiles;
Epilepsia mioclónica
de inicio tardío

Resumen

El síndrome de Down (SD) es la primera causa genética de retraso mental: afecta aproximadamente a uno de cada 660 nacimientos. Se asocia con numerosas complicaciones neurológicas, como la demencia de inicio precoz (similar a la enfermedad de Alzheimer), la enfermedad de moyamoya, la laxitud de ligamentos espinales y la epilepsia. La prevalencia de epilepsia en individuos con SD es mayor que en la población en general, con tasas que varían entre el 1% y el 13% y una media del 5,5%. La mayor propensión de estos pacientes a desarrollar epilepsia está relacionada con anomalías estructurales y moleculares del cerebro y con complicaciones secundarias. También se sabe que poseen menos células que contienen gránulos de ácido γ -aminobutírico y una concentración mayor de glutamato que favorece un estado hiperexcitatorio.

El síndrome de West, con espasmos infantiles (EI), es el síndrome epiléptico más común en los niños con SD. Hay muchas anomalías en el electroencefalograma (EEG) asociadas con el SD, pero sin que se haya establecido ningún patrón específico. El esquema terapéutico de elección para los EI suele incluir hormona adrenocorticotropa, valproato y vigabatrina, pero no se ha demostrado que exista una diferencia significativa entre los distintos esquemas terapéuticos. Diversos estudios ponen de manifiesto que la población infantil con SD tiene un mejor control de la epilepsia cuando se compara con la de niños con EI asociados a otras causas. En adultos con SD se han descrito convulsiones focales, crisis reflejas y epilepsia mioclónica de inicio tardío asociada con demencia. En este artículo se presenta una revisión de la epilepsia en el SD.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anascimento@hsjdbcn.org (A. Nascimento).

KEY WORDS

Epilepsy;
Seizures;
Down syndrome;
Infantile spasms;
Late-onset myoclonic
epilepsy

Down's syndrome and epilepsy**Abstract**

Down syndrome (DS) is the most common genetic cause of mental retardation affecting approximately one in 660 births. DS is associated with many neurological complications, including early-onset dementia that resembles Alzheimer's disease, Moyamoya disease, strokes, spinal ligamentous laxity and epilepsy. The prevalence of epilepsy in individuals with DS is higher than in the general population, with rates ranging from 1 to 13%, with a media of 5.5%. The increased seizure susceptibility in DS has been attributed to inherent structural and molecular anomalies of the brain and to secondary complications. Among other facts patients with DS have less inhibitory γ -aminobutyric acid containing granule cells and an increased level of glutamate, which favours a hyperexcitable state. West syndrome, with infantile spasms, is the most common epilepsy syndrome in children with DS. There are many electroencephalographic (EEG) anomalies associated with DS but no specific pattern has been established. The primary drug choices for infantile spasms are adrenocorticotropic hormone, valproate and vigabatrine, but no significant difference has been demonstrated with different treatment options. Studies have shown that children with DS have better seizure control compared to other children with symptomatic infantile spasms. Other seizure types have been described in adult patients with DS including focal crisis, reflex seizures, and late-onset myoclonic epilepsy associated with dementia. This article provides an overview of epilepsy in DS.

Introducción

El síndrome de Down (SD) es la causa genética más frecuente de retraso mental: afecta aproximadamente a uno de cada 660 nacimientos^{1,2}. Se asocia con muchas complicaciones neurológicas, como la demencia de inicio precoz (similar a la enfermedad de Alzheimer), la enfermedad de moyamoya, los infartos, la laxitud de ligamentos espinales y la epilepsia³. Gaete et al. hallaron una prevalencia de problemas neurológicos de un 38,7% en 253 niños con SD; los más frecuentes fueron los trastornos oculomotores y la epilepsia^{2,3}. A pesar de que la epilepsia no estaba incluida en la descripción original de John Langdon Down, se ha demostrado que su prevalencia en el SD es mayor que en la población en general, pero más baja que en pacientes con retraso mental por otras causas^{4,5}. En este artículo se presenta una revisión de la bibliografía, incluyendo epidemiología, fisiopatología y aspectos clínicos y terapéuticos de la epilepsia en el SD.

Epidemiología

Los cuidados médicos en el SD desde 1940 hasta la actualidad han favorecido el aumento de la esperanza de vida, con una media de 57,8 años para las mujeres y 61,1 años para los hombres, lo que ha obligado a estudiar mejor algunas patologías que pueden aparecer en la edad adulta, como la epilepsia⁶. El inicio de la epilepsia en el SD es dependiente de la edad y sigue una distribución trifásica, con un primer pico en la infancia, otro en la adultez temprana y el último en pacientes mayores de 50-55 años^{1,7}. Se estima que la epilepsia ocurre en un 40% de los casos en el primer año de vida y en un 40% en la tercera década³. Las

tasas de epilepsia en el SD oscilan entre el 1% y el 13%, con una media del 5,5%. Se sabe que la prevalencia de la epilepsia aumenta con la edad: alcanza un 46% en personas mayores de 50 años⁸⁻¹⁰. En diversos estudios se ha observado que la incidencia varía en función del sexo: los niños que presentaban crisis tuvieron una edad de inicio más temprana que las niñas, independientemente del tipo de convulsiones, y esto podría deberse al predominio de espasmos infantiles (EI) en niños, en quienes la edad de inicio fue menor de un año^{5,11}.

Fisiopatología

Los mecanismos que subyacen en una mayor propensión al desarrollo de epilepsia en individuos con SD no se conocen en su totalidad, pero se cree que es debido a anomalías estructurales y moleculares del cerebro, así como a complicaciones secundarias^{3,5}.

Entre las anomalías estructurales del cerebro en el SD se mencionan la disminución en la densidad neuronal y, en especial, en el número de neuronas inhibitorias, la laminación anormal de la corteza y la persistencia de la morfología fetal de las dendritas^{9,11,12}. El volumen del hipocampo y del cerebelo es menor en niños con SD, y los estudios con resonancia magnética han revelado que el cuerpo caloso en esta población tiene formas distintivas que concuerdan con la braquicefalia característica del SD¹³.

Se sabe que los niños con SD tienen la permeabilidad al potasio alterada a nivel neuronal, lo que genera un umbral disminuido para la generación de potenciales de acción. También se ha descrito en esta población un período de hiperpolarización más corto después del potencial de acción y una mayor duración del potencial^{5,9,12}. Se ha encontrado

un menor número de células que contienen gránulos de ácido γ -aminobutírico y una mayor concentración de glutamato que favorece un estado hiperexcitatorio y la génesis de convulsiones³. Asimismo, la concentración de anhidrasa carbónica II, que potencialmente incrementa la susceptibilidad a las convulsiones, está elevada¹⁴.

En el SD existe una sobreexpresión de las enzimas codificadas en el cromosoma 21 extra, ya que se sabe que varias se transcriben activamente. El gen de la superóxido dismutasa-1 se halla en el cromosoma 21 y se sobreexpresa aproximadamente en un 50%, con lo que disminuye la concentración de superóxido y aumenta la de peróxido de hidrógeno⁹. La disminución de la concentración de superóxido puede alterar la concentración de peroxinitrito, óxido nítrico y óxido nítrico sintasa o las enzimas involucradas en la hidroxilación aromática, modificando la síntesis de neurotransmisores⁵. Estas alteraciones estructurales, iónicas y enzimáticas provocadas por el defecto genético primario ayudan a comprender el motivo por el cual los pacientes con SD tienen una mayor predisposición a desarrollar epilepsia.

En algunos casos, la epilepsia puede ser considerada una complicación de las alteraciones cardiovasculares observadas en niños con SD. Goldberg-Stern et al. hallaron una asociación entre las anomalías cardiovasculares y las convulsiones tanto parciales como generalizadas⁵. Dentro de la patología cerebrovascular asociada al SD merece especial atención el síndrome de moyamoya, un proceso vascular oclusivo crónico que produce la estenosis progresiva de la arteria carótida interna en su porción supraclinoidea y principales ramificaciones del polígono de Willis. Como consecuencia de ello se produce una red de vascularización colateral anómala en la base del cerebro para compensar la falta de irrigación a las zonas distales a la obstrucción. La forma de presentación más frecuente en los pacientes pediátricos con síndrome de moyamoya es el accidente cerebrovascular (ACV) isquémico, a diferencia de los adultos en quienes predominan los ACV hemorrágicos. Desde el punto de vista clínico, el déficit neurológico motor unilateral es la presentación más frecuente, y puede ser tanto en forma de hemiparesia como de hemiplejía alternante; además de los síntomas motores, los pacientes pueden presentar síntomas sensitivos, movimientos involuntarios, cefalea, convulsiones y deterioro cognitivo¹⁵.

En pacientes adultos con enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, las convulsiones son frecuentes y suelen asociarse a defectos genéticos, tales como mutaciones en el gen de la presenilina 1, que induce la sobreexpresión del β -amiloide.

En modelos animales se ha observado que la sobreexpresión de la proteína precursora del amiloide produce disminución del umbral convulsivo, y se sabe que la trisomía 21 provoca un aumento en la producción de esta proteína, que a su vez causa un aumento de β -amiloide y, subsecuentemente, crisis convulsivas¹⁰.

Hallazgos clínicos y electrofisiológicos

El síndrome de West es el síndrome epiléptico más frecuente en niños con SD^{1,11}. Los EI son un tipo de epilepsia depen-

diente de la edad que se presenta con mayor frecuencia en el primer año de vida. En un estudio de Osborne et al., de una muestra de 207 niños con espasmos infantiles, un 2,4% tenía SD. En otros estudios, la frecuencia notificada de EI en SD oscila entre el 3% y el 5%^{8,16}. Varios factores de riesgo se han asociado a los EI en el SD, como prematuridad, cardiopatía congénita, encefalopatía hipóxico-isquémica y encefalopatía asociada con la vacunación¹.

Al comparar otras poblaciones con EI se observa un retraso en el momento del diagnóstico de las EI en los pacientes con SD. Esto podría ser debido a la hipotonía que dificulta la visualización del patrón flexor-extensor típico de los EI o a la presencia de convulsiones sutiles^{2,8}. El patrón más frecuente en el EEG de pacientes con SD y EI es la hipsarritmia clásica seguida por la hipsarritmia modificada¹¹. Los niños con SD y EI sintomáticos no suelen tener actividad paroxística interictal y las convulsiones por lo general se inician o se combinan con descargas focales¹. En nuestra experiencia, los pacientes con EI y un EEG anormal pero sin hipsarritmia tienen persistencia de crisis y afectación grave del desarrollo psicomotor¹⁷ (fig. 1). La progresión hacia el síndrome de Lennox Gastaut es menos frecuente que en otros grupos de síndrome de West^{3,8}. Además, se han descrito series de pacientes con SD que desarrollan síndrome de Lennox Gastaut tardío, caracterizado por una mayor frecuencia de crisis reflejas y mayor afectación a nivel cognitivo (fig. 2).

En pacientes con SD se han descrito los principales tipos de crisis convulsivas⁵. Los pacientes mayores de 2 años suelen tener crisis parciales simples, parciales complejas o tónico-clónicas.

Goldberg-Stern et al. evaluaron a 17 niños con SD y observaron que un 47% presentaba crisis parciales, un 32% EI y un 21% crisis tónico-clónicas generalizadas. Las crisis tónico-clónicas parecen tener una edad de inicio más tardía⁵. Se han documentado otras crisis en el SD, tales como focales, mioclónicas y atónicas^{1,3}.

Se ha establecido una elevada incidencia de crisis reflejas en el SD de forma más frecuente en la epilepsia sintomática y mal controlada¹¹. Las crisis reflejas suelen ser desencadenadas por estímulos sensoriales y pueden ser tónicas, atónicas, ausencias atípicas, crisis mioclónicas y tónico-clónicas generalizadas¹.

La prevalencia de la epilepsia en el SD aumenta con la edad, y ahora que la esperanza de vida ha aumentado, el abordaje de esta comorbilidad se torna más relevante. La epilepsia de inicio tardío en ausencia de demencia es poco frecuente. Los adultos con SD mayores de 45 años con convulsiones tienen más posibilidades de desarrollar signos de enfermedad de Alzheimer, y cerca de un 84% de los pacientes con DS y demencia desarrollaron convulsiones¹⁸. Una vez que las convulsiones ocurren en el curso de la demencia, el deterioro funcional es rápido hasta el punto de que no se pueden realizar evaluaciones cognitivas. El entretamiento del ritmo occipital dominante en el EEG parece estar asociado con demencia en personas con SD¹⁰.

La epilepsia mioclónica de inicio tardío en el SD se caracteriza por un comienzo después de la cuarta década de la vida, con presencia de mioclonías, convulsiones tónico-clónicas generalizadas ocasionales y demencia progresiva^{7,10}. En este grupo, el deterioro cognitivo puede ocurrir de 6 a 18 meses antes del inicio de las convulsiones¹⁹. El patrón



Figura 1 EEG de un paciente con síndrome de Down, de 8 meses de edad, con espasmos infantiles. A) Durante el sueño no se observan los grafoelementos fisiológicos y hay paroxismos multifocales muy frecuentes en forma de puntas-ondas de elevado voltaje. B) Se observa un episodio electroclínico que consiste en la presencia de un complejo punta-onda de elevado voltaje acompañado por la extensión de ambas extremidades superiores y una discreta extensión de las extremidades inferiores. Se logra registrar la contracción muscular de ambos deltoides a través de los electrodos de superficie.

descrito en el EEG es de actividad lenta con punta-onda difusa y polipunta-onda.

Hay múltiples anomalías en el EEG de los individuos con SD, pero no se ha identificado ningún patrón específico¹. Los pacientes con SD tienen aumento de voltaje en todas las bandas del EEG, no necesariamente vinculado a la función cognitiva. Hay una disminución en las respuestas a la estimulación luminosa a 12 Hz. En otros estudios se ha observado un aumento del voltaje de las ondas theta y delta en niños durante el sueño⁹.

Tratamiento de la epilepsia en el síndrome de Down

El tratamiento farmacológico de la epilepsia debe seguir las mismas pautas que las empleadas en la población general. La clave está en una adecuada clasificación de las convulsiones para decidir el fármaco más apropiado, pero no existe uniformidad en el antiepiléptico de elección y éste dependerá de la experiencia personal y de los protocolos utilizados en cada centro hospitalario.

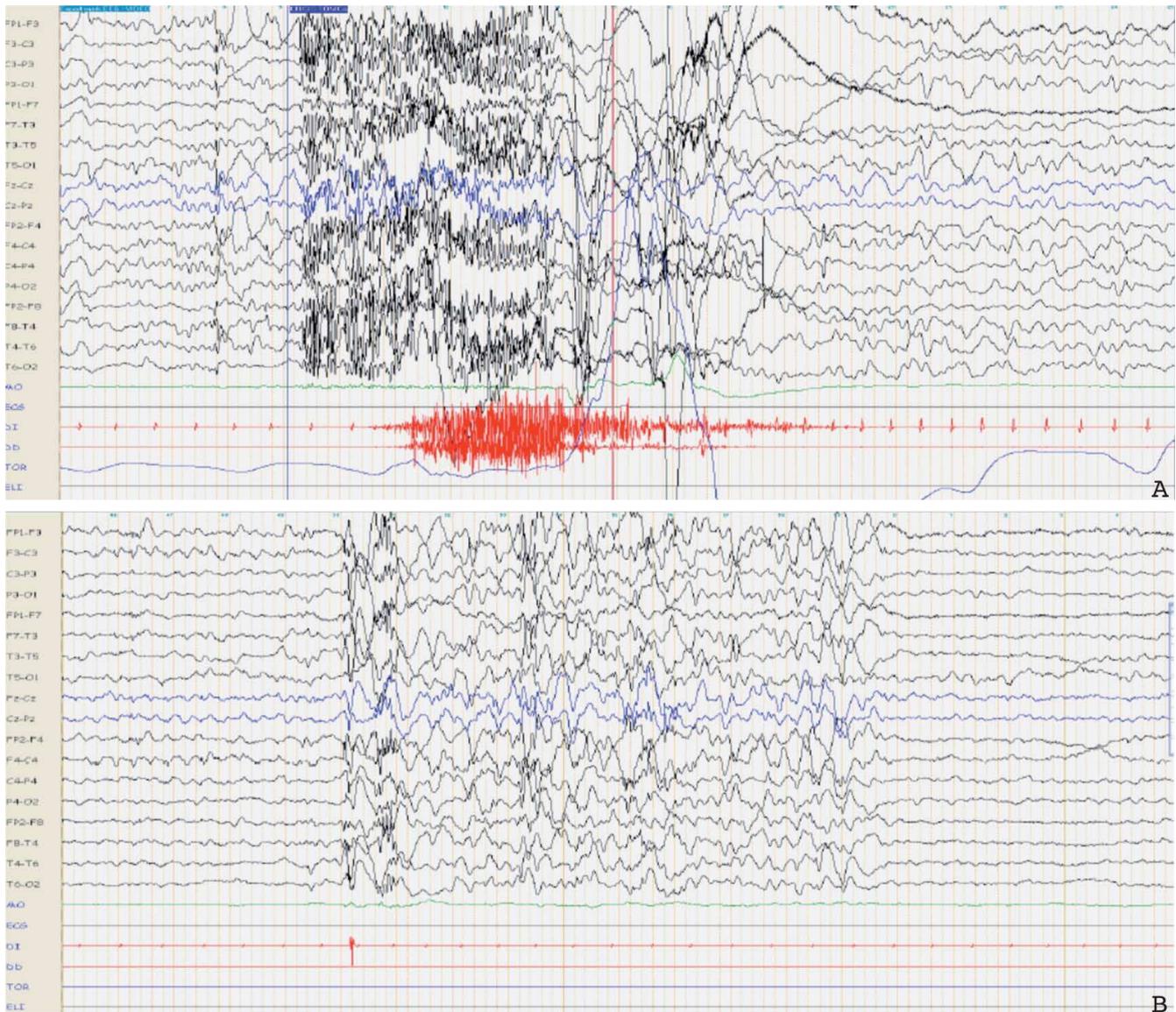


Figura 2 EEG de un niño de 3 años de edad con síndrome de Down y síndrome de West que evolucionó hacia un síndrome de Lennox-Gastaut. A) Se observa una crisis tónica: el EEG ictal muestra ondas difásicas de mediano voltaje seguidas de una actividad rápida de baja amplitud, reemplazada por una descarga de puntas y poli-puntas; la contracción muscular tónica se registra en ambos músculos deltoides con electrodos de superficie. B) Durante la vigilia se observa actividad de base formada por una asociación de ondas delta, theta y ritmos beta de baja amplitud. También paroxismos focales en forma de puntas y complejos puntas-ondas, localizadas independientemente en regiones frontales y parietooccipitales de ambos hemisferios.

Los fármacos de primera elección en los EI en SD son la hormona adrenocorticotropa seguida por la vigabatrina y el valproato, pero ningún régimen ha demostrado ser claramente más efectivo, a pesar de que existe mayor tendencia a utilizar los dos primeros^{3,5,11}. Afortunadamente, en varios estudios de pacientes con EI y SD se ha confirmado que la respuesta al tratamiento y el control a largo plazo fueron mejores de lo esperado, con tasas de respuesta de hasta el 90%, mayores que las de EI criptogénicos (60-90%) y sintomáticos (40-60%) o asociados a otras entidades^{1,5,9,11}. Hay que tener en cuenta que pueden producirse recaídas hasta 2 años después del tratamiento con hormona adrenocorticotropa, por lo que el seguimiento es muy importante aun

con una buena respuesta clínica inicial⁸. Otros fármacos que se han utilizado para el control de niños con SD y epilepsia son: piridoxina, hidrocortisona, fenobarbital, fenitoína, diazepam y primidona. No se ha podido demostrar una diferencia significativa entre los distintos regímenes utilizados para lograr un control clínico y de EEG¹. En niños con SD y EI parece haber una correlación significativa entre retraso en el inicio del tratamiento antiepiléptico y el cociente de desarrollo. Es difícil realizar una valoración del neurodesarrollo en esta población debido a las comorbilidades propias del síndrome y a la falta de una escala específica para SD. Sin embargo, parece que el retraso en el inicio de tratamiento de más de 2 meses predice la persistencia de las

convulsiones y esto influye de forma negativa el neurodesarrollo y el comportamiento autista^{1,11}.

En niños con crisis parciales se ha notificado buen control con carbamacepina y con valproato en monoterapia, y en crisis generalizadas, buena respuesta al valproato también en monoterapia. En este grupo de pacientes se observan tasas mayores de epilepsia resistente al tratamiento. En un estudio realizado por Verotti et al., cerca de un tercio de los pacientes requirieron terapia combinada¹¹.

En adultos con epilepsia mioclónica de inicio tardío en el SD se ha logrado un control adecuado con valproato, topiramato y levetiracetam^{7,19}. El topiramato debe utilizarse con precaución, ya que puede provocar mayor deterioro cognitivo⁷.

Existe un mayor riesgo de muerte súbita en personas con SD y epilepsia mal controlada, que se ha atribuido a factores como presencia de convulsiones tonicoclónicas generalizadas, inicio temprano de la epilepsia, politerapia con fármacos antiépilépticos, presencia de arritmias cardíacas, desequilibrios hidroelectrolíticos y duración de la epilepsia²⁰. Esto nos hace insistir en la necesidad de un abordaje y manejo integral de estos pacientes por parte de un equipo multidisciplinario, con especial énfasis en el control de la epilepsia.

Conclusiones

Los pacientes con SD tienen una mayor predisposición a la epilepsia y ésta puede tener repercusiones negativas en el neurodesarrollo. Los hallazgos de la última década resaltan la importancia de detectar y tratar precozmente esta complicación con el objetivo de optimizar el desarrollo y la calidad de vida de estos pacientes. Por este motivo, es muy importante que los médicos sean conscientes de la asociación entre SD y epilepsia. Un alto índice de sospecha clínica y una anamnesis dirigida son las claves para el diagnóstico precoz. Es fundamental tomarse el tiempo necesario para explicar a las familias de manera sencilla y clara las características de la epilepsia así como la importancia de su control y manejo.

Agradecimientos

Queremos expresar nuestra gratitud a todos los pacientes con SD y a sus familias, a los miembros de la Unidad de Epilepsia del Departamento de Neurología del Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona, a los miembros del Centro Médico Down, de la Fundació Catalana Síndrome de Down, y a nuestras familias por su constante apoyo y tiempo.

Bibliografía

1. Arya R, Kabra M, Gulati S. Epilepsy in children with Down syndrome. *Epileptic Disord*. 2011;13:1-7.
2. Gaete B, Mellado C, Hernández M. Trastornos neurológicos en niños con síndrome de Down. *Rev Med Chile*. 2012;140:214-8.
3. Hwang SW, Jea A. A review of the neurological and neurosurgical implications of Down syndrome in children. *Clin Pediatr (Phila)*. 2013;52:845-56.
4. Down JLH. Observations on an ethnic classification of idiots. *London Hosp Clin Lectures Rep*. 1886;3:259-62.
5. Goldberg-Stern H, Strawsburg R, Patterson B, Hickey F, Bare M, Gadoth N, et al. Seizure frequency and characteristics in children with Down syndrome. *Brain Dev*. 2001;23:375-8.
6. Larner AJ. Senile myoclonic epilepsy in Down syndrome. *Seizure*. Eur J Epilepsy. 2011;20(6):512.
7. Moller JC, Hamer HM, Oertel WH, Rosenow F. Late-onset myoclonic epilepsy in Down's syndrome (LOMEDS). *Seizure*. 2001;10:303-5.
8. Sanmaneechai O, Sogawa Y, Silver W, Ballaban-Gil K, Moshé SL, Shinnar S. Treatment outcomes of West syndrome in infants with Down syndrome. *Pediatr Neurol*. 2013;48:42-7.
9. Smigielska-Kuzia J, Sobaniec W, Kutak W, Boćkowski L. Clinical and EEG features of epilepsy in children and adolescents in Down syndrome. *J Child Neurol*. 2009;24:416-20.
10. Menéndez M. Down syndrome, Alzheimer's disease and seizures. *Brain & Development*. 2005;27:246-52.
11. Verrotti A, Cusmai R, Nicita F, Pizzolorusso A, Elia M, Zamponi N, et al. Electroclinical features and long-term outcome of cryptogenic epilepsy in children with Down syndrome. *J Pediatr*. 2013;163:1754-8.
12. Tatsuno M, Hayashi M, Iwamoto H, Suzuki H, Kuroki Y. Epilepsy in childhood Down syndrome. *Brain & Development*. 1984;6:37-44.
13. Kieslich M, Fuchs S, Vlaho S, Maisch U, Boehles H. Midline developmental anomalies in Down syndrome. *J Child Neurol*. 2002;17:460-2.
14. Lott IT, Dierssen M. Cognitive deficits and associated neurological complications in individuals with Down's syndrome. *Lancet Neurol*. 2010;9:623-33.
15. Scott BS, Petit TL, Becker LE, Edwards BA. Abnormal electric membrane properties of Down's syndrome DRG neurons in cell culture. *Brain Res*. 1981;254:257-70.
16. Osborne JP, Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, et al. The underlying etiology of infantile spasms (West syndrome): Information from the United Kingdom Infantile Spasms Study (UKISS) on contemporary causes and their classification. *Epilepsia*. 2010;51:2168-74.
17. Nascimento A, Navarro R, Colomer J, Sola T. Moyamoya syndrome associated with Down syndrome: clinical and radiological features. *Rev Med Int Sindr Down*. 2006;10:7-11.
18. Puri BK, Ho KW, Singh I. Age of seizure onset in adults with Down's syndrome. *Int J Clin Pract*. 2001;55:442-4.
19. Vignoli A, Zambrelli E, Chiesa V, Savini M, La Briola F, Gardella E, et al. Epilepsy in adult patients with Down syndrome: a clinical-video EEG study. *Epileptic Disord*. 2011;13:125-32.
20. Scorza CA, Scorza FA, Arida RM, Cavalheiro EA. Sudden unexpected death in people with down syndrome and epilepsy: another piece in this complicated puzzle. *Clinics (Sao Paulo)*. 2011;66:719-20.