

Enfermedad de Alzheimer (EA) y síndrome de Down (SD)

Jose E. Arriola Infante

Unidad Alzheimer-Down- Unidad de Memoria

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

jarriola@santpau.cat

FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



Índice

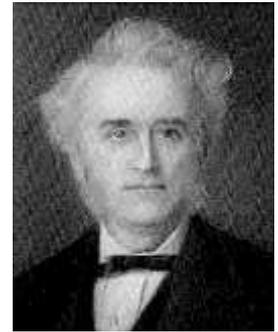
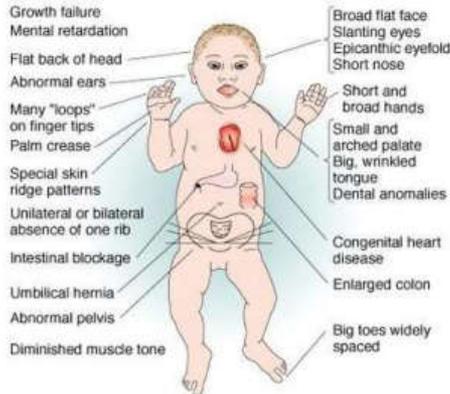
1. Necesidades médicas de personas con SD.
2. SD y enfermedad de Alzheimer. Peculiaridades.
3. Plan de salud de la Unidad Alzheimer-Down.
4. Investigación en SD. Cohorte DABNI.

Índice

1. Necesidades médicas de personas con SD.
2. SD y enfermedad de Alzheimer. Peculiaridades.
3. Plan de salud de la Unidad Alzheimer-Down.
4. Investigación en SD. Cohorte DABNI.

El síndrome de Down

- Identificado y descrito por el médico inglés **John Langdon Down** en 1866. Publicación: "Observations on an ethnic classification of idiots"



- 1957: El Dr. **Jérôme Lejeune** descubre la etiología genética del síndrome y describe la triplicación del cromosoma 21 en esta población.



FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



Las personas con síndrome de Down presentan un envejecimiento prematuro

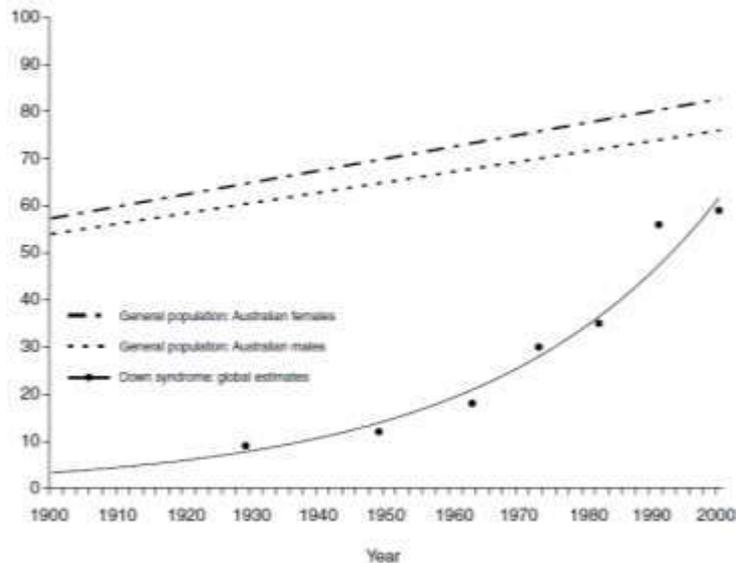


FCSD...

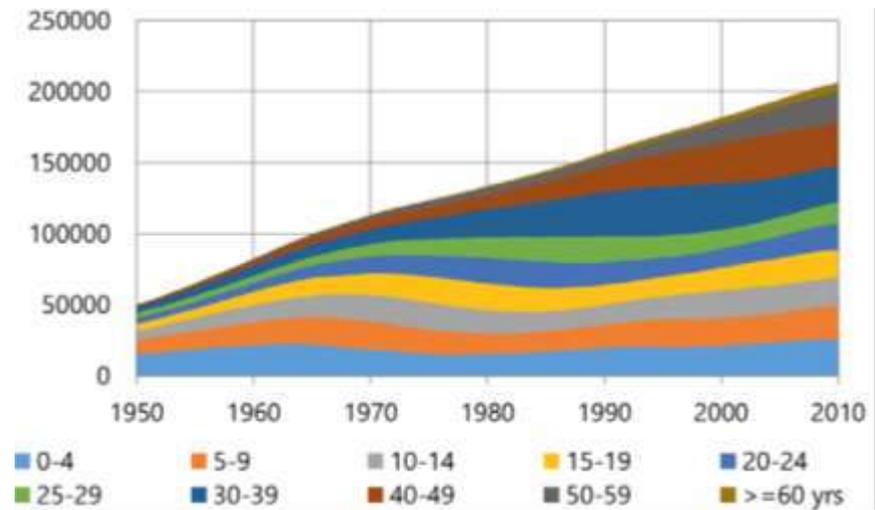
Fundació Catalana Síndrome de Down



La esperanza de vida en los pacientes con SD ha aumentado en las últimas décadas



Bittles, Glasson et al. 2004



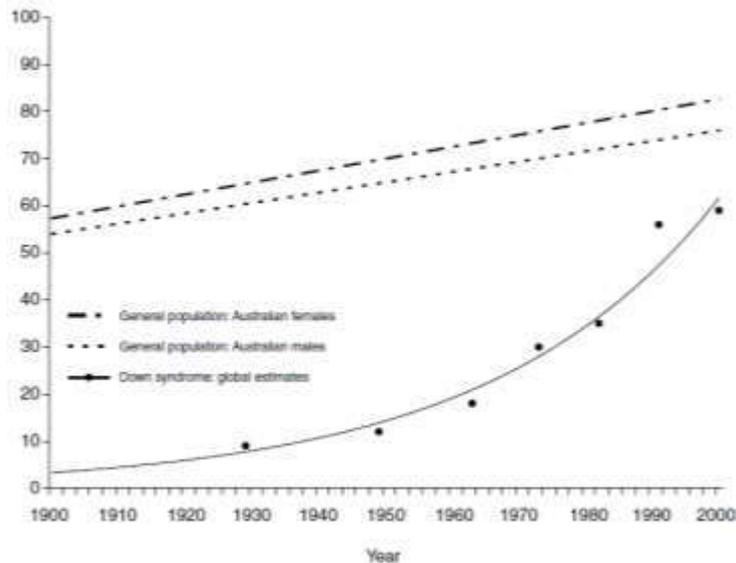
de Graaf et al. Am J Med Genet. 2017

FCSD...

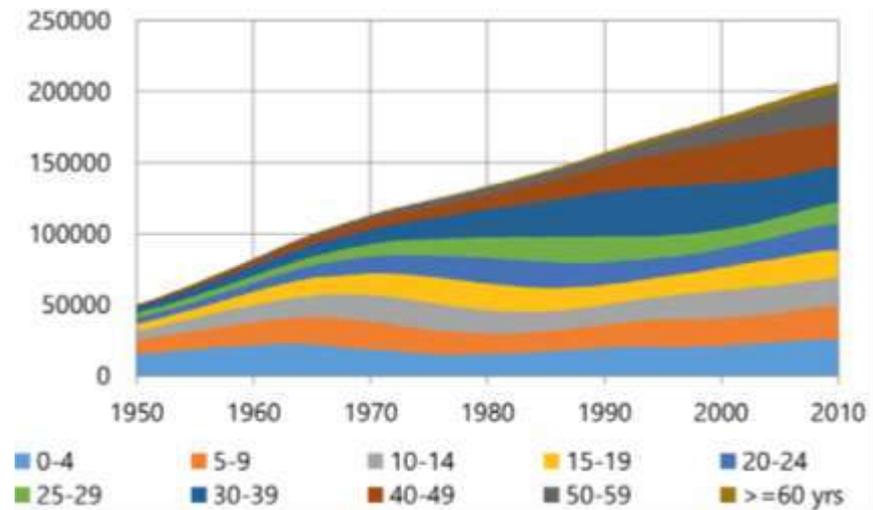
Fundació Catalana Síndrome de Down



La esperanza de vida en los pacientes con SD ha aumentado en las últimas décadas



Bittles, Glasson et al. 2004



de Graaf et al. Am J Med Genet. 2017

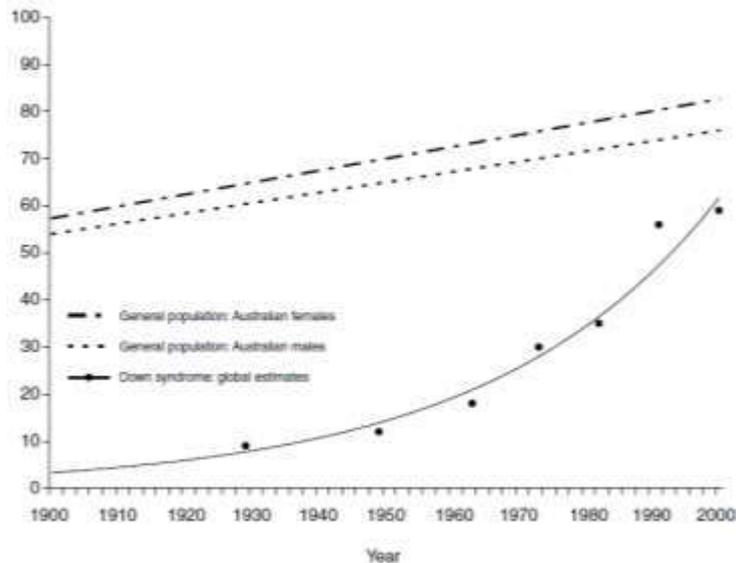
6 millones de personas con SD

FCSD...

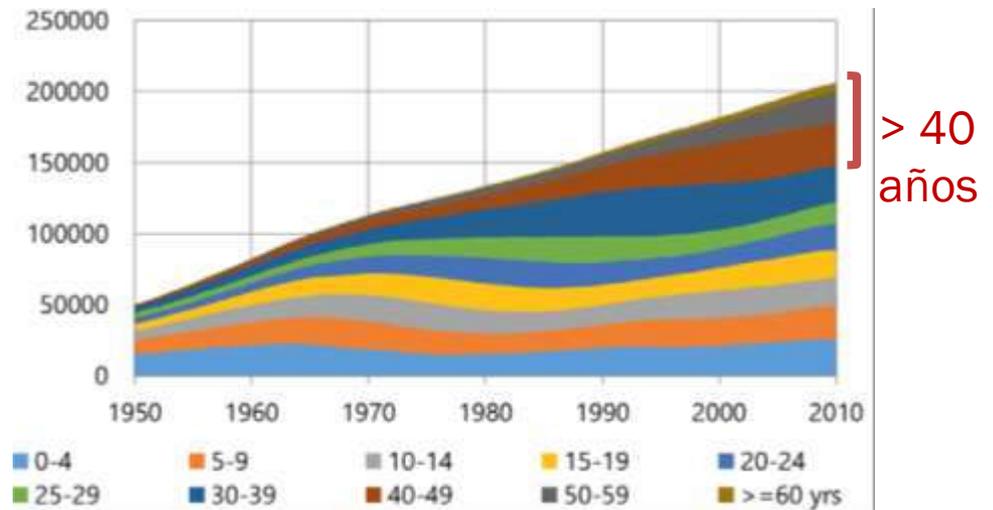
Fundació Catalana Síndrome de Down



La esperanza de vida en los pacientes con SD ha aumentado en las últimas décadas



Bittles, Glasson et al. 2004



de Graaf et al. Am J Med Genet. 2017

6 millones de personas con SD

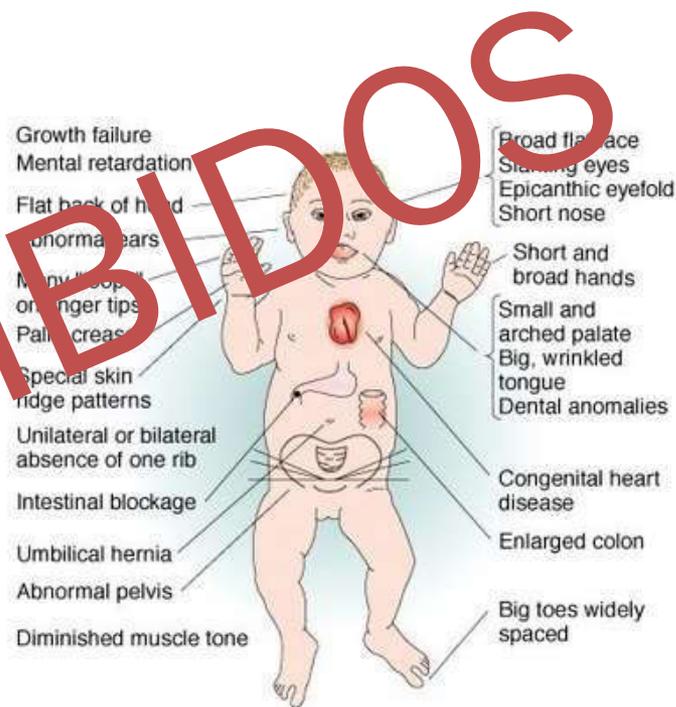
FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



Condiciones médicas relacionadas con el SD

- AUTOINMUNIDAD
- Pérdida sensorial: visual (cataratas...) y auditiva (tapones de cerumen...)
- Infecciones: respiratorias, cutáneas...
- Enfermedades tiroideas: hipotiroidismo...
- Factores de riesgo vascular: mayor frecuencia de diabetes tipo I y sobrepeso, menor frecuencia de hipertensión arterial, hipercolesterolemia.
- Apnea del sueño
- Enfermedades digestivas: celiaquía, estreñimiento...
- Enfermedades osteoarticulares: osteopenia/osteoporosis, artritis, laxitud ligamentaria...
- Enfermedades neurológicas: epilepsia, enfermedad de Alzheimer



Diferentes problemas médicos a diferentes edades

Problemas médicos	%
Demencia por enfermedad de Alzheimer	>90
Alteraciones visuales	66
Alteraciones auditivas	85
Enfermedades tiroideas	41
Cardiopatías congénitas	
Apnea del sueño	>90
Problemas de movilidad	40-70
Pobre salud bucal	55
Enfermedades digestivas Celiaquía Estreñimiento	40
Sobrepeso	75
Quejas de comportamiento (familia) Repetitivo Compulsivo Síntomas afectivos	

Diferentes problemas médicos a diferentes edades

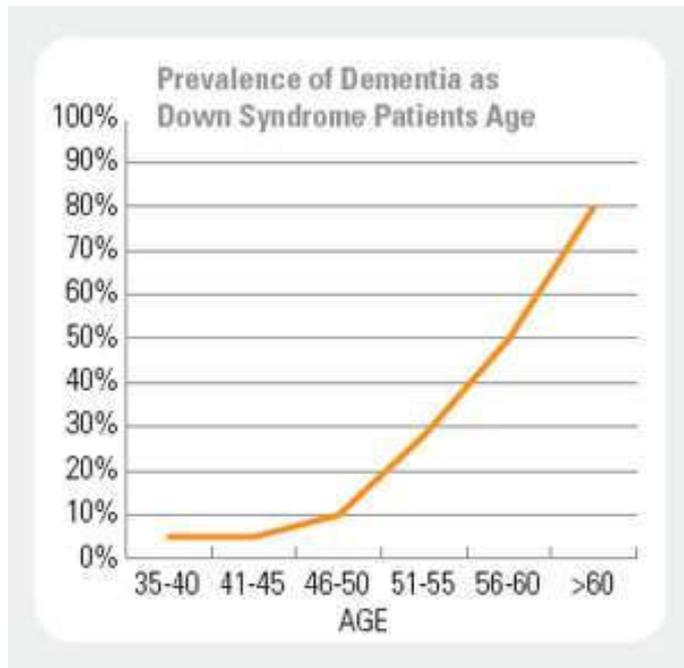
Problemas médicos	%	<26 años	>52 años
Demencia por enfermedad de Alzheimer	>90	0*	">90"*
Alteraciones visuales	66	71	78
Alteraciones auditivas	85	49	80
Enfermedades tiroideas	41	46	43
Cardiopatías congénitas		59	17
Apnea del sueño	>90		
Problemas de movilidad	40-70	40	70
Pobre salud bucal	55		
Enfermedades digestivas	40		
Celiaquía		64	62
Estreñimiento		30	50
Sobrepeso	75	52	80
Quejas de comportamiento (familia)			
Repetitivo		73	77
Compulsivo		7	18
Síntomas afectivos		5	24



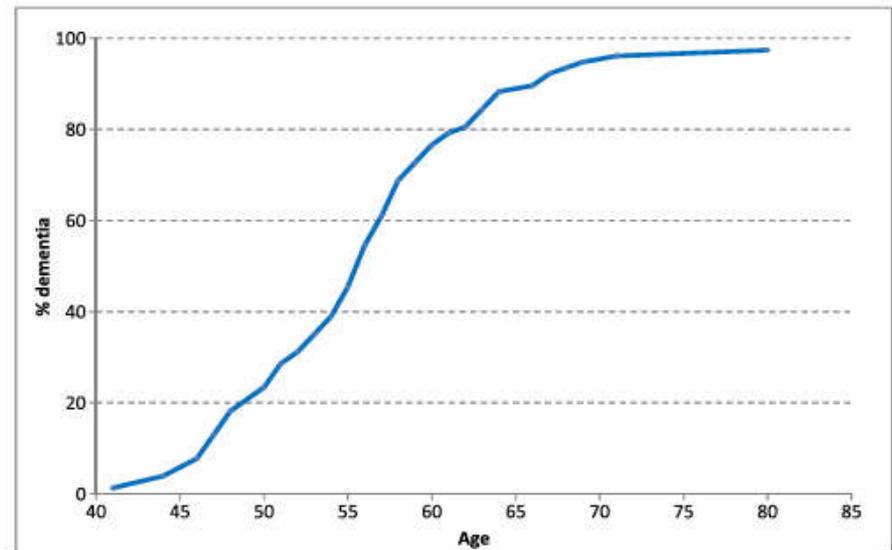
Diferentes problemas médicos a diferentes edades

Problemas médicos	%	<26 años	>52 años
Demencia por enfermedad de Alzheimer	>90	0*	">90"*
Alteraciones visuales	66	71	78
Alteraciones auditivas	85	49	80
Enfermedades tiroideas	41	46	43
Cardiopatías congénitas		59	17
Apnea del sueño	>90		
Problemas de movilidad	40-70	40	70
Pobre salud bucal	55		
Enfermedades digestivas	40		
Celiaquía		64	62
Estreñimiento		30	50
Sobrepeso	75	52	80
Quejas de comportamiento (familia)			
Repetitivo		73	77
Compulsivo		7	18
Síntomas afectivos		5	24

La prevalencia de demencia en SD aumenta con la edad



<http://www.alznyc.org/newsletter/spring2007/19.asp>



McCarron et al. JIDR 2017

FCSD...

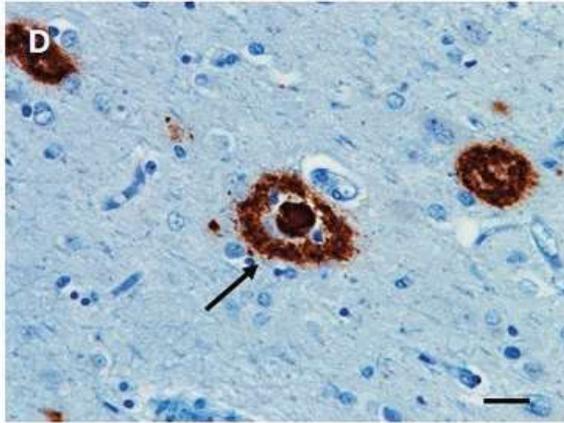
Fundació Catalana Síndrome de Down



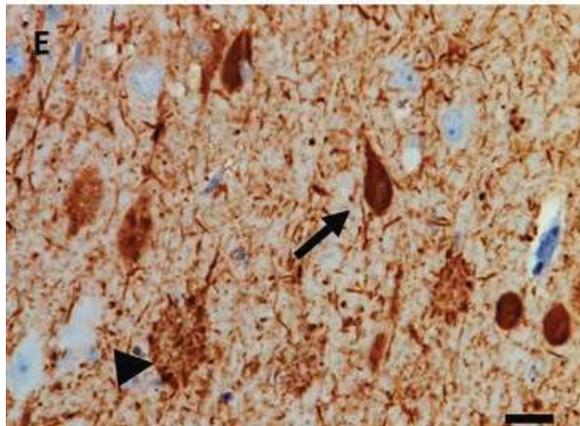
Índice

1. Necesidades médicas de personas con SD.
2. SD y enfermedad de Alzheimer. Peculiaridades.
3. Plan de salud de la Unidad Alzheimer-Down.
4. Investigación en SD. Cohorte DABNI.

Enfermedad de Alzheimer

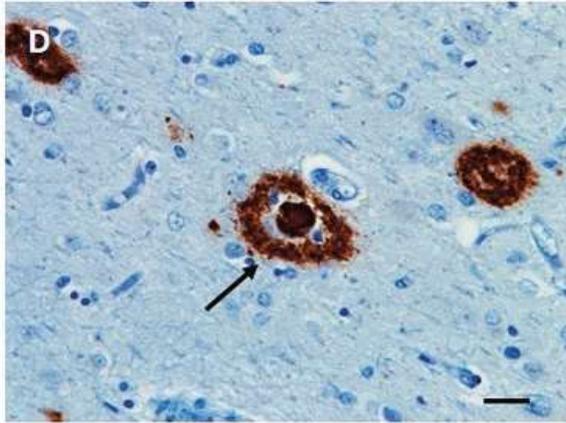


Placas
seniles
(**amiloide**)

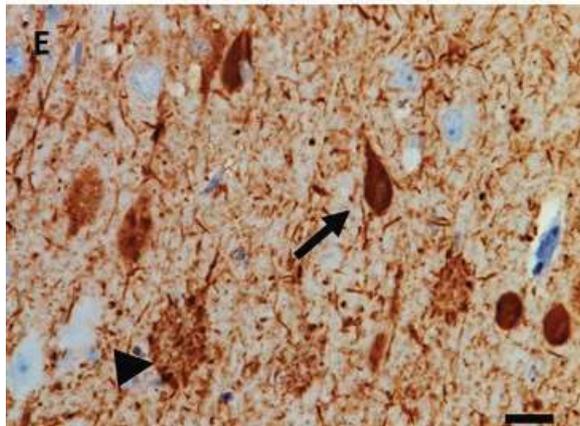
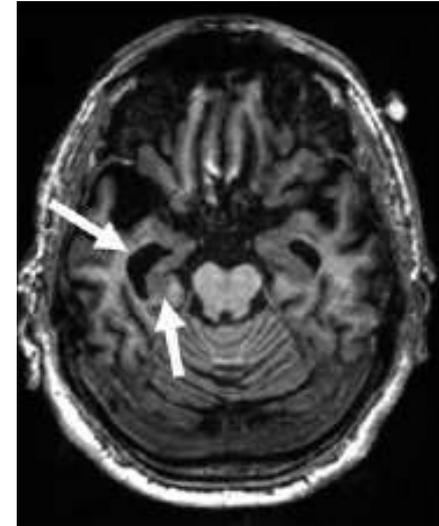


Ovillos
neurofibrilares
(**tau**)

Enfermedad de Alzheimer



Placas
seniles
(amiloide)



Ovillos
neurofibrilares
(tau)

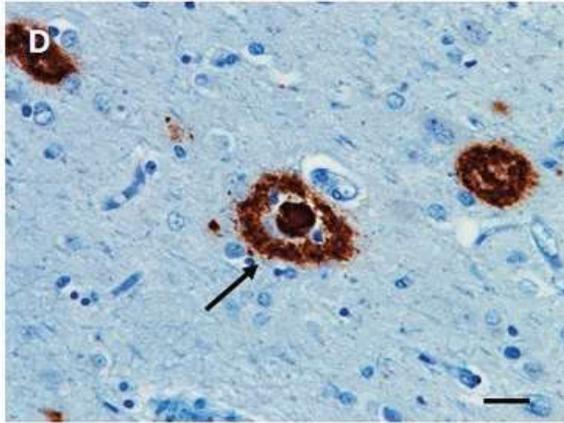
FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down

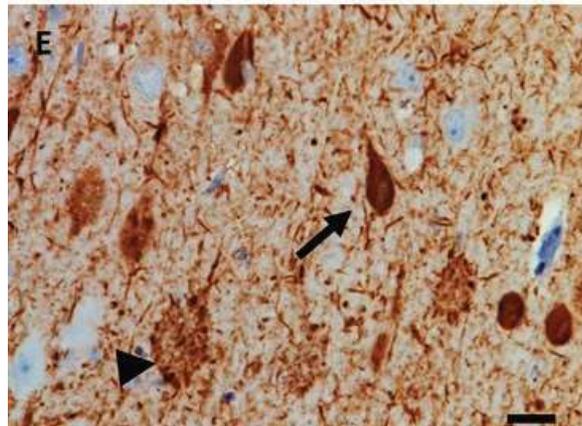
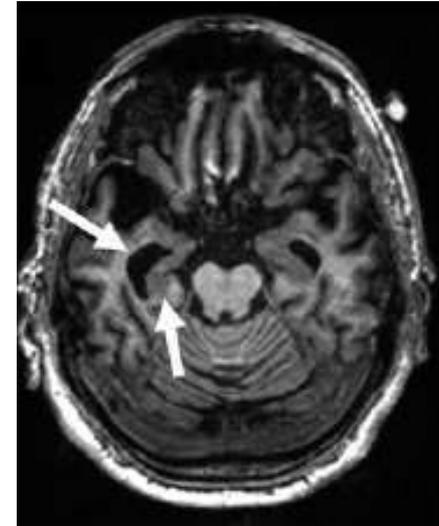
Rabinovici et al. Continuum, 2019



Enfermedad de Alzheimer



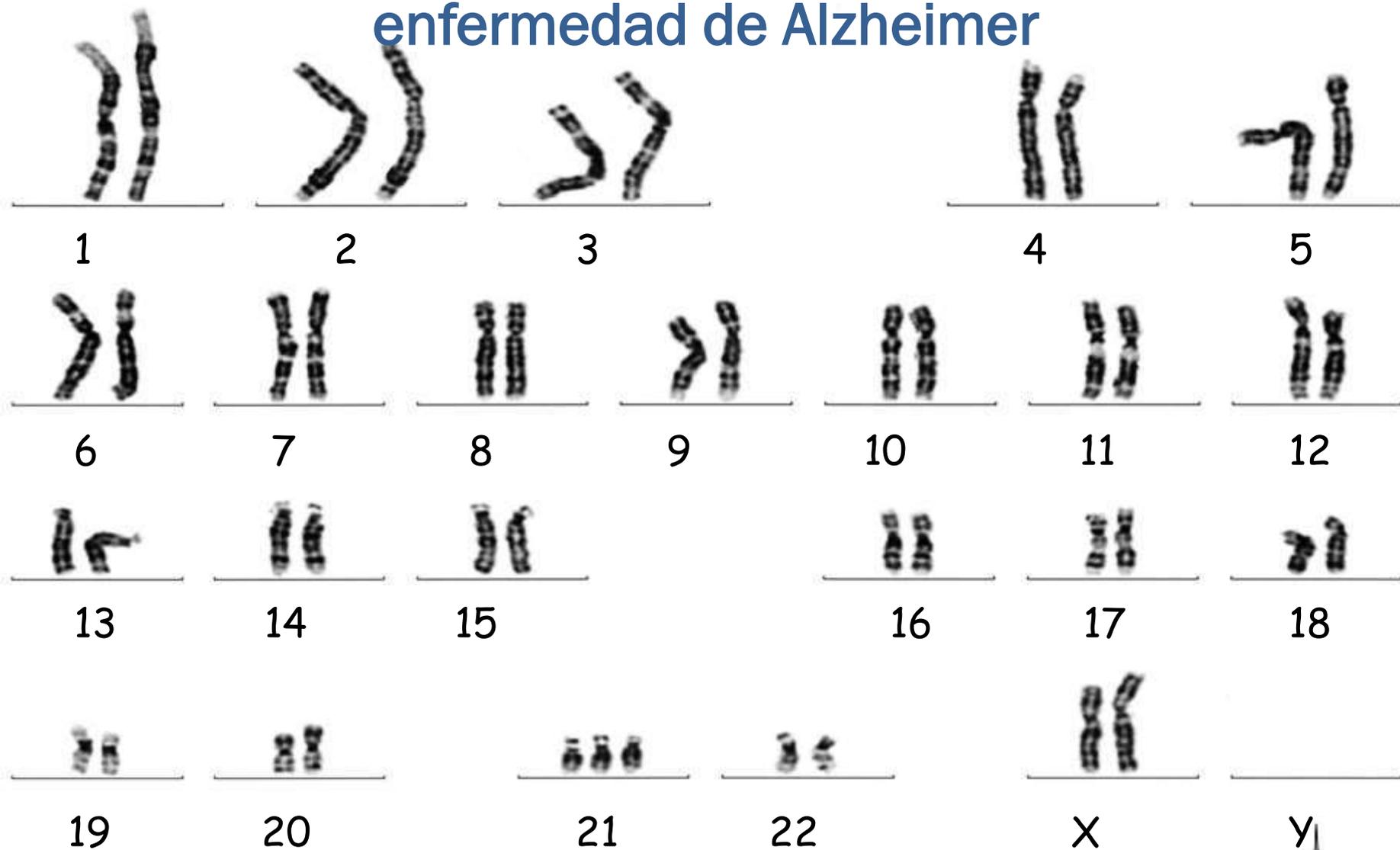
Placas
seniles
(amiloide)



Ovillos
neurofibrilares
(tau)

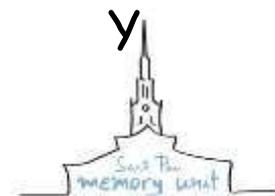


El síndrome de Down es una causa genética de la enfermedad de Alzheimer

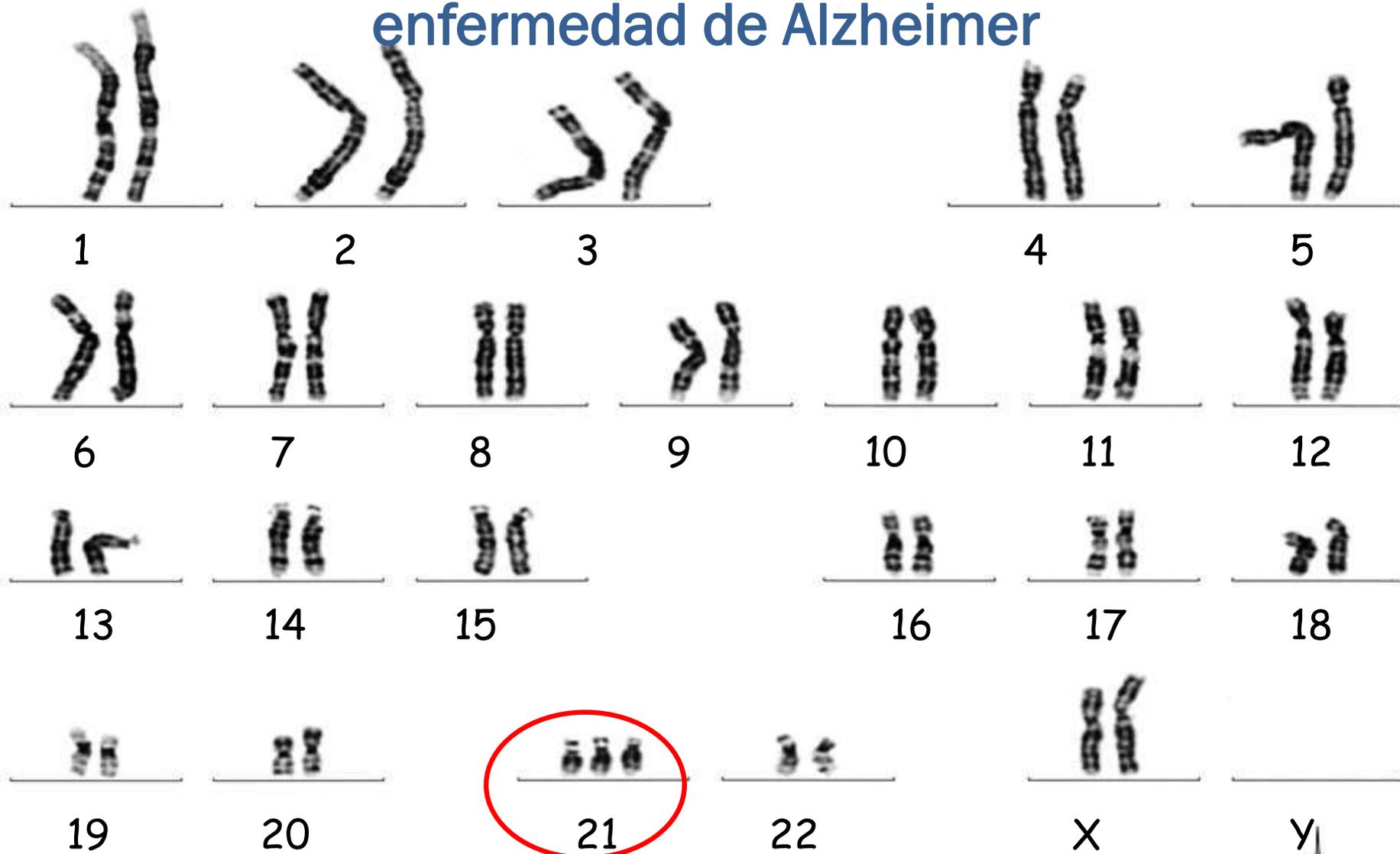


FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down

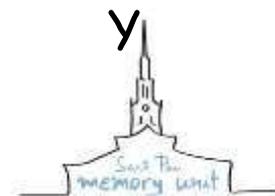


El síndrome de Down es una causa genética de la enfermedad de Alzheimer

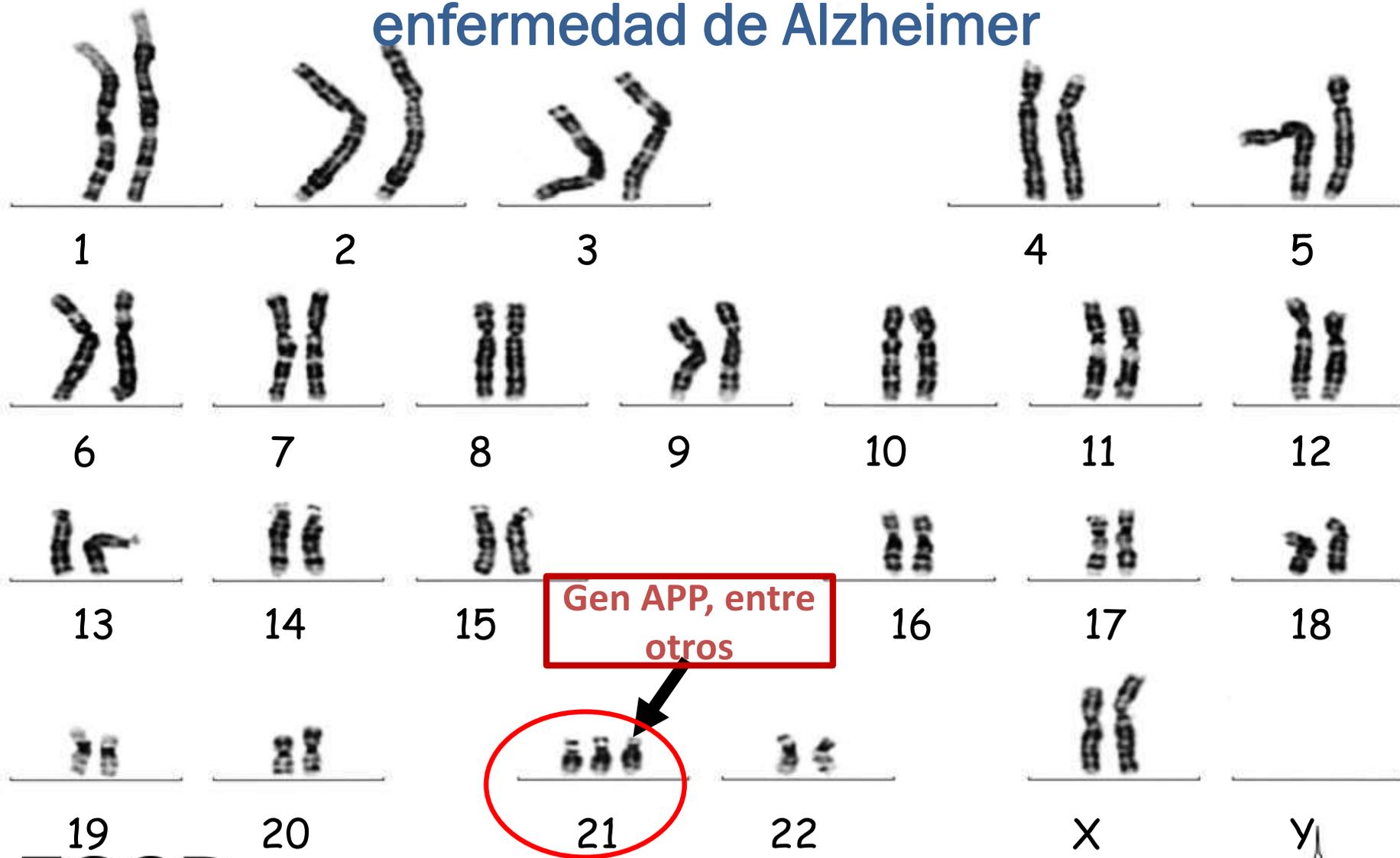


FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down

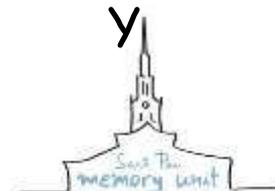


El síndrome de Down es una causa genética de la enfermedad de Alzheimer

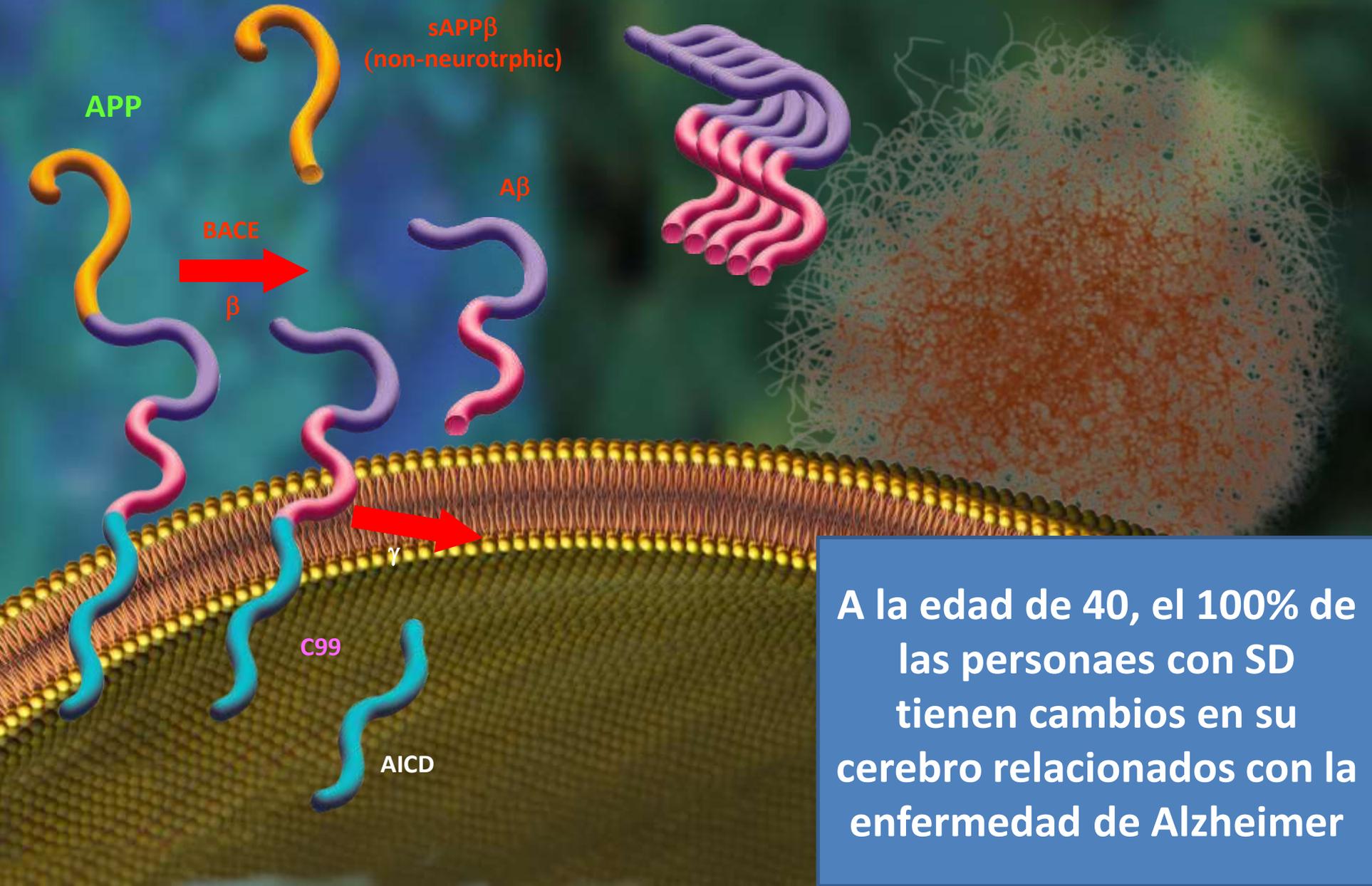


FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



**AMILOIDOGENIC
(plaques)**



A la edad de 40, el 100% de las personas con SD tienen cambios en su cerebro relacionados con la enfermedad de Alzheimer

El síndrome de Down es una forma genética de enfermedad de Alzheimer



Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria

Bruno Dubois, Howard H. Feldman, Claudia Jacova, Harald Hampel, José Luis Molinuevo, Kaj Blennow, Steven T. DeKosky, Serge Gauthier, Dennis Selkoe, Randall Bateman, Stefano Cappa, Sebastian Crutch, Sebastiaan Engelborghs, Giovanni Frisoni, Nick C. Fox, Douglas Galasko, Maria-Olga Habert, Gregory A. Jicha, Agneta Nordberg, Flawna Pasquier, Gil Rabinovici, Philippe Robert, Christophe Rowe, Stephen Scahill, Maria Szoeke, Rajghans Eapenbaum, Leonardo C. de Souza, Bruno Vellas, Peter J. Visser, Lori Schneider, Yoaviv Stern, Philip Scheltens, Jeffrey L. Cummings

IWG-2 criteria for presymptomatic AD (A plus B)

- A Absence of specific clinical phenotype (both are required)
- Absence of amnestic syndrome of the hippocampal type
 - Absence of any clinical phenotype of atypical AD
- B Proven AD autosomal dominant mutation in *PSEN1*, *PSEN2*, or *APP*, or other proven genes (including Down's syndrome trisomy 21)

Dubois et al. Lancet Neurol. 2014

FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



Identificar el deterioro cognitivo sobre la discapacidad intelectual es un reto

1. Los médicos no se sienten preparados para atender a personas con síndrome de Down.

LAS PERSONAS CON SÍNDROME DE DOWN Y SUS FAMILIAS ANTE EL PROCESO DE ENVEJECIMIENTO. Edita: Real Patronato sobre Discapacidad <http://www.rpd.es> Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad <http://www.msssi.es> (2013)



FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



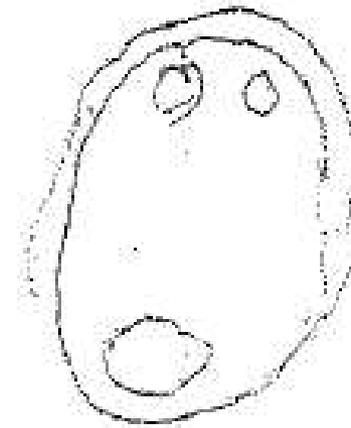
Identificar el deterioro cognitivo sobre la discapacidad intelectual es un reto

1. Los médicos no se sienten preparados para atender a personas con síndrome de Down.
2. Existe un déficit de herramientas diagnósticas capaces de detectar el deterioro en pacientes con discapacidad.

Identificar el deterioro cognitivo sobre la discapacidad intelectual es un reto

1. Los médicos no se sienten preparados para atender a personas con síndrome de Down.
2. Existe un déficit de herramientas diagnósticas capaces de detectar el deterioro en pacientes con discapacidad.
3. Se necesitan test adaptados.

07-04-2011

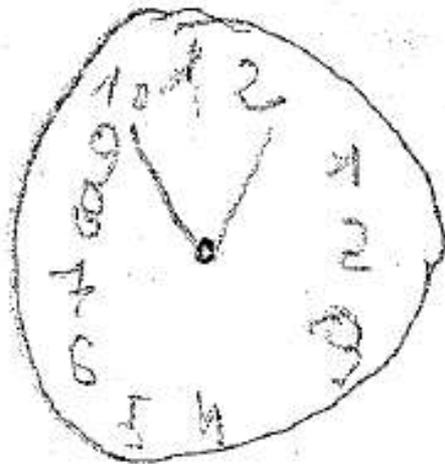


FCSD...

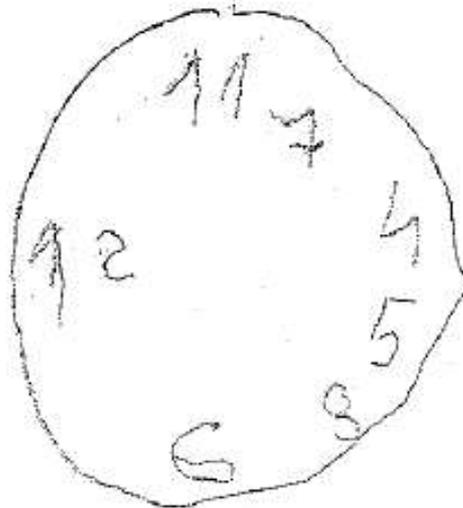
Fundació Catalana Síndrome de Down



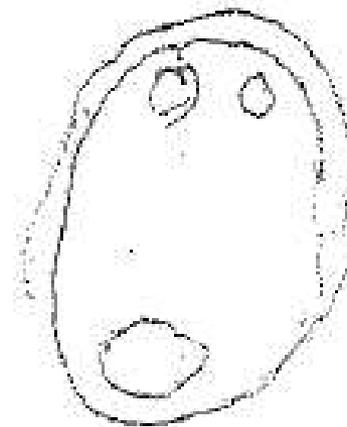
17-12-2008



17-02-2010



07-04-2011



FCS D...

Fundació Catalana Síndrome de Down



Identificar el deterioro cognitivo sobre la discapacidad intelectual es un reto

1. Los médicos no se sienten preparados para atender a personas con síndrome de Down.
2. Existe un déficit de herramientas diagnósticas capaces de detectar el deterioro en pacientes con discapacidad.
3. Se necesitan test adaptados. Son muy importantes las evaluaciones longitudinales.

Identificar el deterioro cognitivo sobre la discapacidad intelectual es un reto

1. Los médicos no se sienten preparados para atender a personas con síndrome de Down.
2. Existe un déficit de herramientas diagnósticas capaces de detectar el deterioro en pacientes con discapacidad.
3. Se necesitan test adaptados. Son muy importantes las evaluaciones longitudinales.
4. Los síntomas no son específicos.

Identificar el deterioro cognitivo sobre la discapacidad intelectual es un reto

4. Los síntomas no son específicos.



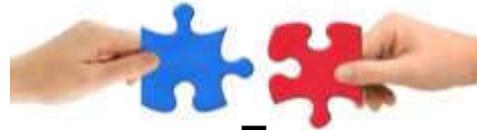
Existen otros factores que pueden influir en la cognición de los pacientes con síndrome de Down

1. Carencia de algunas sustancias en la sangre: vitamina B9 (ácido fólico), vitamina B12 (cianocobalamina), hormonas tiroideas.
2. Alteraciones del sueño: síndrome de apnea-hipopnea del sueño
3. Crisis epilépticas
4. Fármacos: benzodiacepinas, antipsicóticos, analgésicos, antidepresivos...

Índice

1. Necesidades médicas de personas con SD.
2. SD y enfermedad de Alzheimer. Peculiaridades.
3. Plan de salud de la Unidad Alzheimer-Down.
4. Investigación en SD. Cohorte DABNI.

Una unidad multidisciplinar y áltamente especializada



Alzheimer-Down Unit



FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



Plan de salud de la Unidad Alzheimer-Down

TODOS LOS ADULTOS CON SÍNDROME DE DOWN DE CATALUÑA SON CANDIDATOS

VISITA ANUAL

- Evaluación médica y neurológica
- Evaluación neuropsicológica
- Analítica de sangre



Posibilidad de participar en proyectos de investigación (DABNI)



En caso de detectar patología

PACIENTE

- Seguimiento clínico personalizado
- Talleres de estimulación cognitiva
- Soporte telemático a su médico de familia/especialistas
- Coordinación con otros servicios/entidades

CUIDADOR

- Visita de orientación y asesoramiento
- Información sobre recursos económicos y asistenciales
- Formación a cuidadores

FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



Visita de Neurología

1. Historia clínica completa: antecedentes personales y patológicos, antecedentes familiares, anamnesis por aparatos, revisión del tratamiento farmacológico, valoración de problemas psicosociales o cambios vitales, valoración cognitiva, conductual y funcional
2. Historia de epilepsia
3. Exploración física: exploración neurológica, aplicación de escalas motoras (SCOPA, Tinetti)
4. Solicitud de pruebas complementarias.



FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



Visita de Neuropsicología

1. Estimación del cociente intelectual:
Kaufman brief intelligence test (K-BIT)
2. Test cognitivos: CAMCOG-DS, Cued Recall Test (CRT), Picture Cancellation Task (Devenny), Test de Barcelona (lectura, escritura, comprensión, praxias, pensamiento abstracto...), Test de los perros y gatos



Necesitamos biomarcadores...



FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



Índice

1. Necesidades médicas de personas con SD.
2. SD y enfermedad de Alzheimer. Peculiaridades.
3. Plan de salud de la Unidad Alzheimer-Down.
4. Investigación en SD. Cohorte DABNI.

Proyecto DABNI

Down Alzheimer Barcelona Neuroimaging Initiative

DABNI es un proyecto que estudia marcadores de Alzheimer en personas con síndrome de Down

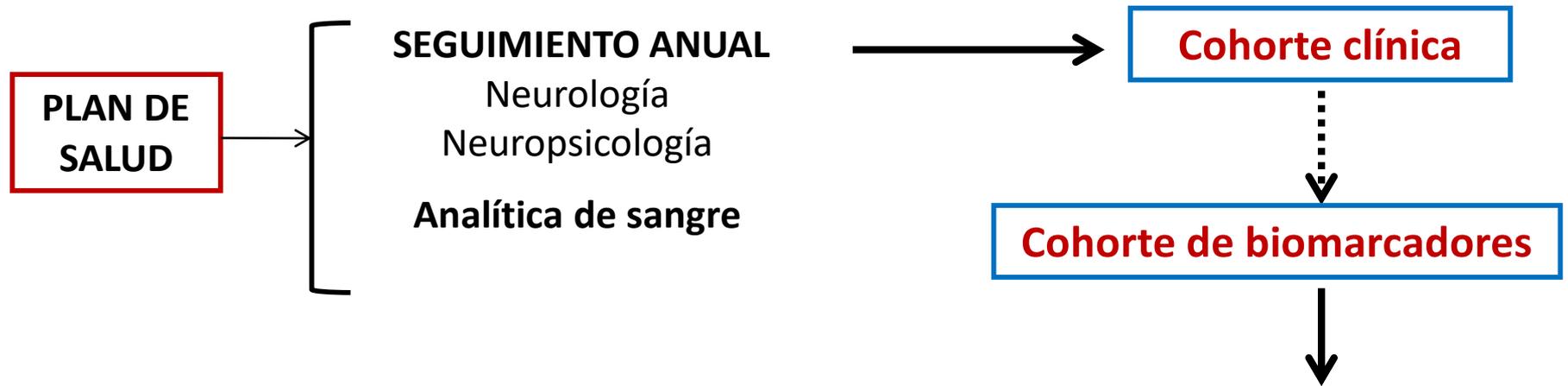
DABNI permite avanzar en el conocimiento de la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down y fuera de él

FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



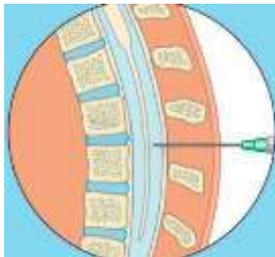
DABNI estudia biomarcadores de Alzheimer en SD



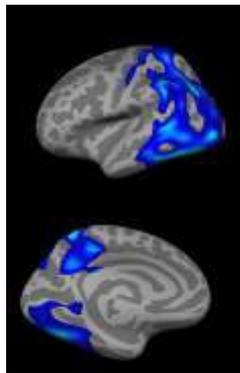
Plasma & genética



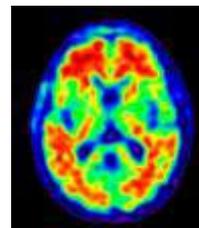
Estudio de líquido cefalorraquídeo



Resonancia magnética



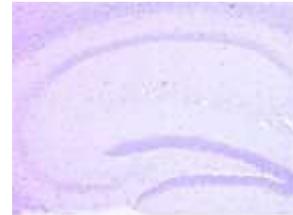
Medicina nuclear



Electroencefalograma / Estudio de sueño



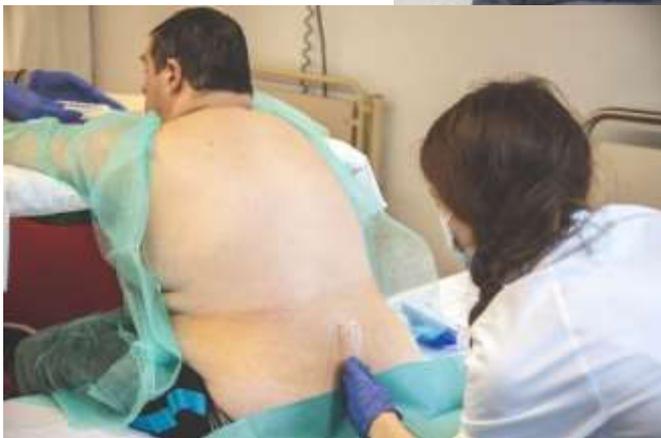
Banco de tejido neurológico



FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down





FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



¿Qué hemos aprendido hasta
ahora?

FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



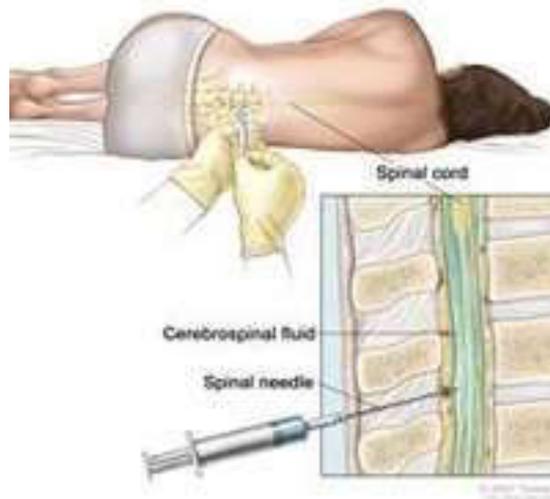
La punción lumbar es un procedimiento seguro en las personas con síndrome de Down

Feasibility of Lumbar Puncture in the Study of Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease in Subjects with Down Syndrome

María Carmona-Iragui^{1,2*}, Telma Santos¹, Sebastián Videla^{1,2}, Susana Fernández³, Bessy Benejam⁴, Laura Videla⁵, Daniel Alcolea^{6,7}, Kaj Blennow⁸, Rafael Blesa^{1,2}, Alberto Lleó^{9,10}, and Juan Fortea^{1,2,11}



María Carmona



Carmona-Iragui et al. *JAD* 2017

FCSD...

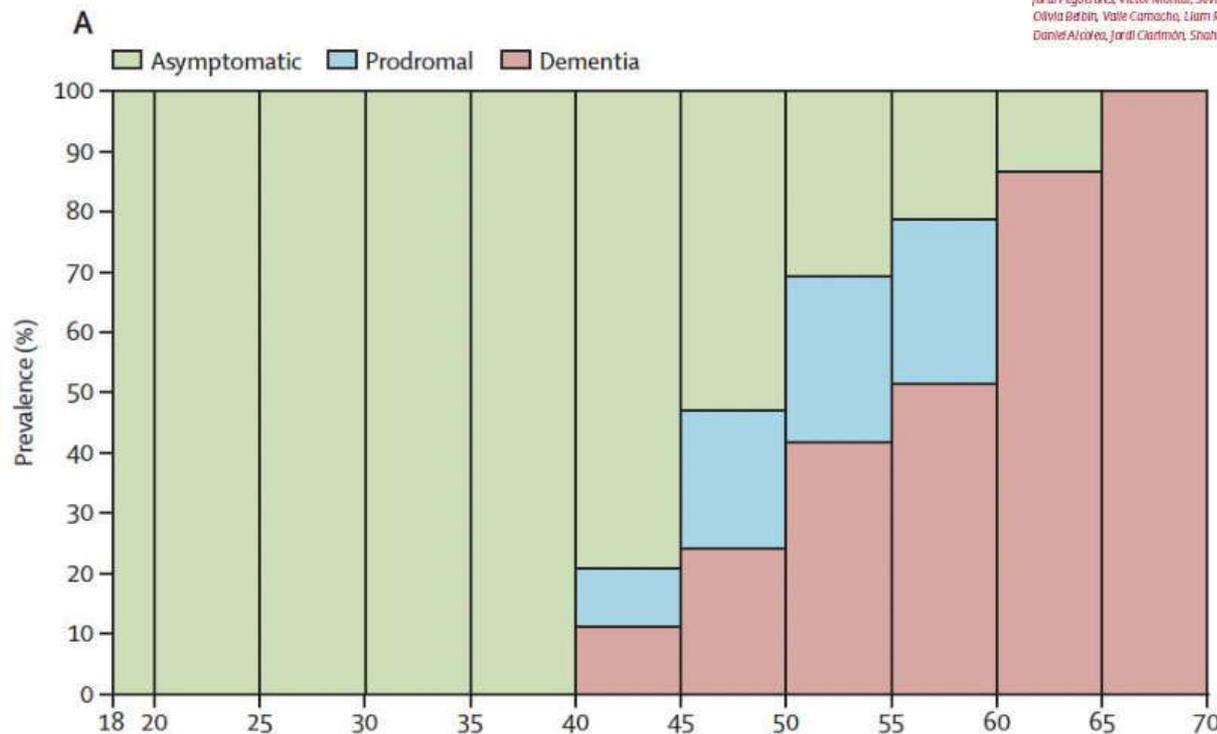
Fundació Catalana Síndrome de Down



La prevalencia de los síntomas por enfermedad de Alzheimer aumenta con la edad

Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study

Juan Fortea, Eduard Vilaplana, Maria Carmona-Iragui, Bessy Berjaim, Laura Videla, Isabel Barroeta, Susana Fernández, Miren Altuna, Jorali Pegueroles, Victor Montal, Sílvia Valldeu, Sandra Gómara, Sofía González-Ortiz, Laila Muñoz, Teresa Estévez, Ignacio Illán-Gala, Olivia Babil, Valle Carmacho, Liam Reese Wilson, Tilma Annus, Ricardo S Osorio, Sebastian Videla, Sylvain Lehmann, Anthony J Holland, Daniel Alcázar, Joruli Cladón, Shahid H Zaman, Rafael Blesa*, Alberto Lleó*



Juan Fortea

Fortea et al. *Lancet* 2020

FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



Necesitamos tener en cuenta el grado de discapacidad intelectual



Bessy Benejam

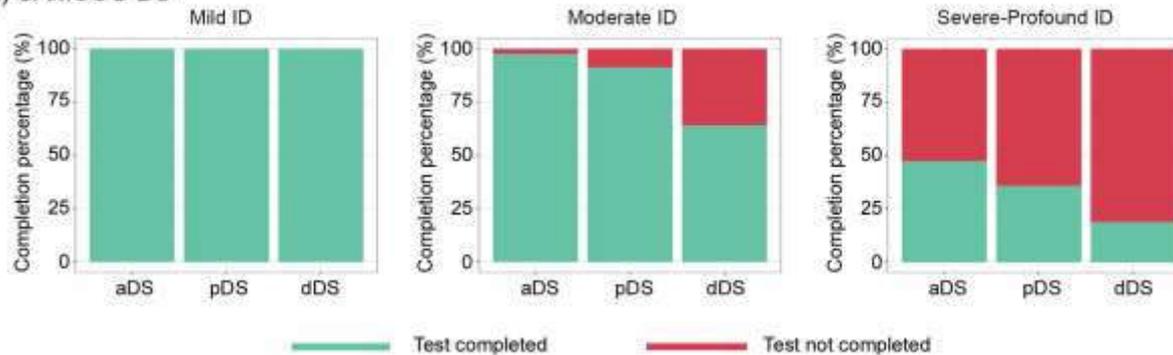


Laura Videla

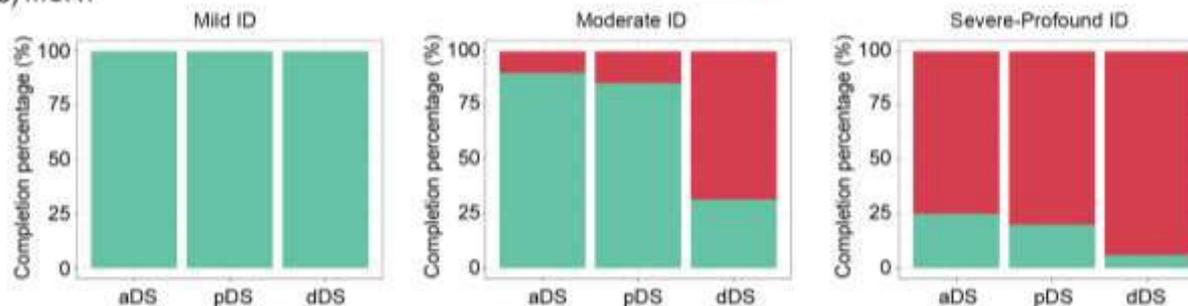


Silvia Valldeneu

a) CAMCOG-DS



b) mCRT



Benejam, Videla et al. *Alzheimers Dement* 2020

FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



Existen biomarcadores en líquido cefalorraquídeo y en sangre que tienen un buen rendimiento diagnóstico para la EA en el SD

Plasma and CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study

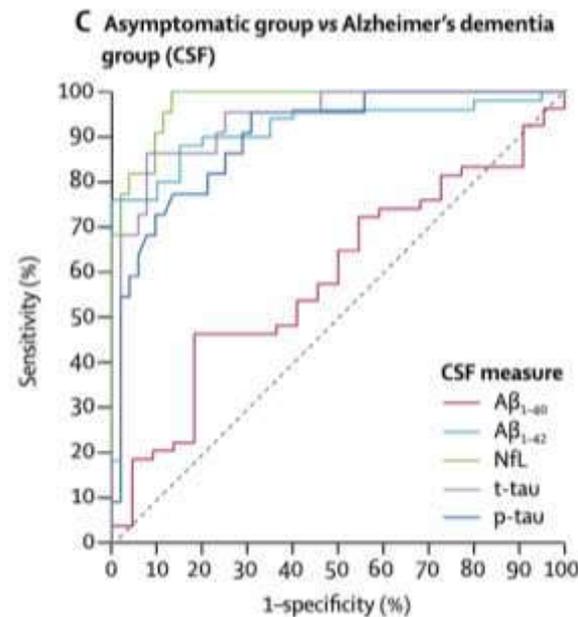
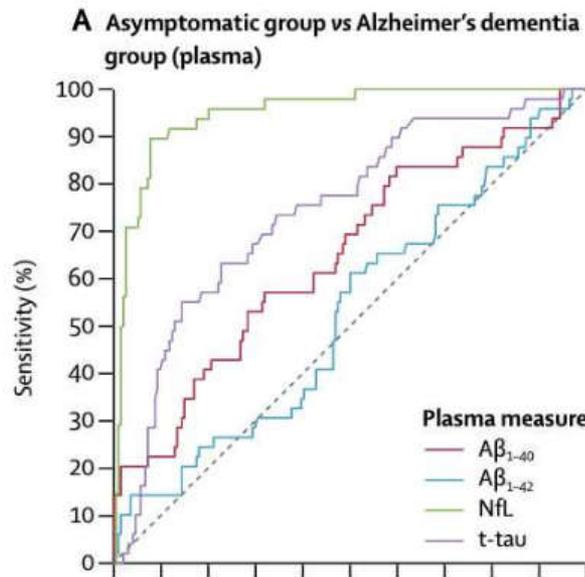


study

Juan Fortea, María Carmona-Iragui, Bessy Benjam, Susana Fernández, Laura Videla, Isabel Barraeta, Daniel Alcolea, Jordi Peguerolles, Laia Muñoz, Olivia Belbin, Mory J de Leon, Aleksandra Maleska Maceski, Christophe Hirtz, Jordi Clarimán, Sebastián Videla, Constance Delaby, Sylvain Lehmann, Rafael Blesa*, Alberto Lleó*



Juan Fortea



Fortea et al. *Lancet Neurol* 2018

FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



Los niveles basales de algunos biomarcadores en sangre (NfL) tienen buen rendimiento diagnóstico y pronóstico para la EA en el SD

Diagnostic and prognostic performance and longitudinal changes in plasma neurofilament light chain concentrations in adults with Down syndrome: a cohort study



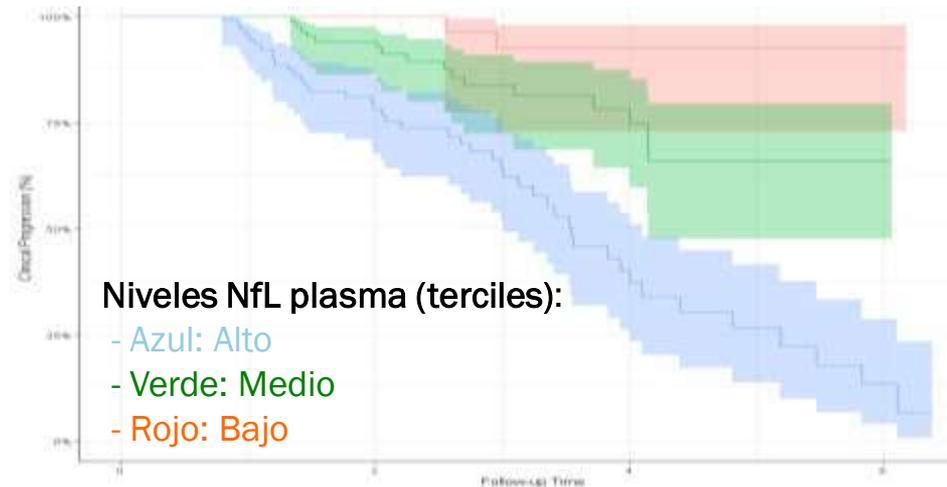
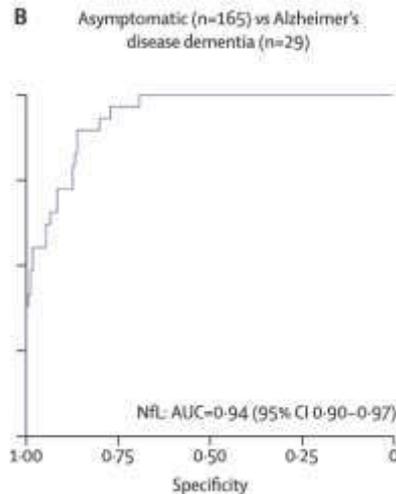
María Carmona-Iragui*, Daniel Alcolea*, Isabel Barroeta, Laura Viñola, Laia Muñoz, Kathryn E. Van Pelt, Frederick A. Schmitt, Dorota D. Lightner, Lisa M. Koehl, Gregor Jicha, Silvia Sacco, Clotilde Mircher, Sarah E. Papp, Rosalyn Hetherington, Isabel C.H. Clare, Anthony J. Holland, Georg Nöbels, Johannes Levin, Shafiq H. Zammit, André Strydom, Anne-Sophie Rebblat, Elizabeth Head, Rafael Illera, Alberto Lleó, Juan Fortea



María Carmona



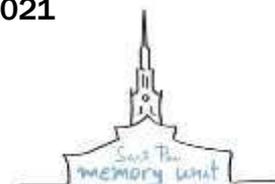
Daniel Alcolea



Carmona-Iragui, Alcolea et al. *Lancet Neurol* 2021

FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



Las alteraciones en neuroimagen en personas con SD tras el inicio de los síntomas de EA son idénticas a las de los de la EA en el resto de la población

Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study

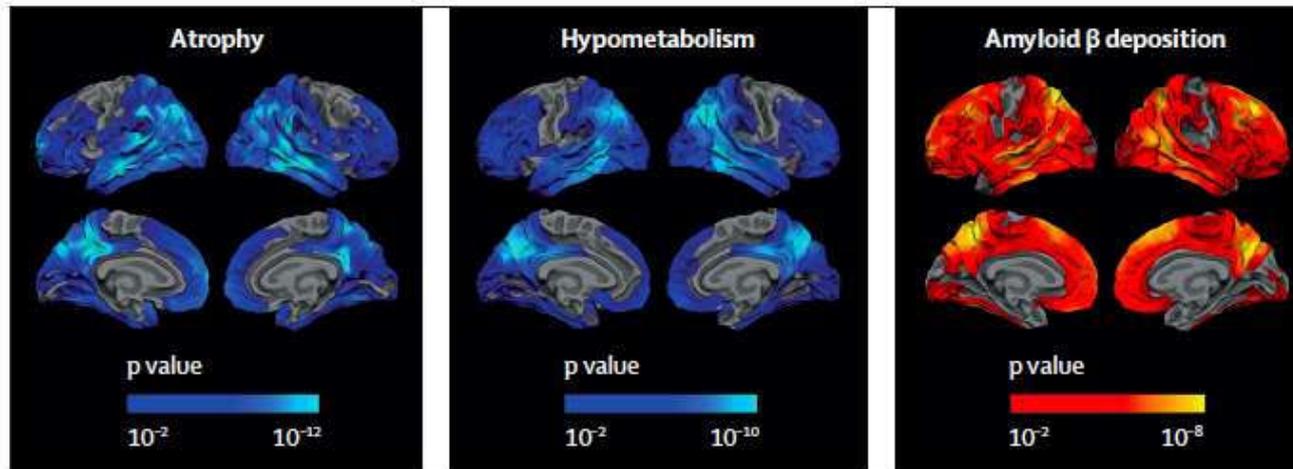
Juan Fortea, Eduard Vilaplana, Maria Carmona-Tragué, Bessy Benjamín, Laura Videla, Isabel Barroeta, Susana Fernández, Miren Altuna, Jordi Pegueras, Víctor Montal, Silvia Valldeu, Sandra Giménez, Sofía González-Olita, Laila Muñoz, Teresa Estellés, Ignacio Illán-Gala, Olivia Babil, Valle Carriacho, Liam Reese Wilson, Tilly Ahnus, Ricardo S Osorio, Sebastián Videla, Sylvain Lehmann, Anthony J Holland, Daniel Alcolea, Jordi Clarimón, Shahid H Zaman, Raquel Blesa*, Alberto Lleó*



Eduard Vilaplana



Víctor Montal



Fortea et al. *Lancet* 2020

FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



La E. Alzheimer es un proceso a lo largo de la vida en el síndrome de Down y sigue un curso predecible

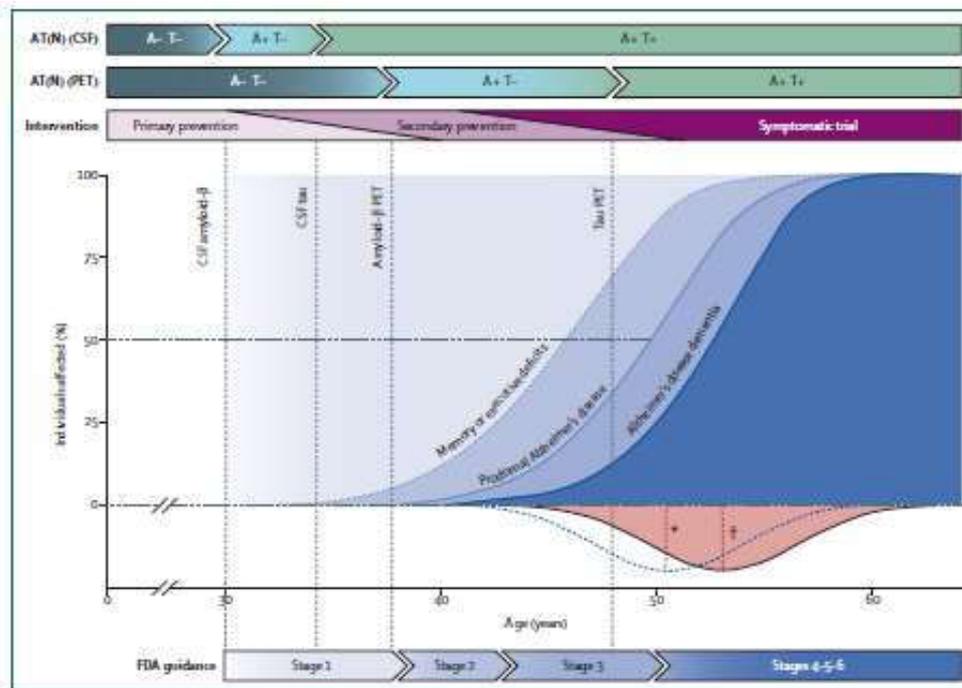


Alzheimer's disease associated with Down syndrome: a genetic form of dementia

Juan Fortea, Shahid H Zaman, Sigan Hartley, Michael S Rafii, Elizabeth Head, Maria Carmona-Fragul



Juan Fortea



Fortea et al. *Lancet Neurol* 2021

FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



La epilepsia en el SD (en su mayoría) se asocia a la enfermedad de Alzheimer

Review

Epilepsy in Down Syndrome: A Highly Prevalent Comorbidity

Miren Altuna ^{1,2,*}, Sandra Giménez ^{1,3} and Juan Fortea ^{1,2,4,*}



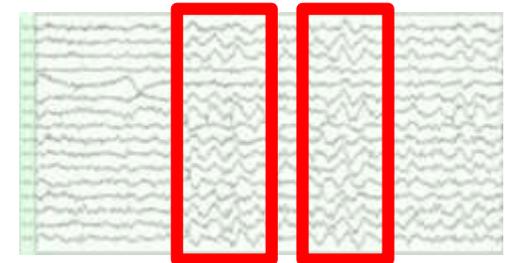
Miren Altuna

Late Onset Myoclonic Epilepsy associated to Down Syndrome (LOMEDS)

Datos preliminares de DABNI: Epilepsia en el 17%

- 5.8% sin deterioro
- 18.2% EA prodrómica
- 50.4% demencia EA

>65% LOMEDS



Altuna et al. *J Clin Med*, 2021

FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



Las apneas del sueño son muy frecuentes en el síndrome de Down, ¡y son tratables!

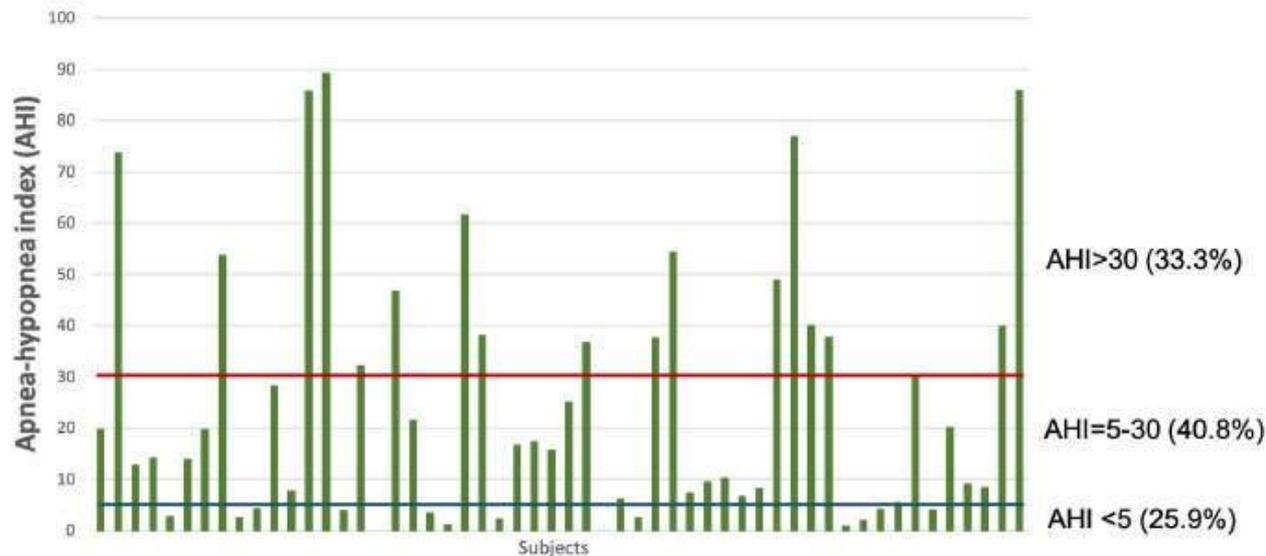
Review

Sleep Disorders in Adults with Down Syndrome

Sandra Giménez ^{1,2,*}, Miren Altuna ^{2,3}, Esther Blessing ⁴, Ricardo M. Osorio ⁴ and Juan Fortea ^{2,3,5}



Sandra Giménez



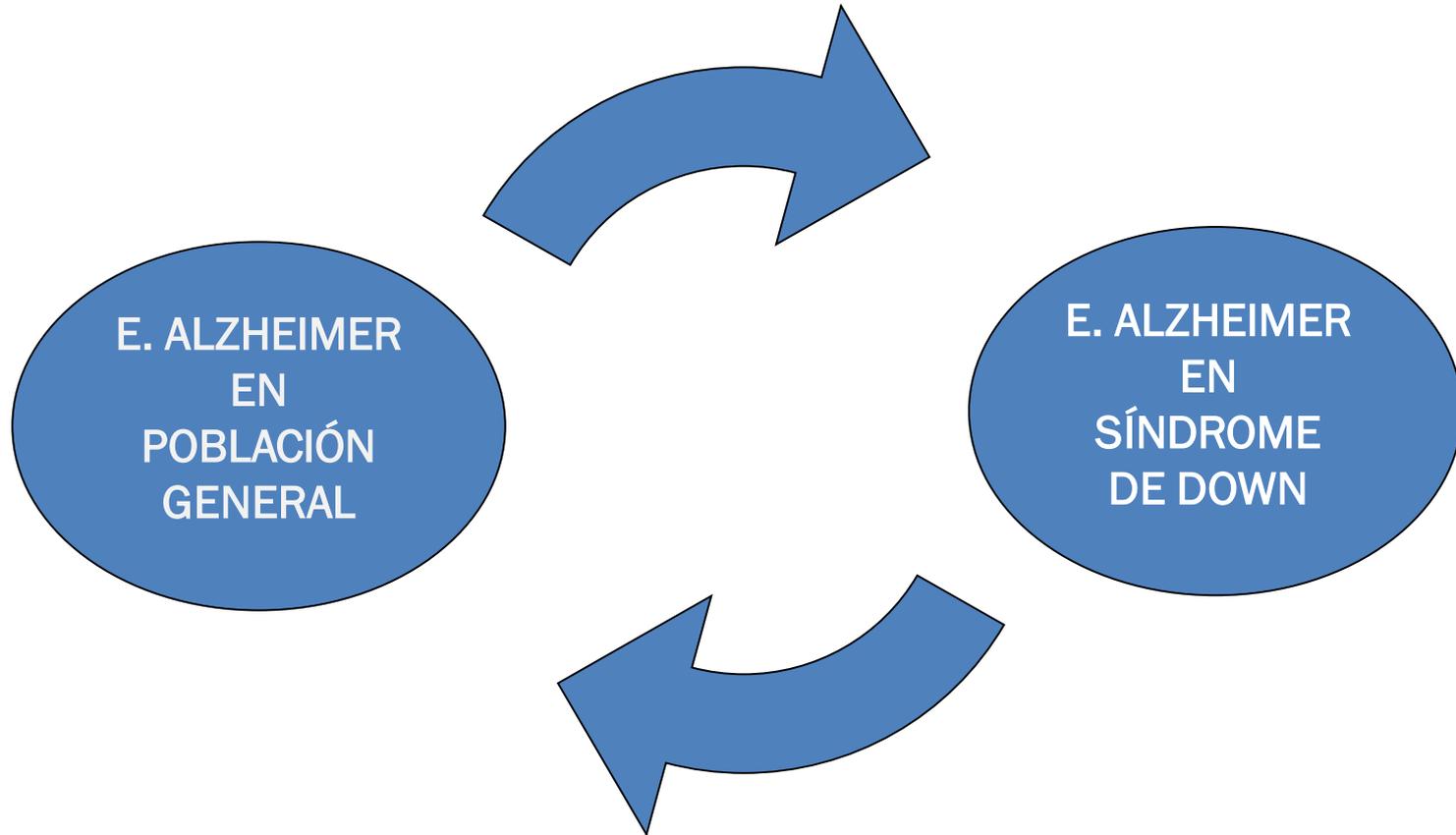
Gimenez et al. *J Clin Sleep Med* 2021

FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



“Círculo virtuoso”



Ensayos clínicos en S. Down: retos y oportunidades

Horizon 21



ABC Consortium NIH Initiative / Lumind / ACTC



FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down





Puntos clave

1. Las personas con S. Down sufren un **envejecimiento prematuro** y debemos estar preparados para abordar los distintos **problemas médicos** que pueden presentar en la **edad adulta**.
2. La **enfermedad de Alzheimer** es el **principal problema médico** y la principal causa de **mortalidad** de los adultos con síndrome de Down, y su diagnóstico es complejo.
3. Los distintos **biomarcadores** son de utilidad.

Realizar investigación en el síndrome de Down es crucial, no ofrecérsela es otra forma de discriminación

FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



GRACIAS POR VUESTRA ATENCIÓN



@SantPauMemory
@FCSDown

FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



www.santpaumemoryunit.com



Pacientes & familias

