



## **SINDROME DE DOWN Y DEMENCIA**

### **AUTORES:**

Dr. José Luis Parajuá Pozo. Sección de Neurología. Hospital Can Misses. Ibiza  
Sara Casis Arguea. Psicóloga. Ibiza

### **INDICE**

[Introducción](#)

[Características Clínicas](#)

[Síndrome de Down y Demencia](#)

[Evaluación de la Demencia](#)

[Ultraestructura y Genética](#)

[Tratamiento](#)

[Bibliografía](#)

### **INTRODUCCION**

La trisomía 21, síndrome de Down (SD), es la autosomopatía más frecuente. Su frecuencia es de 0'6-1/1000 de todos los nacidos. (1)

En el 90-95% la trisomía 21 es libre, y en cerca del 95% de estos casos, el cromosoma extra es de origen materno. Entre los errores maternos, casi el 75% son el resultado de la no-disyunción de la primera división meiótica del oocito, y un 25% de la no-disyunción en la segunda división meiótica del oocito. La edad avanzada de la madre es un factor de riesgo conocido. (2). La probabilidad de recurrencia del mongolismo en una pareja con cariotipos normales es del 1-2%. La frecuencia aumentaría en el caso de detectarse anomalías cromosómicas (translocaciones, mosaicismo).

Los historia del SD se inicia con su descripción por el Dr. John Langdon Haydon Down, en 1866 (3). Este médico inglés, influenciado por las teorías darwinianas, estableció una teoría étnica de la enfermedad: el mongolismo sería un estado regresivo en la evolución. Es en 1959 cuando Lejeune y colaboradores comunican el hallazgo de la existencia de un cromosoma extra, que adscriben al número 21, el más pequeño de los cromosomas humanos (4).

### **CARACTERISTICAS CLINICAS**

El SD presenta unos rasgos fenotípicos tan característicos que su diagnóstico puede realizarse con facilidad en el periodo neonatal. Se han descrito hasta 300 rasgos diferentes (5). Se debe recordar que ninguno es patognomónico, se presentan en un grado variable y algunos son edad-dependientes. Unos son meros rasgos físicos, sin ninguna repercusión fisiológica, pero otros deben buscarse debido a que pueden provocar el fallecimiento si no se corrigen, como las malformaciones cardíacas o LAS digestivas. Los rasgos que aparecen en la edad adulta son las cataratas, la pérdida de audición, el hipotiroidismo y el

prolapso de la válvula mitral (6). De forma constante se asocia a retraso mental. Los coeficientes intelectuales superiores a 70 son excepcionales. La mayoría puntúan entre 35 y 50 en la prueba de Wechsler de inteligencia. No existe una correlación directa entre la expresividad fenotípica y la afectación mental. La aparición de un deterioro intelectual en la edad adulta debe obligar a descartar procesos tratables que son frecuentes en el SD como pueden ser el hipotiroidismo, el síndrome de la apnea del sueño, la depresión, o aquellos que causen privación sensitiva visual o auditiva. El hipotiroidismo ocurre en un 20-30% de las personas con SD, puede causar bradipsiquia y confusión. Los pacientes con SD presentan numerosos problemas que predisponen a desarrollar un síndrome de la apnea del sueño, como la obesidad, la hipotonía u obstrucciones mecánicas o funcionales de las vías aéreas. Como consecuencia puede aparecer trastornos conductuales y mal rendimiento en las labores diurnas debido a la somnolencia. La depresión en las personas adultas con SD mimetiza un cuadro demencial dado que puede manifestarse con pérdida de memoria, trastornos adaptativos y de relación previamente adquiridos. Las cataratas aparecen hasta en un 46% de los casos. También son frecuentes los trastornos de la audición. Se ha resaltado la dificultad en su diagnóstico, aumentada por la falta habitual de quejas específicas por parte de los afectados del SD.

### **SINDROME DE DOWN Y DEMENCIA**

La asociación de demencia y SD se conoce desde los trabajos de Jervis en 1948 (7). Aunque se encuentran hallazgos neuropatológicos similares a los de la EA en casi todos los cerebros de pacientes con SD mayores de 40 años, la constatación de deterioro neurológico en los adultos con SD es muy variable en la literatura. Se piensa que está entre un 25-30%. Las discrepancias pueden deberse a la dificultad en el diagnóstico, al existir un retraso mental previo, que implica que las pruebas habituales utilizadas para el despistaje de la demencia en personas sin SD no tengan valor. Otros autores hablan del factor temporal: si persistiera el incremento en la supervivencia, todas las personas con SD desarrollarían una demencia. En caso de no ocurrir esto deberían buscarse otros factores que incidirían en el riesgo genético conocido. En el SD se ha demostrado un descenso en la densidad sináptica de la corteza sensitivomotora entre las semanas 32 y 34 de gestación, así como una reducción de las hendiduras pre y postsinápticas (8). Existe una anomalía en el desarrollo dendrítico y una alteración en la expresión proteica (9). Estas alteraciones afectarían a la transmisión sináptica que podría ser la causante de las alteraciones cognitivas y motoras de la enfermedad. La preexistencia de estas anomalías congénitas unidas a las lesiones neuropatológicas similares a las de la EA podría facilitar la aparición de un deterioro en edades medias en las personas con SD. También se ha señalado la posible influencia del envejecimiento como facilitador. El envejecimiento ocurre a edades tempranas en el SD. A diferencia de la EA donde el envejecimiento afecta a un cuerpo que por lo demás puede ser normal, en el SD hay una afectación generalizada en todos los órganos. Estudios del cerebro con Resonancia Magnética (RM) demuestran que en el SD se encuentran frecuentemente tres marcadores de envejecimiento: atrofia, lesiones en la sustancia blanca y hipointensidad de los ganglios basales en T2. La atrofia se asocia con la existencia clara de demencia pero no con un deterioro cognitivo leve. Los estudios de flujo cerebral y de utilización regional de la glucosa se afectan a partir de los 45 años(10).

### **EVALUACION DE LA DEMENCIA**

Se reconocen cuatro factores que limitan la aplicación a los deficientes mentales los criterios que se aplican a la población general (11):

- a. Distorsión intelectual: la habilidad disminuida para el pensamiento abstracto y a menudo para comunicarse de forma clara provoca una dificultad en la obtención de los síntomas subjetivos
- b. Enmascaramiento psicosocial: La posesión de unas habilidades sociales precarias asociadas a unas vivencias pobres provoca unos cuadros sintomáticos monótonos
- c. Desintegración cognitiva: El mismo acto de la entrevista clínica puede causar un estrés emocional que desencadene una alteración psiquiátrica atípica
- d. Exageración del estado basal: Es difícil establecer el comienzo de un nuevo trastorno cuando se manifiesta a partir de déficits cognitivos o conductas anómalas previas.

Las bases diagnósticas de un deterioro intelectual han de valorar el lenguaje, el comportamiento y la memoria auditiva y visual. Al ser habitual la existencia de una afectación mental variable es importante conocer el punto de partida intelectual. Se debe conocer el ambiente que rodea al paciente con SD, pues

puede actuar tanto como factor potenciador como enmascarador. En muchos casos deberá recurrirse a los familiares o a los cuidadores, que podrán indicar la aparición de trastornos conductuales o la pérdida de habilidades previamente adquiridas y ejercitadas. La memoria solo es posible valorarla en aquellos casos con una afectación leve. Los cambios en el comportamiento son los más frecuentes y llamativos, pueden adoptar la forma de apatía, irritabilidad o labilidad emocional. El deterioro en el lenguaje o un trastorno de la marcha suelen aparecer en las fases iniciales del deterioro. La precisión de incrementar la asistencia habitual en las labores de la vida diaria (comer, vestirse) serán las claves en los pacientes con grave afectación. La edad media de inicio de la demencia se ha señalado en los 51 años. La prevalencia se incrementa con la edad (12). La aparición de epilepsia a partir de los 40 años suele correlacionarse con signos de demencia (13). Las crisis suelen ser generalizadas tonico-clónicas y mioclonias. Las crisis generalizadas, lo que no ocurre con las mioclonias, suelen responder bien a la medicación anticomicial, habitualmente con marcados efectos sedantes incluso con niveles dentro del rango terapéutico. Este mismo tipo de crisis, pero con menor frecuencia, se ven en la EA (14).

Se ha sugerido que el subgrupo de pacientes con EA y mioclonias tienen un comienzo más precoz de la enfermedad. La existencia de mioclonias ha cobrado interés tras la localización en el brazo largo del cromosoma 21 del gen de la epilepsia mioclónica progresiva tipo Unverricht-Lundborg. Al igual que ocurre en la EA, un grupo similar de pacientes con SD y demencia presentan signos parkinsonianos del tipo acinético-rígido en la exploración.

La valoración de las funciones basadas en el lenguaje y en la audición requieren un importante grado de cooperación y capacitación para realizar las tareas, que suelen estar ausentes en las personas con SD.

Existe una buena revisión de todos los estudios neuropsicológicos que han intentado aproximarse al problema del deterioro intelectual en el SD (15). Los estudios que han utilizado escalas conductuales indican un inicio del deterioro más tardío que el que se obtiene de trabajos que estudian el funcionamiento neuropsicológico directamente. De los trabajos realizados se deduce que la aplicación de las pruebas habituales en la población normal pueden no ser apropiadas en las personas con SD, dado que suelen provocar el efecto "suelo".

## **ULTRAESTRUCTURA Y GENÉTICA**

Desde el punto de vista estructural, el cerebro es de bajo peso y la atrofia es de distribución global, con predominio en los lóbulos frontal y temporal. Neuropatológicamente, se conoce la cronología de la aparición de los cambios en los cerebros de los SD. Tan pronto como la segunda o tercera décadas es posible detectar la presencia de la proteína amiloide beta/A4. Una década después aparecen las placas neuríticas y ovillos neurofibrilares. La distribución de estas lesiones y su neuroquímica es similar a la descrita en la EA. La existencia de algunas diferencias morfológicas en las placas neuríticas podría deberse al curso más prolongado de la demencia en el SD que en la EA. La proteína amiloide beta/A4 contenida en el núcleo de las placas es similar en ambas entidades. El hecho de que las placas sean más grandes en el SD que en la EA podría indicar un aumento en la producción de la proteína amiloide beta (16). Esta proteína procede de un precursor que es la proteína precursora del amiloide (PPA). El gen de la PPA se encuentra en el cromosoma 21, de ahí su interés en el SD. Este gen se ha descrito únicamente en unas 20 familias con EA de comienzo temprano. Se han identificado 6 mutaciones, todas ellas conllevan una penetrancia total. El alelo APOE4 provoca una anticipación en la edad de aparición de la enfermedad y aumenta el contenido en amiloide (17). Las placas seniles son inmunorreactivas para el APOE en el SD a partir de los 25 años. Se considera que esta temprana detección conlleva una implicación patogénica. Se ha implicado a los astrocitos en la formación de las placas seniles, ya que ellos producen la APOE (18). De todas las maneras se sabe que la relación con el gen de la PPA no es un factor decisivo, ya que se encuentra en una zona del cromosoma que no es básica para que se produzca el SD. Otras sustancias diferentes a los neurotransmisores y cuyos niveles están alterados en ambas entidades son las poliaminas, las cuales participan tanto en el desarrollo cerebral como en situaciones degenerativas (19).

## **TRATAMIENTO**

En la actualidad, el tratamiento es sintomático. El médico que trata pacientes con SD debe de hacer controles periódicos que evalúen las anomalías que son edad-dependientes y aquellas como las apneas del sueño o el hipotiroidismo que pueden aparecer en cualquier momento. Se debe recordar la alta sensibilidad a los fármacos anticomiciales clásicos, que pueden ocasionar una sedación excesiva a dosis

terapéuticas. Por último, queda por establecer si la utilidad de las terapias recientemente aprobadas en el tratamiento cognitivo de la EA, puede ser aplicada en el SD.

-

## BIBLIOGRAFIA

1. Hamerton JL, Cannings N, Ray M, Smith S. A cytogenetic survey of 14069 newborn infants, 1: incidence of chromosome abnormalities. *Clin Genet* 1975;8:223-243
2. Penrose LS. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J Genet* 1933;27:219-224
3. Down JL. Observation on an ethnic classification of idiots. *London Hospital. Clinical Lectures and Reports* 1866;3:259-262
4. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Etudes des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. *Comptes Rendues Hebdomadaires des Seances de L'Academie des Sciences. Paris.* 1959;248:602-603
5. Coleman M. Down's syndrome. *Pediat Annals* 1978;7:90-103
6. Pueschel SM. Clinical aspects of Down syndrome from infancy to adulthood. *Am J Med Gen* 1990; suppl 7:52-56
7. Jervis GA. Early senile dementia in mongoloid idiocy. *Am J Psychiatry* 1948;105:102-106
8. Becker L et al. Growth and development of the brain in Down Syndrome. " The morphogenesis of Down Syndrome". Wiley-Coss eds. 1991. Pp 133-152
9. Takashima S, Lida K, Mito T, Arima M. Dendritic and histochemical development and ageing in patients with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res* 1994;38:265-273
10. Schapiro MB, Haxby JV, Grady CL, Duara R, Schlageter NL, White B, et al. Decline in cerebral glucose utilization and cognitive function with ageing in Down's syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiat* 1987; 50:766-774
11. Holland AJ, Karlinsky H, Berg JM. Alzheimer disease in persons with Down syndrome: diagnostic and management considerations. En *Alzheimer disease, Down syndrome and their relationship.* Oxford Medical Publications. Edited by JM Berg, H karlinsky and AJ Holland.1993:101
12. Evenhuis HM. The natural history of dementia in Down's syndrome. *Arch Neurol* 1990;47:263-267
13. Lai F, Williams RS. A prospective study of Alzheimer disease in Down syndrome. *Arch Neurol* 1989; 46:849-853
14. Hauser WA, Morris ML, Heston LL, Anderson VE. Seizures and myoclonus in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1986; 36:1226-1230
15. Crayton L, Oliver C. Assesment of cognitive functioning in persons with Down syndrome who develop Alzheimer disease. En *Alzheimer disease, Down syndrome and their relationship.* Oxford Medical Publications. Edited by JM Berg, H karlinsky and AJ Holland.1993:135-153
16. Hyman BT, West HL, Rebeck GW, Buldyrev SV, Mantegna RN, Ukleja M, Havlin S, Stanley HE. Quantitative analysis of senile plaques in Alzheimer disease: observation of log-normal size distribution and molecular epidemiology of differences associated with apolipoprotein E genotype and trisomy 21 (Down syndrome). *Proc Natl Acad Sci* 1995; 92:3586-3590
17. Tanzi RE, Kovacs DM, Kim TW, Moir RD, Guenette SY, Wasco W. The gene defects responsible for familial Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis* 1996; 3:159-168
18. Arai Y, Mizuguchi M, Ikeda K, Takashima S. Developmental changes of apolipoprotein E immunoreactivity in Down syndrome brains. *Dev Brain Res* 1995; 87:228-233
19. Seidi R, Beninati S, Cairns N, Singewald N, Risser D, Bavan H, Nemethova M, Lubec G. Polyamines in frontal cortex of patients with Down syndrome and Alzheimer disease. *Neuroscience Lett* 1996; 206:193-195