



Síndrome de Down: Análisis de prevalencia de patologías del SNC en una cohorte de estudios de RM cerebral

Sara Barranco Acosta¹, María del Carmen Pérez
García¹, José Pablo Martínez Barbero¹

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves,
Granada.



Objetivo:

El síndrome de Down (SD) o trisomía 21 es la principal causa genética de discapacidad intelectual a nivel mundial, alcanzando una incidencia aproximada de 1/1000 recién nacidos vivos con un riesgo que aumenta conforme lo hace la edad materna.

Además de un retraso en el desarrollo intelectual, fenotípicamente este síndrome muestra unos rasgos muy característicos, entre otros: microcefalia, braquicefalia, aplanamiento del hueso occipital, cuello corto, facies aplanada, manos pequeñas, hipotonía e hiperlaxitud ligamentosa.

Quizá menos conocidas, pero también comunes, son las anomalías neurológicas asociadas. Las alteraciones estructurales que se observan con más frecuencia incluyen: disminución en el volumen cerebral y número y profundidad de surcos corticales cerebrales, heterotopias neuronales y reducción en el número de determinadas poblaciones neuronales, como las células granulares del córtex cerebral. Además se pueden observar anomalías en la estructura de las células, principalmente las dendritas en el hipocampo, cerebelo y corteza cerebral; así como anomalías funcionales en los sistemas enzimáticos de neurotransmisión en estructuras tanto periféricas como centrales.

De forma más tardía, el cerebro de las personas con SD de más de 40 años presenta estigmas neuropatológicos y neuroquímicos típicos de la enfermedad de Alzheimer. Por último, entre otras muchas alteraciones neurológicas, también pueden aparecer crisis epilépticas y enfermedades vasculares como el síndrome de Moyamoya.

El objetivo de este estudio es establecer la incidencia de patología del Sistema Nervioso Central (SNC) en una cohorte de pacientes voluntarios diagnosticados con Síndrome de Down.



Material y método:

Con el propósito de analizar y sistematizar los rasgos distintivos y las anomalías del SNC presentes en pacientes con SD, hemos estudiado una cohorte de 65 voluntarios con esta alteración genética (42 hombres y 23 mujeres), a los que se les realizó una RM en una unidad de 3T entre Febrero y Junio de 2015. Un grupo certificado de neuroradiólogos (EDiNR) evaluó los hallazgos de imagen.

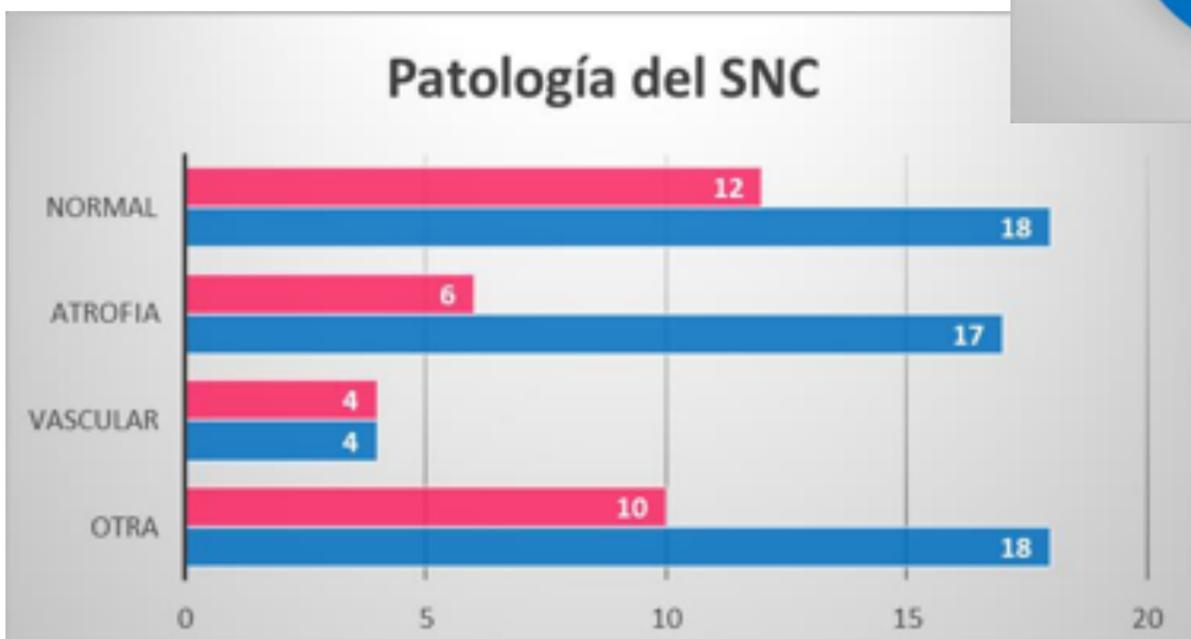
El protocolo de RM utilizado incluía:

- T1-SPGR 3D
- T2-TSE
- DWI-DTI



Resultados:

Se incluyeron 65 individuos en el estudio: 42 hombres (65%) y 23 mujeres (35%) con una edad media de 28 años.

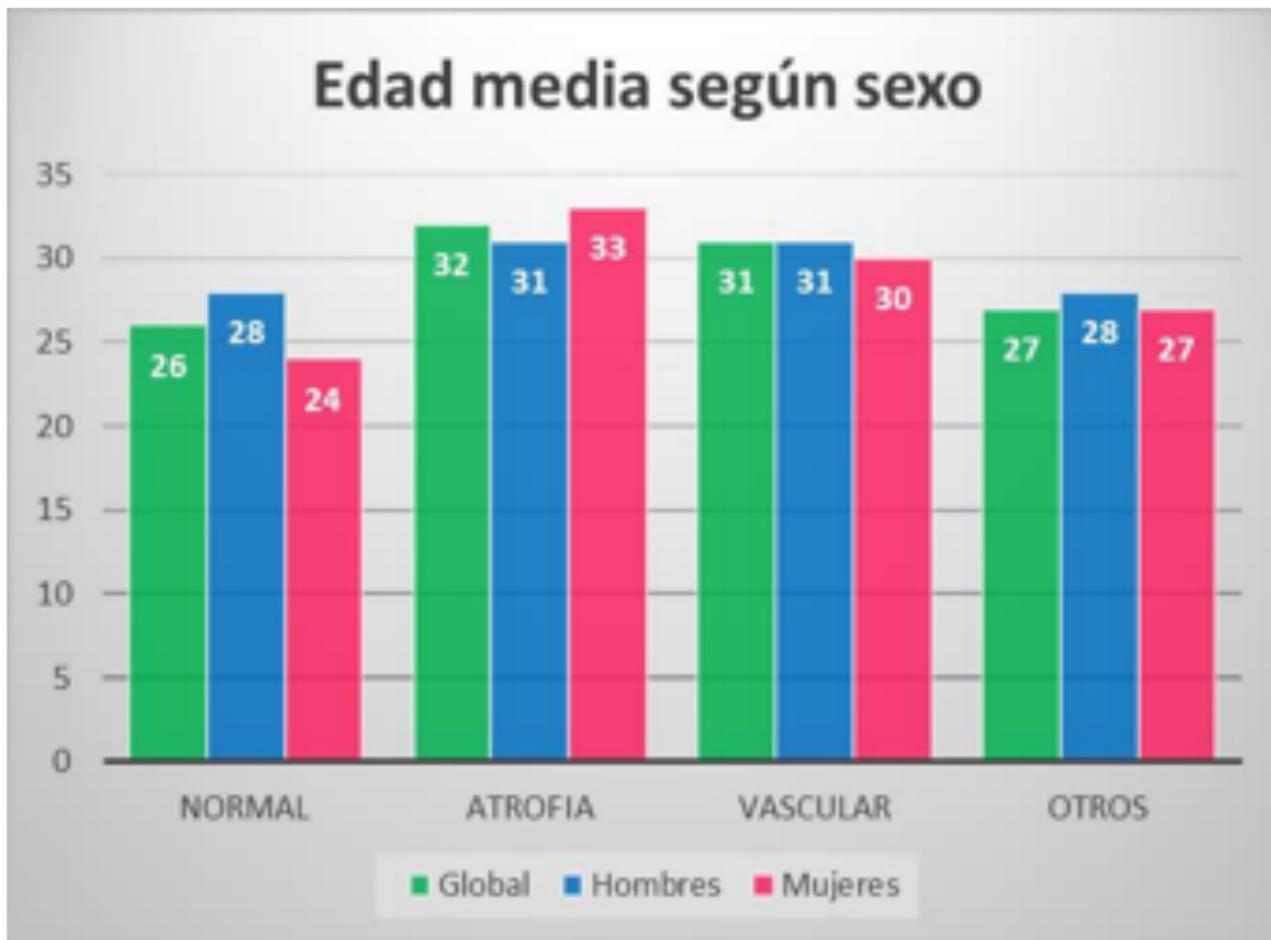


Según los datos obtenidos en nuestra cohorte, en 30 casos no se encontramos hallazgos patológicos asociados (46,1%), de los cuales 18 correspondían a hombres y 12 a mujeres, con una edad media de 26 años.

Patología	Total	Normal	Atrofia	Vascular	Otra
Número (%)	65	30 (46,2%)	23 (35,4%)	8 (12,3%)	28 (43,1%)
Sexo					
- Hombre	42 (65%)	18 (27,7%)	17 (26,2%)	4 (6,2%)	18 (27,7%)
- Mujer	23 (35%)	12 (18,5%)	6 (9,2%)	4 (6,2%)	10 (15,4%)
Edad media (años)	28	26	32	31	27



Resultados:



Entre los pacientes con hallazgos anormales, la atrofia (GCA>2) estaba presente en 23 pacientes (17 hombres y 6 mujeres) con una edad media global de 32 años. En 16 casos (24,6%) era de predominio en vermis, con una edad media de 31 años, seguida de la atrofia hipocampal (MTA≥2) y la atrofia de la sustancia blanca profunda, con 3 casos cada una. La atrofia protuberancial se describió en un caso.

Atrofia	Total	Vermis	Sustancia blanca profunda	Hipocampo	Protuberancia
Número (%)	23 (35,4%)	16 (24,6%)	3 (4,6%)	3 (4,6%)	1 (1,6%)
Sexo					
- Hombre	17 (26,1%)	12 (18,5%)	2 (3,1%)	2 (3,1%)	1 (1,6%)
- Mujer	6 (9,2%)	4 (6,1%)	1 (1,6%)	1 (1,6%)	
Edad media (años)	32	31	33	37	26



Resultados:

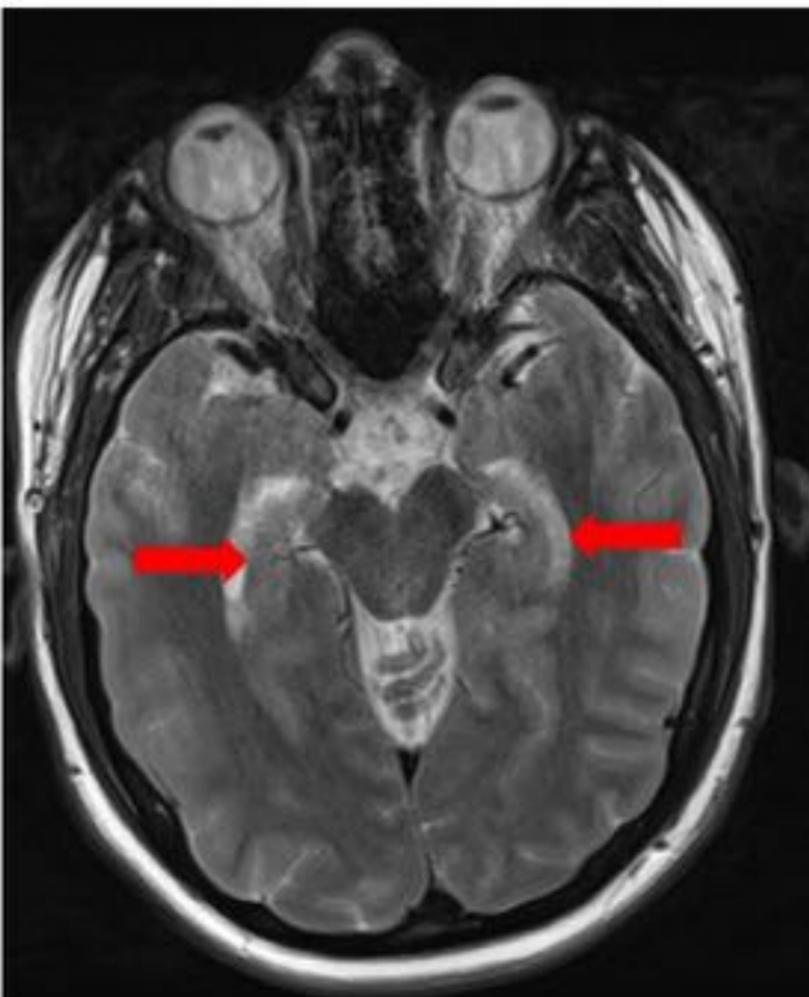
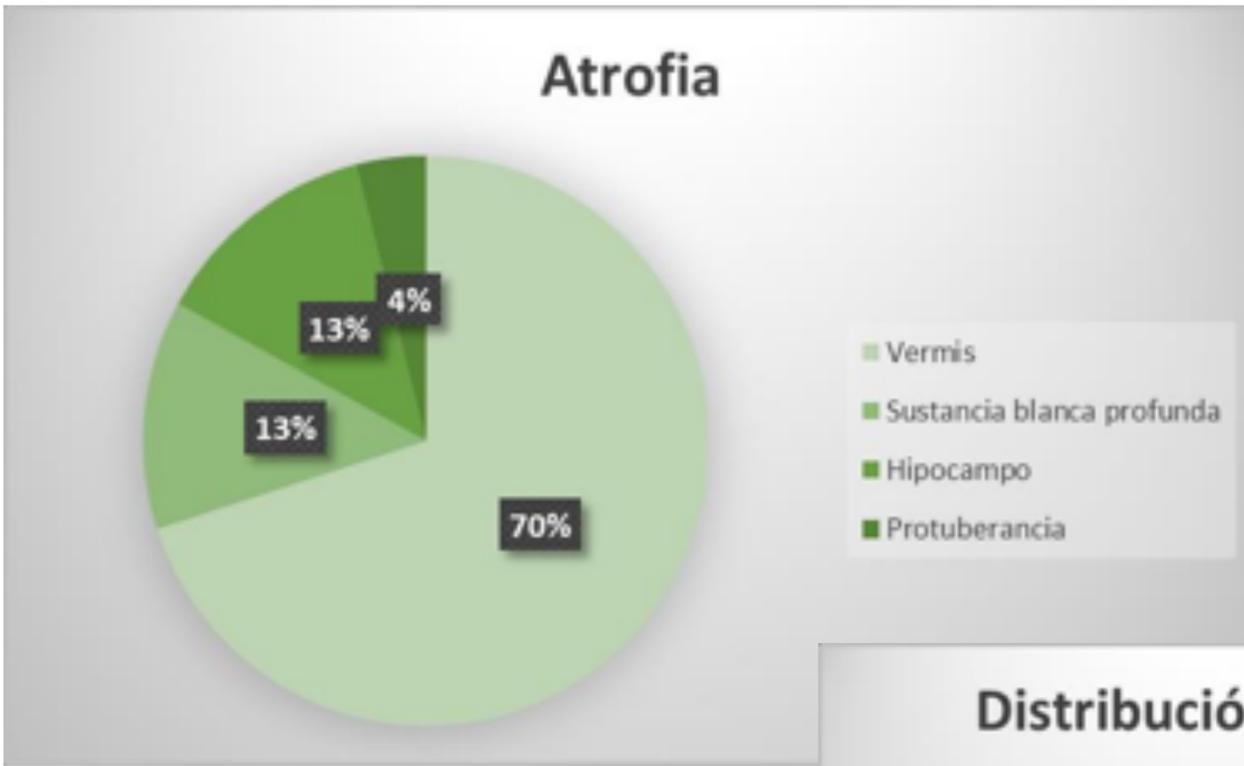


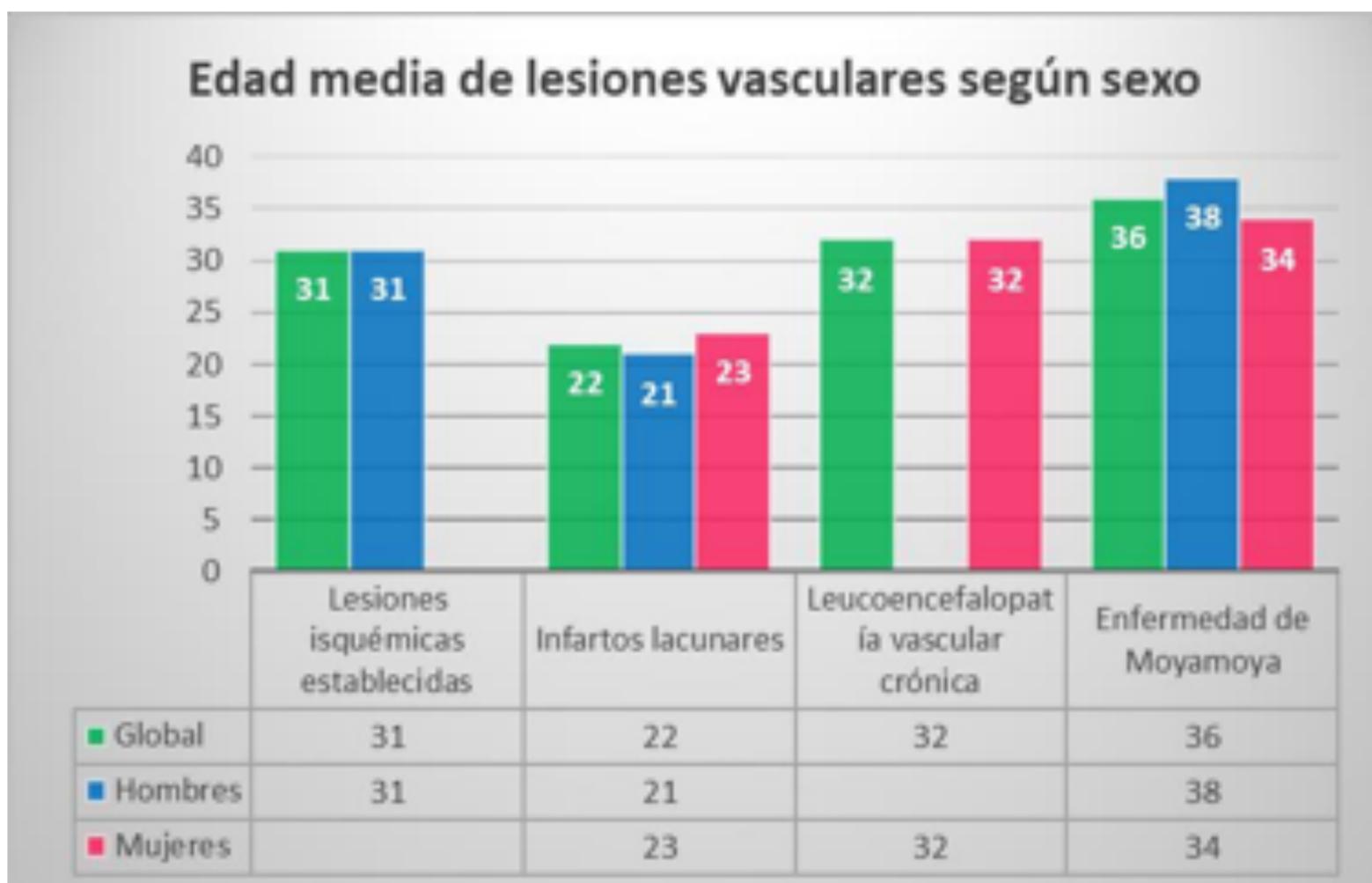
Imagen 1. Atrofia hipocampal bilateral severa (MTA 3)



Resultados:

Las lesiones vasculares estaban presentes en 8 pacientes (12,3%), sin diferencias significativas entre sexos y con una edad media global de 31 años.

Lesiones vasculares	Total	Lesiones isquémicas establecidas	Infartos lacunares	Leucoencefalopatía vascular crónica	Enfermedad de Moyamoya
Número (%)	8 (12,3%)	2 (3,1%)	2 (3,1%)	2 (3,1%)	2 (3,1%)
Sexo					
- Hombre	4 (6,2%)	2 (3,1%)	1 (1,6%)		1 (1,6%)
- Mujer	4 (6,2%)		1 (1,6%)	2 (3%)	1 (1,6%)
Edad media (años)	31	31	22	32	36





Resultados:

De este subgrupo, 2 casos (3,1%) correspondían a lesiones isquémicas establecidas, 2 casos a infartos lacunares, 2 casos a leucoencefalopatía vascular crónica, y, finalmente, 2 pacientes presentaban la enfermedad de Moyamoya.

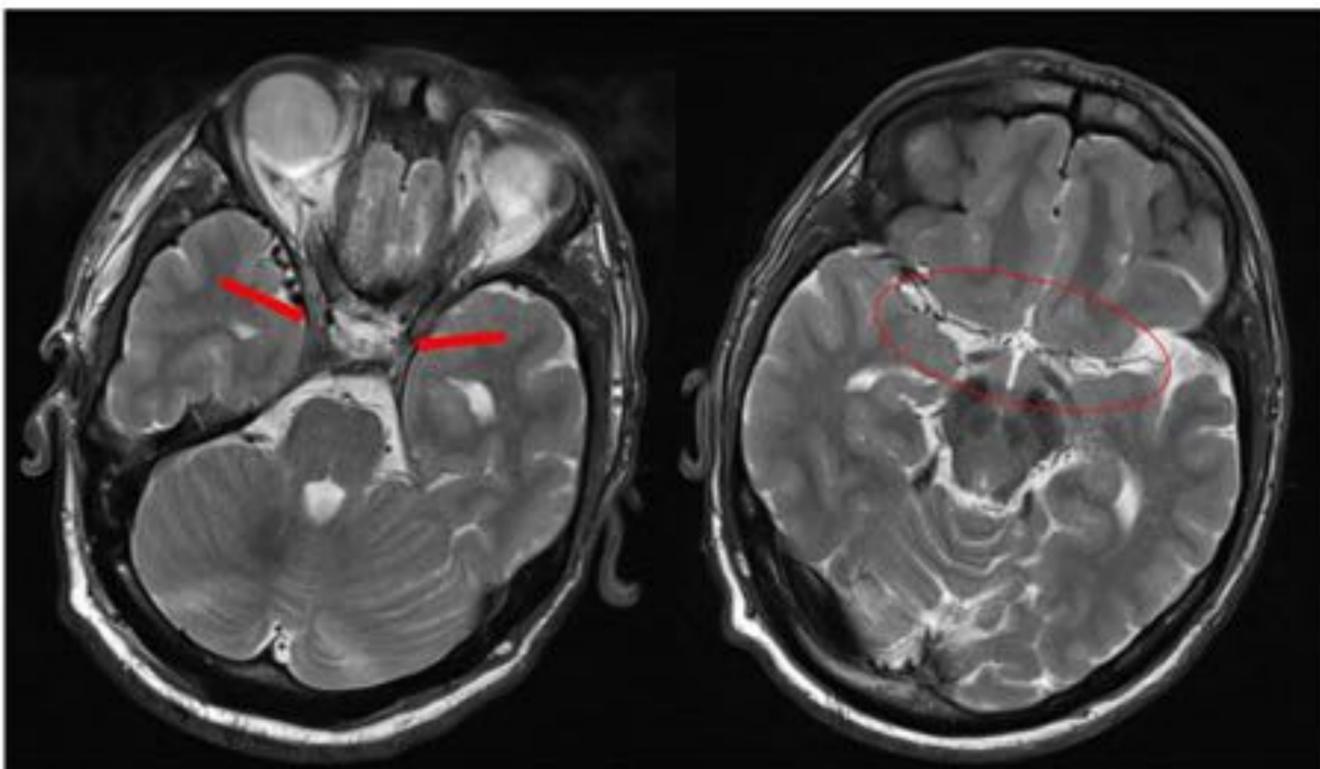
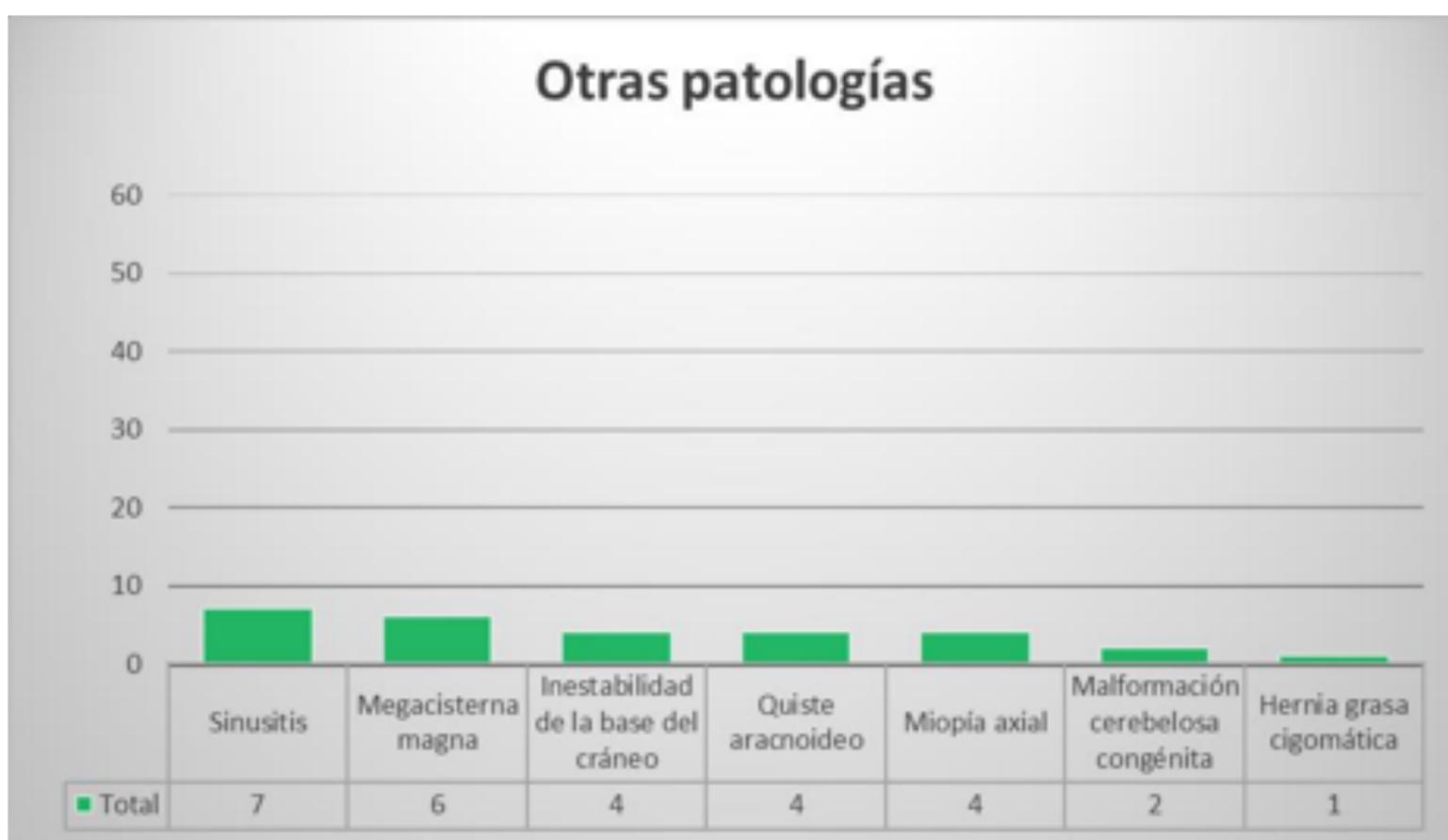


Imagen 2. Enfermedad de Moyamoya. Ausencia de ambas arterias carótidas internas (flechas) y vasos colaterales en cisura de Silvio (círculo)



Resultados:

Además de la atrofia y las lesiones vasculares, también se encontraron otras patologías.



Otras patologías	Total	Sinusitis	Megacisterna magna	Inestabilidad de la base del cráneo	Quiste aracnoideo	Miopía axial	Malformación congénita del cerebelo	Hernia grasa cigomática
Número (%)	28 (43%)	7 (11%)	6 (9,2%)	4 (6,2%)	4 (6,2%)	4 (6,2%)	2 (3,1%)	1 (1,6%)
Sexo								
- Hombre	18 (64,3%)	5 (7,7%)		2 (3,1%)	2 (3,1%)	3 (4,6%)		1 (1,6%)
- Mujer	10 (35,7%)	2 (3,1%)	6 (9,2%)	2 (3,1%)	2 (3,1%)	1 (1,6%)	2 (3,1%)	
Edad media (años)	27	28	28	27	26	30	22	27



Resultados:

En 7 pacientes (11%) se encontraron signos de sinusitis. 6 casos (9,2%) presentaban megacisterna magna, predominante en hombres con una edad media de 28 años. 4 pacientes (6,2%) mostraron anomalías relacionadas con inestabilidad de la base del cráneo, quistes aracnoideos y/o miopía axial, sin diferencias significativas entre sexos, con una edad media de 27, 26 y 30 años respectivamente.

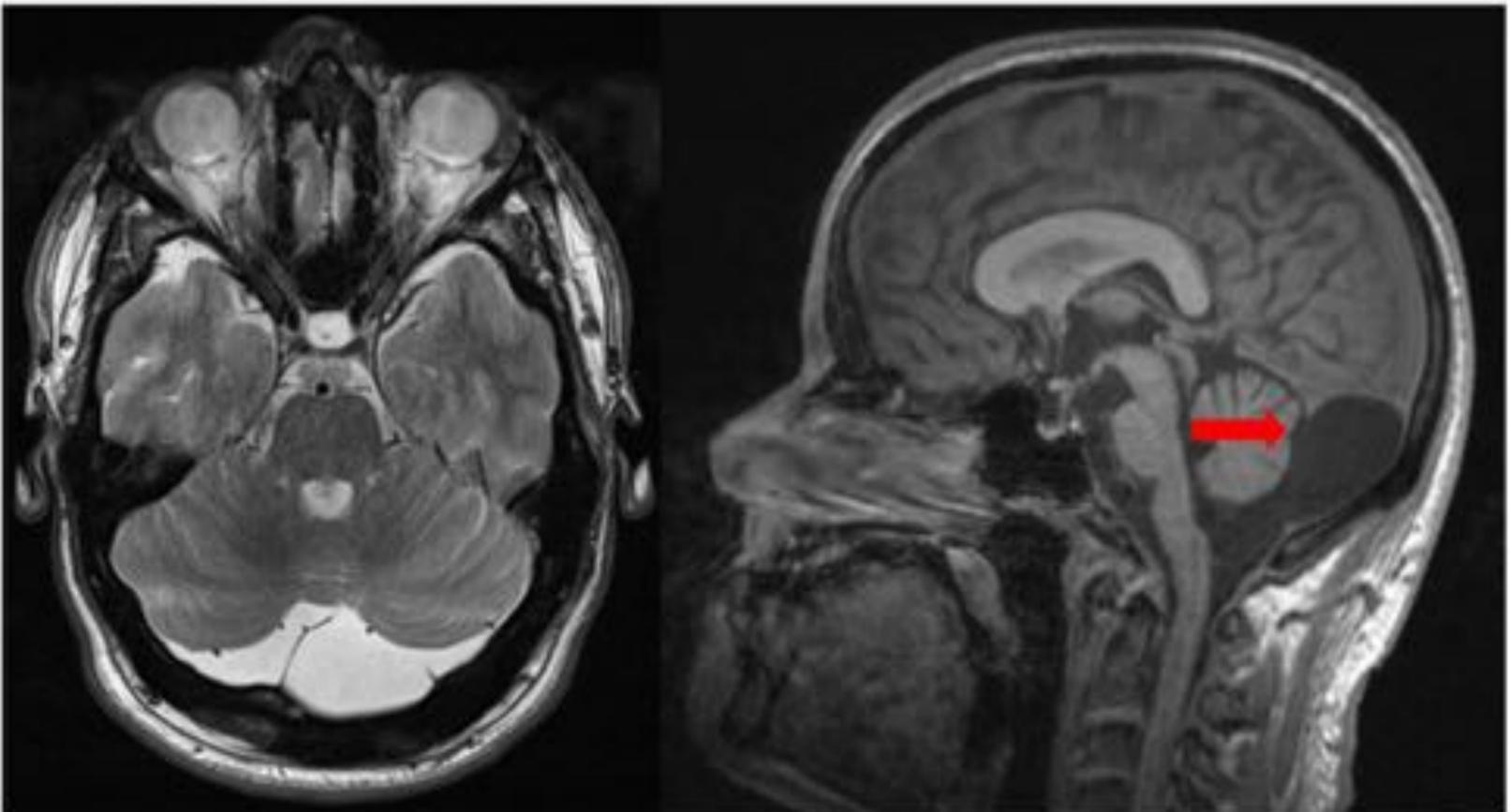


Imagen 3. Lesión quística en fosa posterior compatible con megacisterna magna



Resultados:

Finalmente, como patología del SNC menos frecuente, se encontraron 2 casos (3%) de malformaciones congénitas del cerebelo: disgenesia cerebelosa en una mujer de 20 años y malformación de Dandy-Walker en una mujer de 23 años. También queremos destacar en nuestro estudio 1 caso de hernia grasa cigomática en un hombre de 27 años.

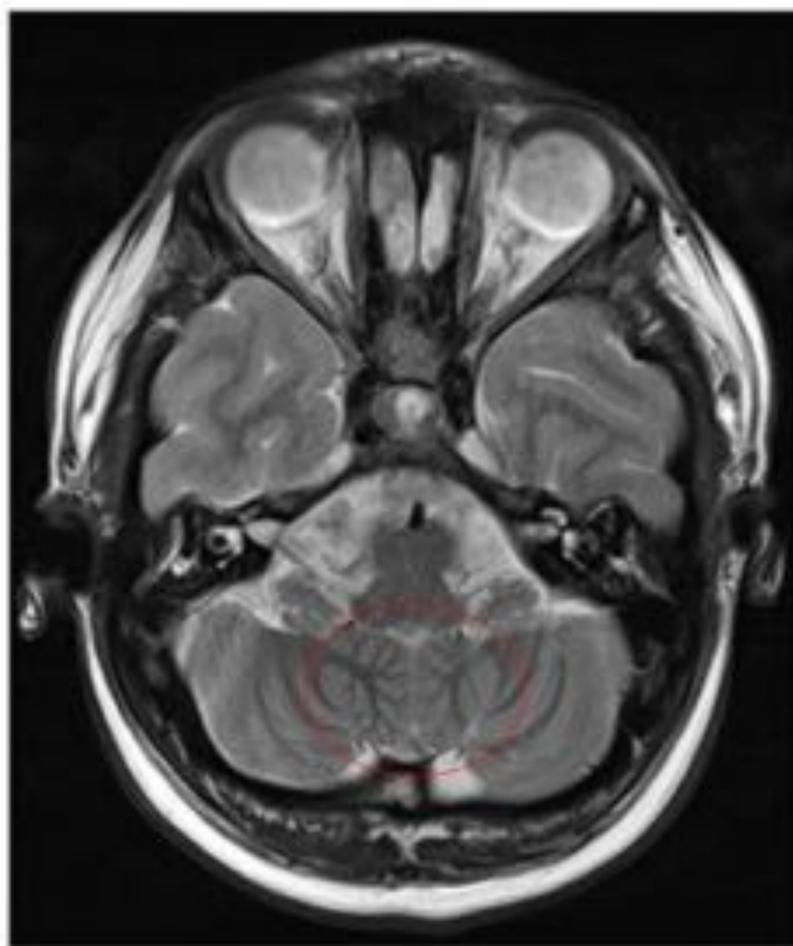


Imagen 4. Anomalía estructural cerebelosa compatible con disgenesia cerebelosa



Resultados:

Discusión

Tal y como se ilustra en este estudio, la población con Síndrome de Down es más propensa que la población general a sufrir determinadas enfermedades que afectan a todos los órganos y sistemas, incluido el SNC. En este último caso, las pruebas de imagen nos mostrarán diferentes hallazgos, como se detalla a continuación:

Sistema	Hallazgos de imagen principales
Cabeza y cuello	<ul style="list-style-type: none"> Reducción del tamaño/microcefalia Braquicefalia sin craneosinostosis Platibasia Macroglosia Canal auditivo externo estenótico Anomalías en la cadena osicular Hipoplasia/aplasia del islote óseo del canal semicircular lateral Dehiscencia del canal semicircular Estenosis del canal del nervio coclear Estenosis del conducto auditivo interno
Cerebro	<ul style="list-style-type: none"> Reducción del volumen cerebral total Atrofia cerebral progresiva Calcificaciones de ganglios basales Malformaciones del cuerpo calloso Infarto o hemorragia (complicaciones del Síndrome de Moyamoya)
Columna	<ul style="list-style-type: none"> Inestabilidad craneocervical Aplanamiento de la superficie de los cóndilos occipitales Arcos posteriores o anteriores de C1 bífidos Asimilación atlo-axoidea Os Odontoideum congénito Pelvis de "Mickey Mouse"
Vascular	<ul style="list-style-type: none"> Síndrome de Moyamoya Arteria subclavia aberrante



Resultados:

En nuestra cohorte, un 46% de los casos no presentaba anomalías del SNC. Esto implica que un alto porcentaje de pacientes sí mostrará hallazgos y malformaciones características que tendrán que ser cuidadosamente evaluados mediante los estudios de neuroimagen.

Una de las anomalías cerebrales que más destaca en esta población es un volumen cerebral disminuido comparado con individuos normales de su misma edad, con una diferencia aproximada del 20%. Si bien estos cambios no se limitan al cerebro, siendo también llamativos en el tronco de encéfalo (sobre todo protuberancia), el hipocampo y los lóbulos frontales.

También es frecuente en este síndrome la hipoplasia cerebelosa y vermiana, aun con un volumen conservado de las estructuras de la sustancia gris profunda.

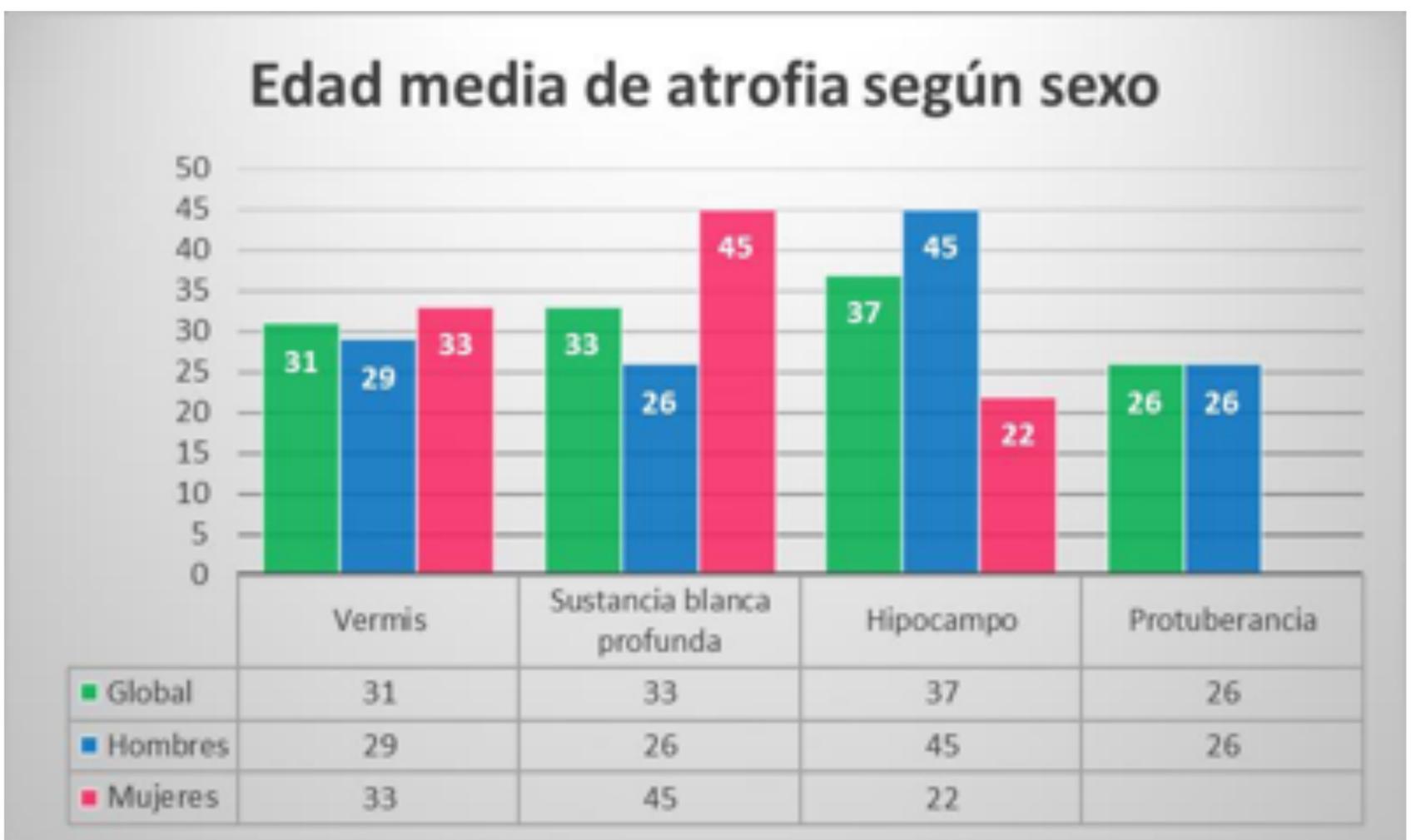
En nuestra cohorte encontramos 2 casos de malformaciones congénitas en el cerebelo (3%), siendo una de ellas una disgenesia cerebelosa. Esta asociación es más frecuente en el SD que en la población general. En contraste, la malformación de Dandy-Walker es menos frecuente.



Resultados:

Como ya se ha mencionado, la atrofia cerebral en pacientes con SD es especialmente importante, puesto que estos sujetos experimentan un envejecimiento cerebral prematuro, con una pérdida de volumen acelerada. En consonancia con esto, nuestro estudio muestra la presencia de atrofia cerebral en el 35% de los casos, con una edad media de 32 años.

La atrofia afecta a vermis (70%), hipocampo (13%), sustancia blanca profunda (13%) y protuberancia (4%).





Resultados:

La incidencia de discapacidad cognitiva en relación a la edad y la demencia es mayor, y más precoz, en pacientes con SD comparada con la población general. La prevalencia de demencia puede ser superior al 50% a los 60 años. En las personas con SD por encima de los 40 años, la demencia muestra un patrón similar a la enfermedad de Alzheimer, con una disminución en la memoria y déficits en el habla; además de cambios clínicos, estructurales y neuropatológicos característicos de la enfermedad de Alzheimer, también visibles en RM.

Además de la alteración cognitiva, en el SD se puede desarrollar una rara entidad clínico-radiológica, descrita y conocida como epilepsia mioclónica de inicio tardío en el Síndrome de Down, que se caracteriza por crisis mioclónicas y tónico-clónicas generalizadas que aparecen en pacientes adultos, y se cree que son el resultado de una combinación de las alteraciones típicas del SD con los cambios estructurales asociados a la enfermedad de Alzheimer. Tampoco son raros otros tipos de epilepsia en estos sujetos.



Resultados:

En cuanto a las enfermedades vasculares, las lesiones vasculares estaban presentes en 8 pacientes (12,3%), sin existir diferencias significativas entre sexo, y con una edad media global de 31 años. Entre ellas destacamos lesiones isquémicas establecidas, infartos lacunares, leucoencefalopatía vascular crónica y enfermedad de Moyamoya.

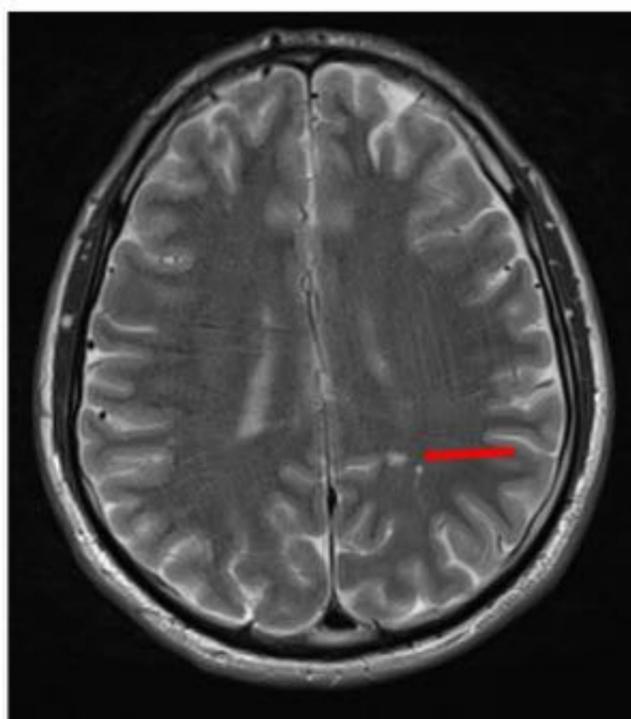


Imagen 5. Infarto lacunar en corona radiata izquierda

El síndrome de Moyamoya es una arteriopatía rara caracterizada por una estenosis progresiva que afecta al segmento distal de las arterias carótidas internas intracraneales, así como a la arteria cerebral media y anterior en sus segmentos proximales. En respuesta a la disminución del flujo sanguíneo cerebral, se desarrolla una red de vasos colaterales. Esta entidad se encontró en 2 sujetos.



Resultados:

La asociación entre malformaciones del cuerpo calloso y el SD se ha recogido en algunos casos en la literatura, implicando habitualmente agenesia parcial de los segmentos posteriores de dicha estructura.

En nuestro grupo encontramos 4 casos (6,2%) con anomalías de la base del cráneo.

La prevalencia de inestabilidad craneocervical en pacientes con SD se sitúa entre el 8 y el 63%, siendo en la mayoría de casos asintomática. Suele deberse a malformaciones en los huesos de la unión craneovertebral, con inestabilidad congénita occipito-cervical al no desarrollar de forma normal las superficies curvas de los cóndilos occipitales y las superficies articulares superiores de C1, que se aplanan. A este problema se añade además la fragilidad ligamentaria.

La inestabilidad de la articulación atlo-axoidea aparece en un 10-30% de estos pacientes.

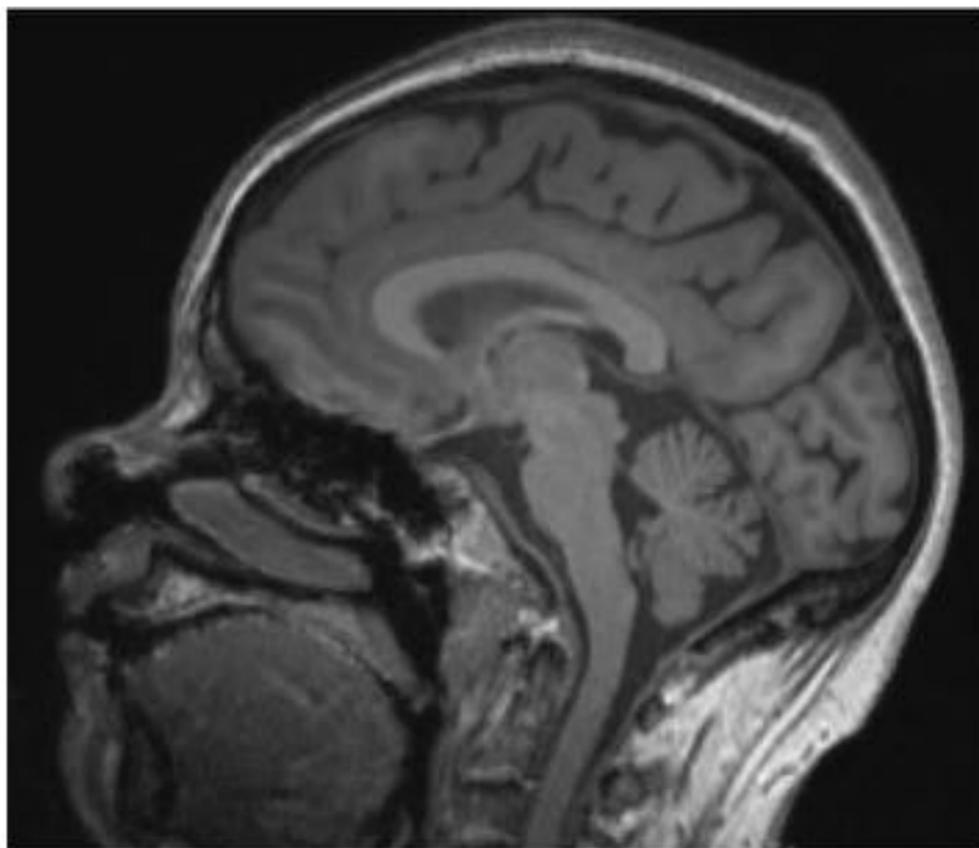


Imagen 6. Platibasia



Conclusiones:

Por todo esto, de acuerdo a los datos observados en nuestra cohorte, podemos concluir que en pacientes con Síndrome de Down existe una alta prevalencia de patología del SNC comparada con la de la población general y a una edad más temprana.

Destacan como alteraciones más frecuentes la atrofia y las lesiones vasculares.



Referencias:

1. Rodrigues M et al. Neuroimaging assessment in Down syndrome: a pictorial review. Insights into Imaging 2019.
2. Martínez-Barbero JP. Bilateral fat herniation of the lateral orbital wall in a patient with Down Syndrome. New Front Ophthalmol 2017.
3. Radhakrishnan R, Towbin AJ. Imaging findings in Down syndrome. Pediatr Radiol 2014.
4. Stoll C, et al. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. Eur J Med Genet 2015.
5. Anderson JS, et al. Abnormal brain synchrony in Down syndrome. NeuroImage Clin 2013.
6. Head E, et al. Cerebrovascular pathology in Down syndrome and Alzheimer disease. Acta Neuropathologica Communications 2017.
7. Barca D, et al. Intellectual Disability and Epilepsy in Down Syndrome. MAEDICA – a Journal of Clinical Medicine 2014.