

## Trastornos neurológicos en niños con síndrome de Down

BEATRIZ GAETE<sup>1,a</sup>, CECILIA MELLADO<sup>2,3</sup>, MARTA HERNÁNDEZ<sup>4</sup>

### Prevalence of neurological disorders among children with Down syndrome

**Background:** Neurological disturbances are common problems in children with Down Syndrome (DS). **Aim:** To determine the prevalence of neurological disorders affecting children with Down Syndrome. **Patients and Methods:** Review of medical records of 253 children aged from 1 day to 23 years affected with DS, attended at a public hospital and a University clinic. **Results:** The overall prevalence of neurological disorders was 38.7%. The most common problems were ocular motor disorders in 26% of cases and epilepsy in 12%. **Conclusions:** Neurological disorders are more common in children with DS than in the general population. Motor ocular disorders and epilepsy are the predominant disturbances detected.

(Rev Med Chile 2012; 140: 214-218).

**Key words:** Down syndrome; Epilepsy; Ocular disorders.

<sup>1</sup>División de Pediatría, Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

<sup>2</sup>Unidad de Genética, División de Pediatría, Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile.

<sup>3</sup>Unidad de Genética, Servicio de Pediatría, Complejo Hospitalario Dr. Sótero del Río.

<sup>4</sup>Unidad Neurología Pediátrica, División de Pediatría, Escuela de Medicina Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile

<sup>a</sup>Residente de Pediatría.

Este trabajo no requirió apoyo financiero

Recibido el 28 de enero de 2011, aceptado el 7 de noviembre de 2011.

Correspondencia a: Dra Marta Hernández Chavez. Lira 85, 5° piso. División de Pediatría. Fono 56-2-3546486 Fax 6384307

E-mail: mhermand@med.puc.cl

El síndrome de Down (SD) es la cromosomopatía y la causa de retraso cognitivo más frecuente en el humano<sup>1</sup>. Su incidencia a nivel internacional es 1/700 nacidos vivos<sup>2</sup>. En Chile, según el ECLAMC (Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas) entre 1982 y el 2001 se registró un promedio nacional de 1/500 nacidos vivos (NV), con una tasa para Santiago de 2,50 por 1.000 NV. Para el Hospital Sótero del Río se espera que nazca un niño con SD cada 400 NV<sup>3</sup>. El aumento de esta incidencia podría estar dado por la postergación de la maternidad y la ausencia de práctica del aborto eugenésico<sup>4</sup>.

Las complicaciones neurológicas de niños con SD, sin incluir el retraso cognitivo y la hipotonía, hallazgos transversales del síndrome<sup>5,6</sup>, son problemas frecuentes y no mencionados en la descripción original del SD<sup>7</sup> y su prevalencia puede llegar hasta 40%<sup>8</sup>. La diversidad en la expresión clínica de las manifestaciones neurológicas en SD, requiere un alto índice de sospecha y una búsqueda sistematizada por parte del clínico a cargo del cuidado de niños con SD.

En Chile, los estudios preferentemente reportan mortalidad en SD<sup>9</sup>, pero no hay estudios que informen sobre la prevalencia de trastornos neurológicos en SD, por lo que considerando la alta incidencia y la gran cantidad de profesionales de la salud que se enfrentan con estos pacientes, es importante conocer el tipo, la frecuencia y como se estudian los principales trastornos neurológicos que los afectan.

#### Pacientes y Métodos

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo a través del registro de fichas clínicas de pacientes con SD entre 1 día de vida y 19 años atendidos en la red de Salud UC (UC) y Hospital Dr. Sótero del Río (HSR) entre los años 1993 y 2005. Se excluyeron los pacientes con fichas extraviadas o incompletas. Los criterios de inclusión fueron cariograma compatible con SD o fenotípico clínico clásico. Este trabajo fue aprobado por los comités de Ética de la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile y del Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente.

Se definió como variable dependiente la presencia de enfermedad neurológica diagnosticada por el neurólogo infantil. No se incluyó el retardo del desarrollo psicomotor ni la hipotonía. Los trastornos neurológicos (TN) investigados fueron: trastornos oculomotores (TO) tipo *nistagmus* o estrabismo, parálisis cerebral (trastorno predominantemente motor, no progresivo) epilepsia (presencia de dos o más crisis no provocadas), crisis febriles (crisis durante un episodio febril entre los 6 meses y 5 años), cefaleas, trastornos del espectro autista (según DSM IV-R), hipoacusia sensorineural (Potenciales evocados auditivos de tronco (PEAT) o emisiones otoacústicas (EOA) alteradas uni o bilateralmente y otros TN (trastorno de deglución severo, parálisis facial central, crisis convulsiva única no febril, subluxación atlantoaxoidea).

Como variables independientes se consideró: sexo (masculino, femenino), edad gestacional (en semanas), tipo de alteración genética (trisomía libre, translocación cromosómica, mosaicismo), presencia de cardiopatía congénita (CC), hipotiroidismo, patología perinatal o lugar de origen (UC, HSR). Se definió CC como malformación cardíaca estructural diagnosticada por cardiólogo pediátrico mediante ecocardiografía. No se consideró el ductus arterioso persistente y foramen oval permeable descrito en período neonatal. La CC se clasificó como cianótica y no cianótica. El hipotiroidismo tanto clínico como subclínico se determinó por medición de hormonas tiroideas (T3, T4 libre) bajo el rango normal o TSH sobre el rango normal para la edad, según valores de referencia respectivos. En patología perinatal, se consignó la presencia de alguna de las siguientes alteraciones en el período neonatal diagnosticada por neonatólogo: asfixia, prematuridad, pequeño para la edad gestacional (PEG) síndrome de dificultad respiratoria (SDR), hipoglicemia y trastornos hematológicos congénitos. Se registraron las siguientes covariables: edad en el último control y edad materna al momento de la concepción.

El análisis estadístico se efectuó mediante el programa Excel® y SPSS. Se determinó un tamaño muestral de 224 individuos para error  $\alpha$  de 5% y nivel de confianza de 95%, de acuerdo al tamaño de población asignada y la frecuencia estimada de la VD para realizar inferencias sobre la población. Se determinó la prevalencia de variables categóricas, medidas de resumen de variables cuantitativas

(promedio, mediana y desviación estándar) y se realizó análisis univariados para ver el riesgo de presentar el trastorno neurológico (VD) según presencia o ausencia de la VI mediante *Odds Ratio* (OR). Se consideró como estadísticamente significativo un valor  $p < 0,05$ .

## Resultados

Se revisaron 323 fichas, de las cuales se excluyeron 70 (fichas extraviadas o incompletas). Para el análisis de datos se conformó una muestra de 253 fichas, con 245 pacientes confirmados con cariógrama, con una mediana de edad de 9,2 años (rango 0-23), con predominio masculino. Las características de los pacientes se resume en la Tabla 1.

Se encontró una prevalencia de TN de 38,7% (98/253). Los TN más frecuentes fueron los trastornos oculomotores (TO) con una prevalencia de 26%, seguidos de los síndromes epilépticos, con una frecuencia de 12%. La parálisis cerebral (PC) y la hipoacusia sensorineural tuvieron una prevalencia de 1,2 y 0,8% respectivamente. Para convulsión febril y trastorno del espectro autista se encontró una prevalencia de 0,4% para cada una de ellas. De igual forma se encontró una prevalencia de 0,4% para trastorno de deglución severo, parálisis facial central, crisis convulsiva única no febril y trastorno neurológico no especificado. El registro de las fichas clínicas no encontró descrito cefalea o subluxación atlantoaxoidea.

La epilepsia, segundo TN más prevalente (12%), de predominio masculino, fue predominantemente del tipo epilepsia generalizada (28/30) y de ellas, el 63% correspondió a espasmos infantiles (19/30) (Tabla 2). Se registraron sólo 2 casos de epilepsias parciales, correspondientes a dos pacientes con vasculitis cerebral secundaria a tuberculosis y síndrome moya moya asociado a infartos cerebrales respectivamente.

Según Centro de estudio (UC/Sótero del Río), la prevalencia de TN en la red de Salud UC fue de 44,0% y la prevalencia de TN en HSR fue de 36,3% con un OR 1,38, IC (0,7-2,7) y un valor  $p < 0,31$ .

La prevalencia de cardiopatía congénita y patología perinatal fue de 67, 61 y 34% respectivamente (Tabla 3). No se encontró asociación estadísticamente significativa entre CC, hipotiroidismo, procedencia y patología perinatal con los trastornos neurológicos (Tabla 4).

**Tabla 1. Características pacientes con SD en control HSR y UC**

Total	(n/%)	253/100
Pacientes HSR	(n/%)	203/80,2
Pacientes UC	(n/%)	50/19,8
Género	(n/%)	
Masculino		138/54,5
Femenino		115/45,5
Edad gestacional <sup>1</sup> , semanas		
Promedio ± DS		37,5 ± 2,3
RNT <sup>2</sup>	(n/%)	139/71,3
RNPT <sup>2</sup>	(n/%)	55/28,2
RNPosT <sup>2</sup>	(n/%)	1/0,5
PEG <sup>3</sup>	(n/%)	43/23,6
AEG <sup>3</sup>	(n/%)	131/72,0
GEG <sup>3</sup>	(n/%)	8/4,4
Edad materna al inicio gestación <sup>o</sup> , años		
Promedio ± DS		32,4 ± 8,3
Rango		15 - 49
Total cariógramas	(n/%)	245/100
Trisomías 21	(n/%)	228/93,1
Traslocaciones	(n/%)	13/5,3
Mosaico	(n/%)	4/1,6
Edad último control n, años		
Promedio ± DS		8,5 ± 5,7
Rango/mediana		0-23/9,2

SD indica síndrome de Down, HSR indica Hospital Sótero del Río, UC indica red de Salud UC, <sup>1</sup>datos disponibles en 164 sujetos, RNT indica recién nacido de término (> o = a 37 semanas de edad gestacional), RNPT indica recién nacido de pretérmino (< 37 semanas de edad gestacional), RNPosT indica recién nacido de posttérmino (> o = a 41 semanas de edad gestacional), <sup>2</sup>datos disponibles en 195 sujetos, <sup>3</sup>datos disponibles en 182 sujetos, <sup>o</sup>Datos disponibles en 195 sujetos; n: Datos disponibles en 220 sujetos.

**Tabla 2. Trastornos neurológicos**

Total	(n/%)	98/38,7
Hombres/Mujeres	(n/n)	50/48
TO	(n/%)	65/25,7
Epilepsia	(n/%)	30/12
Epilepsias Generalizadas:		
- Síndrome de West		19/7,5
- Otras epilepsias generalizadas		9/3,6
Epilepsias parciales		2/0,9
Parálisis cerebral	(n/%)	3/1,2
Hipoacusia SN	(n/%)	2/0,8
Síndrome autista	(n/%)	1/0,4
Convulsión febril	(n/%)	1/0,4
Otros <sup>a</sup>		4/1,6

TO indica trastorno oculomotor, SN indica sensorioneural. <sup>a</sup>Indica trastorno de deglución severo, parálisis facial central, crisis convulsiva única no febril y trastorno neurológico no especificado. Para cada una de estas categorías se registró un paciente.

**Tabla 3. Patologías comunes en SD**

Cardiopatía congénita <sup>a</sup>	(n/%)	146/66,6
Acianótica		144/98,6
Cianótica		2/1,4
Hipotiroidismo <sup>b</sup>	(n/%)	72/35,5
Patología perinatal <sup>c</sup>	(n/%)	128/61,2

<sup>a</sup>Dato disponible en 219 sujetos, <sup>b</sup>Dato disponible en 203 sujetos. <sup>c</sup>Dato disponible en 209 sujetos.

**Tabla 4. OR entre VI y trastorno neurológico**

Variable independiente	OR	Intervalo de confianza	Valor p
Género masculino	0,8	0,47 - 1,38	0,4
Trisomía 21	1,7	0,54- 5,66	0,33
Cardiopatía congénita	1	0,52 - 1,78	0,9
Hipotiroidismo	1,3	0,7 - 2,45	0,36
Morbilidad perinatal	0,9	0,47 - 1,58	0,6

OR indica odds ratio, VI indica variable independiente.

## Discusión

La prevalencia de TN en niños con SD, en nuestro trabajo, es de 38,7%, sin diferencias en género. A pesar que los TO, son los trastornos más recurrentes en nuestra serie (25,7%), son inferiores al 38,47 y 60% reportados por Liza-Sharmini<sup>10</sup>, Sandfeld-Nielsen<sup>11</sup> y Stephen E<sup>12</sup> y similar al 26% reportado por Ljubic<sup>13</sup>. Suponemos que esta disparidad se debe al tamaño muestral de los primeros autores en relación al de Ljubic y el nuestro (menos de 70 pacientes vs 176 y 253).

El aumento de la susceptibilidad para epilepsia en SD ha sido atribuido a las anomalías estructurales del sistema nervioso central, inherentes a esta patología, con frecuencias de 5 a 11%<sup>14</sup>. En cuanto a tipos de síndromes epilépticos, la literatura menciona una alta prevalencia (0,6-13%) de espasmos infantiles (EI) en niños con SD en relación al 0,04% de la población pediátrica general<sup>15</sup>. En nuestra serie, detectamos 12% de epilepsias, mayor al 6,7 y 8% descrito por Smigielska-Kuzia, McGrath y Cortez MA respectivamente<sup>8,16,17</sup> y el 63% de ellas correspondieron a EI. Van Trotserburg<sup>18</sup> en una serie de 176 niños con SD describe una frecuencia de EI de 3,4%, inferior al 7,5% (19/253) detectado en nuestra serie. Creemos que este porcentaje, probablemente corresponde a un sesgo de selección, ya que la mayoría de los EI provienen de Centros de Salud UC, donde se concentran las epilepsias de difícil manejo. En la literatura se menciona un retraso en el diagnóstico de EI en el SD, cuya causa se debería a que la hipotonía propia del SD, impide la visualización del mioclonus flexor y/o extensor característico de los EI. La búsqueda con una anamnesis dirigida es importante, especialmente si hay detención del desarrollo psicomotor, ya que la respuesta terapéutica en SD es mejor que en niños sin esta genopatía<sup>19</sup>. En nuestros pacientes el retraso del diagnóstico fue de 2-3 meses (reporte personal del autor).

La prevalencia de crisis febriles fue muy inferior a la población pediátrica general (0,4 vs 5%), hecho que se mencionaba como típico en estudios anteriores, pero que está siendo refutada actualmente, con trabajos que alcanzan cifras similares a la población pediátrica<sup>20</sup>.

No es posible hacer una comparación entre la prevalencia de TN encontrados en esta serie en relación a publicaciones internacionales ya que

los distintos autores realizan clasificaciones heterogéneas. En un estudio de vigilancia reciente de Estados Unidos de Norteamérica, en niños entre 3 a 17 años, Schieve describe una frecuencia de TN de 26,2% e incluye hiperactividad, ceguera, parálisis cerebral, hipoacusia y espasmos, sin incluir trastornos oculomotores<sup>21</sup>. En nuestra serie no consideramos hiperactividad u otros trastornos de conducta, ya que se consideró un trastorno propio del síndrome, pero su frecuencia (18-38%) y relevancia en la inserción escolar y social, obliga a incluirla en trabajos futuros<sup>22</sup>.

El autismo, patología neuropsiquiátrica con prevalencia de 6-7% en pacientes con SD, cifra 10 veces superior a la población general<sup>20</sup>, fue subrepresentada en nuestra muestra, al igual que los trastornos del sueño, apneas y cefaleas. El carácter retrospectivo de este estudio, no nos permite concluir sobre la veracidad de estos hallazgos, que requieren un conocimiento y una metodología específica, considerando la dificultad para obtener una anamnesis adecuada, tener niveles cognitivos y conductuales basales para verificar sobre estas, los cambios respectivos.

La asociación Alzheimer y síndrome de Down es de 15-25% pero dada la edad de nuestros pacientes no detectamos casos, los que comienzan a aparecer en la adultez (35-45 años) y que deben tenerse presente, considerando los nuevos tratamientos neuroprotectores<sup>23</sup>. La sospecha requiere la búsqueda del descenso cognitivo<sup>20,24</sup> propio de esta condición.

Las guías anticipatorias de salud en SD incluyeron preguntas sobre detección de epilepsia sólo en agosto del 2011<sup>22</sup> y creemos que es necesario incluir preguntas dirigidas hacia la detección precoz de morbilidades subdiagnosticadas como trastornos del espectro autista, accidentes vasculares cerebrales (muy frecuentes por su asociación con CC), entre otras.

Destacamos, la elevada proporción de niños prematuros (28,2%) en relación a lo esperado para la población chilena (6,8%), lo que aporta morbilidad neurológica propia de esta patología.

La muestra estudiada fue representativa de la población de niños con SD con una frecuencia de 93,1% de trisomía 21, 5,3% de translocación y 1,6% de mosaicismo. La proporción de niños con cardiopatías congénitas e hipotiroidismo fue similar a la que refieren estudios nacionales e internacionales<sup>9,25</sup>.

**Agradecimientos:** A la Dra. Teresa Aravena y Dr. Manuel Santos por facilitar el acceso a los datos.

## Referencias

- Eisermann MM, DeLaRaillere A, Dellatolas G, Tozzi E, Nabbout R, Dulac O, et al. Infantile spasms in Down syndrome-effects of delayed anticonvulsive treatment. *Epilepsy Res* 2003; 55 (1-2): 21-7.
- Hook EB, Lindsjo A. Down syndrome in live births by single year maternal age interval in a Swedish study: comparison with results from a New York State study. *Am J Hum Genet* 1978; 30 (1):19-27.
- Nazer J, Cifuentes L. Estudio epidemiológico global del Síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr* 2011; 2 (82): 105-12.
- Nazer HJ, Aguila RA, Cifuentes OL. [Increasing rates of Down syndrome among newborns in Chile from 1972 to 2005]. *Rev Med Chil* 2006; 134 (12): 1549-57.
- Kaminker P, Armando R. Down syndrome: first part: clinical and genetic approach. *Arch Argent Pediatr* 2008; 106 (3): 249-59.
- Davidson MA. Primary care for children and adolescents with Down syndrome. *Pediatr Clin North Am* 2008; 55 (5): 1099-111, xi.
- Down JL. Observations on an ethnic classification of idiots. 1866. *Ment Retard* 1995; 33 (1): 54-6.
- McGrath RJ, Stransky ML, Cooley WC, Moeschler JB. National Profile of Children with Down Syndrome: Disease Burden, Access to Care, and Family Impact. *J Pediatr* 2011 Jun 8.
- Retamales MN, Moreno AR, González SM, Cerda LJ, Lizama CM. Morbilidad y Mortalidad durante el Primer Año de Vida en Pacientes con Síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr* 2009; 80 (4): 323-31.
- Liza-Sharmini AT, Azlan ZN, Zilfalil BA. Ocular findings in Malaysian children with Down syndrome. *Singapore Med J* 2006; 47 (1): 14-9.
- Sandfeld Nielsen L, Jensen H, Skov L. Risk factors of ophthalmic disorders in children with developmental delay. *Acta Ophthalmol* 2008; 86 (8): 877-81.
- Stephen E, Dickson J, Kindley AD, Scott CC, Charleton PM. Surveillance of vision and ocular disorders in children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49(7): 513-5.
- Ljubic A, Trajkovski V, Stankovic B. Strabismus, refractive errors and nystagmus in children and young adults with Down syndrome. *Ophthalmic Genet* 2011 Jul 5.
- Romano C, Tine A, Fazio G, Rizzo R, Colognola RM, Sorge G, et al. Seizures in patients with trisomy 21. *Am J Med Genet Suppl* 1990; 7: 298-300.
- Arya R, Kabra M, Gulati S. Epilepsy in children with Down syndrome. *Epileptic Disord* 2011; 13 (1): 1-7.
- Smigielska-Kuzia J, Sobaniec W, Kulak W, Bockowski L. Clinical and EEG features of epilepsy in children and adolescents in Down syndrome. *J Child Neurol* 2009; 24 (4): 416-20.
- Cortez MA, Shen L, Wu Y, Aleem IS, Trepanier CH, Sadeghnia HR, et al. Infantile spasms and Down syndrome: a new animal model. *Pediatr Res* 2009; 65 (5): 499-503.
- van Trotsenburg AS, Heymans HS, Tijssen JG, de Vijlder JJ, Vulmsa T. Comorbidity, hospitalization, and medication use and their influence on mental and motor development of young infants with Down syndrome. *Pediatrics* 2006; 118 (4): 1633-9.
- Avila D, Devilat M. Síndrome de West: Presentación clínica y pronóstico a largo plazo. *Rev Chil Epilepsia* 2007; 8 (1): 19-25.
- Menendez M. Down syndrome, Alzheimer's disease and seizures. *Brain Dev* 2005; 27 (4): 246-52.
- Schieve LA, Boulet SL, Boyle C, Rasmussen SA, Schendel D. Health of children 3 to 17 years of age with Down syndrome in the 1997-2005 national health interview survey. *Pediatrics* 2009; 123 (2): e253-60.
- Capone G, Goyal P, Ares W, Lannigan E. Neurobehavioral disorders in children, adolescents, and young adults with Down syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006; 142C (3): 158-72.
- Dong Y, Yang N, Liu Y, Li Q, Zuo P. The neuroprotective effects of phytoestrogen alpha-zearalanol on beta-amyloid-induced toxicity in differentiated PC-12 cells. *Eur J Pharmacol* 2011 Sep 21.
- Nieuwenhuis-Mark RE. Diagnosing Alzheimer's dementia in Down syndrome: problems and possible solutions. *Res Dev Disabil* 2009; 30 (5): 827-38.
- American Academy of Pediatrics. Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2001; 107 (2): 442-9.