

Alzheimer-en gaixotasuna Down-en sindromearen barnean

Alzheimer's disease in Down syndrome

Miren Altuna, Ainara Estanga, Montserrat Clerigué, Maria Arriba, Jon Saldias

CITA-Alzheimer Fundazioa, Donostia

maltuna@cita-alzheimer.org

Laburpena

Down-en sindromea (DS) penetrantzia osoa duen genetikoki zehaztutako Alzheimer-en gaixotasunaren (AG) sortzaile da. Memoria ardatz nagusi duen narriadura kognitiboa da abiapuntu ohikoena. Bizi-itxaropenak 60 urte gainditzearen ondorioz, AGaren garrantzia nabarmen handitu da DSaren barnean. Diagnostiko goiztiarra egitea posible da gainerako AG kasuetan bezalaxe, nahiz eta horretarako ezinbestekoa den azterketa neurologiko eta neuropsikologiko espezializatu bat egin ahal izatea. Narriadura kognitiboa dagoela zehaztu ostean, biomarkatzaileek diagnostikoa bermatzen laguntzen dute gainerako AG kasuetan bezalaxe. Horrek AGaren sintomak tratatzea ahalbidetzen digu eta baita AGari loturik sarritasun handiagoarekin ageri diren beste osasun-arazoak ere (epilepsia eta lo-arazoak, esaterako). Diagnostiko eta tratamendu goiztiar eta egokiek DSa duten pertsona eta haienzaintzaileen bizi-kalitatea hobetu dezakete.

Gako-hitzak: Alzheimer-en gaixotasuna, Down-en sindromea, narriadura kognitiboa, diagnostiko goiztiarra, biomarkatzaileak.

Abstract

Down syndrome (DS) is the cause of fully penetrant genetically determined Alzheimer's disease (AD). Memory-focused cognitive impairment is the most common initial symptom. As life expectancy has risen above the age of 60, the number of cases of AD among the DS population has increased. As in other cases of AD, early diagnosis is possible, although it is necessary to be able to carry out a specialist neurological and neuropsychological examination. Once the existence of cognitive impairment has been detected, as in other cases of AD, biomarkers help confirm the diagnosis. This enables the symptoms of AD to be treated, along with other health issues that most frequently accompany this disease (epilepsy and sleep disruption, for example). Early diagnosis and proper treatment of AD can improve the quality of life of people with DS and their caregivers.

Keywords: Alzheimer's disease, Down syndrome, cognitive impairment, early diagnosis, biomarkers.

Bidalia: 22/06/06

Onartua: 22/12/21

<http://doi.org/10.26876/Osagaiz.1.2023.478>

1. Sarrera

Miren Altuna, Ainara Estanga, Montserrat Clerigué, Maria Arriba, Jon Saldias

Down-en sindromea (DS) ezgaitasun intelektualaren arrazoi nagusia eta giza aldaera genetiko ohikoena da (1-3). 21. kromosomaren 3.kopia bat izatean du oinarria, kasuen % 96 inguru trisomia oso baten ondorio direlarik eta gainerako % 4a translokazio edo mosaizismoaren ondorio izaki (2-4). Gaur egun, 800 jaioberritatik batek du DSa eta esperotako prebalentzia 10.000 biztanletik 5,6-6,7 kasuetakoa da. Zenbaki horiek kontuan harturik, Europa mailan DSa duten 400.000 pertsona egon litezkeela uste da (5).

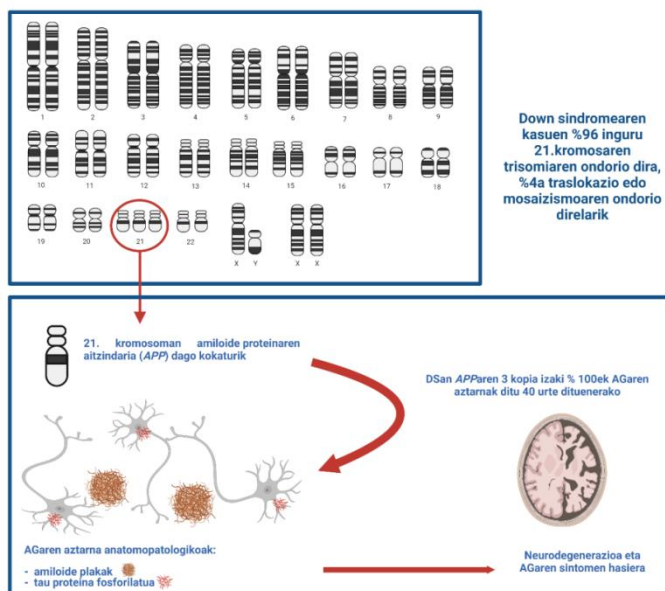
Azken hamarkadetan esponentzialki hazi da bizi-itzaropena DSaren kolektiboan, 35 urtekoa zelarik 80ko hamarkadaren hasieran eta, aldiz, gaur egun, 60 urteko langa gaingitu duelarik (5,6). Bihotzeko kirurgia goiztiarra eta osasun- zein gizarte-laguntzan izandako aldaketa positiboek esker izan da. Edonola ere, DSa ez duten pertsonekin alderatuz gero, oraindik ere 20 urte baxuagoa izaten jarraitzen du (7-9). Horren arrazoi nagusia Alzheimer-en gaixotasuna (AG) dela uste da. Izan ere, DSa genetikoki zehaztutako AGaren sortzaile da eta Aga DSa duten pertsonen heriotzaren arrazoi nagusiada (5,10,11).

2. Alzheimer-en gaixotasuna Down-en sindromean

2.1. Alzheimer-en gaixotasunaren oinarri genetikoa

AGaren eta DSaren arteko lotura 21. kromosoman bertan dago. Izan ere, 21. kromosoman amiloide proteinaren aitzindariaren genea dago kokaturik (1. irudia). Gene horren triplikazioa (21. trisomiaren barnean) gai da Agan gertatzen diren aldaketa neurobiologikoak abiatzeko (zelulaz kanpoko amiloide proteinaren eta zelula barneko tau proteinaren metaketa) (2,12,13). Laborategiko animalietan ikusi da amiloide proteinaren aitzindariaren triplikazioa izatea nahikoa dela amiloidearen gainadierazpena eragiteko eta animalia horiek AGa garatu ahal izateko. Edonola ere, 21. Kromosoman AGari loturik dauden beste hainbat gene ezberdinen gainadierazpena dago DSan, inflamazioari loturik dauden hainbat generena esaterako. Horregatik, DSa amiloide-gainproduktzioaren eredu baina askoz gehiago da. Kontuak honela, 40 urte dituztenerako DSa duen pertsona orok AGaren aztarna anatomopatologikoak izango ditu burmuinean (amiloide eta tau proteina) (14). Aztarna horiek agertu eta hamarkada batera baino gehiagora hasiko dira AGaren lehen sintomak (2,12).

- 1. irudia.** 21. kromosomaren trisomia eta amiloide proteinaren aitzindariaren (*APP*) triplikazioa, eta horrek AGaren garapenarekin duen lotura irudikatutik. *Biorender.com* aplikazioa erabiliz sortua.



2.2. Down-en sindromea, Alzheimer-en gaixotasunaren *continuum* gisa

AGaren ikuspuntutik, DSa duten pertsonak hiru talde nagusitan sailka genitzake: 1) AGarekiko asintomatikoak edo fase presintomatikoan daudenak, 2) AGaren ondorioz narriadura kognitibo garatzen dutenak baina euren autonomia-mailan aldaketarik izatera iritsi gabe (narriadura kognitibo

arina edota AG prodromikoa deritzana), eta 3) azkenik AGaren ondorioz dementzia garatzen dutenak (narriadura kognitiboak haien aurreko autonomia-maila okertzen duenean) (2,12).

2.3. Lehen sintomen adina eta gaixotasunaren iraupena

AGaren sintomak garatzeko arriskua DSaren barnean 40 urtetik aurrera hasten da, baina adina aurrera doan bezala arriskua esponenzialki areagotzen da (2,5,15-17). AGaren diagnostiko prodromikoa egiten den batezbesteko adina 51 urtekoa da eta AGaren demenziarena 53 urtekoa (5,12). 60 urterako DSa duten pertsonen % 90 inguruk jada AGaren sintomak izango ditu eta 65 urtera iristen direnen artean % 95etik gorako langa gainditzen da (15). Sintomen hasierako adinari dagokionez, DSaren barnean deskribatu den aldakortasuna ez da genetikoki determinatutako gainerako kasuena baino handiagoa (5).

Uste da AGaren penetrantzia ere % 100ekoa dela DSaren barnean, beste AGaren genetikoki determinatutako kasuetan bezalaxe (5). Apolipoproteina E genearen aleloetako bat behintzat E4 bada, bai fase presintomatikoan biomarkatzaileen aldaketak zein sintomen hasiera 2 urte lehenago gertatuko dira. Kontuak honela, AGaren kasu ohikoenak garatzeko arrisku-faktore genetiko nagusiak (apolipoproteina Eren E4 aleloak) badu eragina DSa duten pertsonengan (18,19).

Bestalde, AGaren fase sintomatikoari dagokionez, beraren iraupena AGaren kasu ohikoenekin alderatuz gero, ia erdia da (5). Ezgaitasun intelektualaren barnean ageri den narriadura kognitiboaren lehen sintomak abiatu eta aurrez lortutako funtzionalitate-mailan okertze gertatzera batezbeste 2 urte bakarrik igarotzen dira. Fase sintomatikoaren iraupena 7 urte baino gutxiagokoa izan ohi da (5).

AGA da gaur egun heriotzaren lehen arrazoi nagusia, baina berehalako kausa ohikoena bronkoaspirazioagatiko arnas infekzioa da (6,11,20). DSa duten pertsonengan sarritasun gehiagorekin eta goiztiarrago gertatu ohi da. Konplikazio hori garatzen laguntzen dute: 1) DSa duten pertsonen dituzten ezaugarri anatomikoen (lepo labur eta zabala, makroglosia, obesitatea, muskulu-hipotonia...) eta baita 2) sistema immunean dituzten disregulazioek ere. Horrela, areagotuta daukate arnas infekzio biriko nahiz bakterianoen arriskua eta larritasuna, SARS-Cov2aren infekzioa esaterako. SARS-Cov2ak eragindako infekzio-hilkortasuna nabarmen handiagoa izan da DSan, batez ere 40 urtetik gorakoen taldean eta, gehienbat, aurretik AGaren sintomak bazituzten (21,22).

2.4. Diagnostika

2.4.1. Kontsulta medikoa eta ebaluazio neuropsikologikoa

DSaren barnean AGaren lehen sintoma ohikoena memoria ardatz nagusi duen narriadura kognitiboa da (16,23). Kasu gehienetan, memoriaren gain beste eremu kognitiboen okertzea ere eragiten du. Bai memoria, funtzio exekutibo, hizkuntza zein orientazioari dagokien narriadura kognitiboa aztertu ahal izateko ezinbestekoa da azterketa espezializatu bat egitea. Azterketa horrek idealki neurologo eta neuropsikologo baten esku egon behar du (2,16,23). Kontuan izan behar da ezgaitasun intelektualik ez duten pertsonetan erabiltzen diren tresnak ez direla erabilgarriak AGa modu goiztiar batean identifikatzeko. Hortaz, azterketa kognitiboa ezinbestean pertsonaren ezgaitasun intelektualaren mailaren arabera moldatu behar da. Aldizkako ebaluazio kognitiboak egiteak diagnostikoaren errendimendua handitzen du ebaluazio kognitibo isolatuekin alderatuz gero. Horrela, gizabanako bakoitzak bere kontrol gisa jarduten du, eta hobeki ebalua daiteke izandako aldaketa kognitibo eta funtzionalaren magnitudea (2).

Hortaz, lehen urratsa azterketa neurologiko eta neuropsikologikoaren barnean DSa duen pertsonaren ezgaitasun-maila zehaztea izan ohi da. Horretarako, zaintzaileei eginiko elkarrizketaz gain, DSa duten pertsonen inteligentzia-testak egitea aholkatzen da, Kauffman-en K-BIT test laburra esaterako. Horrela, DSM-V eta GNS-10 irizpideei jarraituz, erabiltzaileak ezgaitasun arin, moderatu, larri edota sakon moduan sailkatu ahal izaten dira. DSaren barnean ezgaitasun-maila moderatua ohikoena da (12,16,24). Urrats hori ezinbestekoa da gainerako ebaluazioa modu zuzen batean interpretatu ahal izateko. Badirudi K-BIT bitartez lorturiko puntuazioak hobeto erlazionatzen direla egoera kognitiboa ikertzen duten testetan izango duten errendimenduarekin.

DSan AGa goiztiarki diagnostikatzeko test kognitiboak zein sintoma neuropsikiatrikoak eta funtzionaltasunean edota norberaren autonomian izandako galera potentzialak aztertzen dituzten tresnak garatu dira. Tresna horiek zaintzaile nagusiarekin zein DSa duen pertsonarekin berarekin

Miren Altuna, Ainara Estanga, Montserrat Clerigué, Maria Arriba, Jon Saldias

elkarrizketa egituratu batean zein ebaluazio neuropsikologiko batean oinarritzen dira. CAMDEX-DS (*Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities*) da helburu horrekin gehien erabiltzen den tresna(25,26). Memoria aztertzeko CAMDEX-DSren barnean dagoen CAMCOG-DS bateria neuropsikologikoaz gain, beste test kognitibo zehatz batzuk erabiltzea proposatzen da: mCRT (*modified Cued Recall Test*) esaterako (16). Bestalde, funtzionalitatean izandako eragina arakatzeko DMR (*Dementia Questionnaire for Persons with Mental Retardation*) (27) eta sintoma neuropsikiatrikoetarako, aldiz, Cummings-en NPI (*Neuropsychiatric Inventory*) eskalak ditugu (2. irudia) (12,28,29). NPI eskala gainerako AG kasuetan erabiltzen den tresna bera da, ez du adaptaziorik behar DSa duten pertsonak aztertzeko. Haren ordeaz espezifikoki DSaren barnean erabiltzeko sortutako BPS-DSII (*The Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Down syndrome*) baino gehiago erabili izan ohi da. Azken horrek zaintzaile nagusiarekin elkarrizketa luzeago bat eskatzen du, eta hori ez dabeti posible klinika praktikoaren barnean (30,31). DMR, NPI zein CAMDEX-DS (azken hau osoki edo partzialki behintzat) DSa duten pertsona guztietan erabilgarri suerta litezke. mCRT, aldiz, soilik ezgaitasun arina eta ertaina duten pertsonetan eta AGarentzat asintomatiko edo sintoma arinak dituzten kasuetanda erabilgarri (16). Era berean, CAMCOG-DSren erabilgarritasuna gutxitu egiten da AGaren demenzia-faseetan eta baita ezgaitasun larria duten pertsonetan ere (baita AGaren sintomarik ez badute ere), eta ezinezkoa da berau erabiltzea ezgaitasun sakona duten pertsonetan (2,25,26).

2. irudia. Alzheimer-en gaixotasuna (AG) Down-ensindromearen (DS) barnean diagnostikatzeko gaur egun eskuragarri dauden tresnak. *Biorender.com* aplikazioa erabiliz sortua.

	<p>Azterketa NEUROLOGIKO eta NEUROPSIKOLOGIKO espezializata.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Ezgaitasun intelektualaren maila zehaztu (K-BIT eta DSa duen pertsonari zein zaintzaileari elkarrizketa eginez). - Egoera kognitiboa zehaztu (CAMDEX-DS eta mCRT bidez). - Sintoma neuropsikiatrikoen presentzia arakatu (CAMDEX-DS elkarrizketa eta NPI bidez). - Autonomia funtzionalaren galera dagoen aztertu (CAMDEX-DS eta DMR erabiliz). - Azterketa fisiko orokorra eta espezifikoki neurologikoa egin.
	<p>GARUNEO ERRESONANTZIA MAGNETIKOA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Garuneko tumorea edo odoljarria baztertea. - Atrofia kortiko-subkortikala dagoen ikertzea. - Angiopatia amiloidea dagoen arakatzea. - Lodiera kortikala edo espektroskopia egitea (ikerketa mailan). <p>POSITROI-IGORPENAREN BIDEZKO TOMOGRAFIA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Fluorodesoxiglukosa erabiliz: hipometabolismoa. - Amiloide edota Tau proteinaren deposituentzat positibitatea.
	<p>LIKIDO ZEFALORRAKIDEOA:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Amiloide, Tau zein Neurodegerazioaren presentzia arakatzeko balio du: Aβ 1-42 zein Aβ1-42/Aβ1-40 ratio gutxituta. Tau fosforilatua zein tau osoa edota neurofilamentua aregoatuta aurkituko ditugu AGren baitan.

2.4.2. Biomarkatzaile multimodaletan oinarritutako diagnostikoa

Behin ezgaitasun intelektualetik haratago narriadura kognitibo bat dagoela ikusiz gero, ezinbestekoa da narriadura kognitibo hori AGaren ondorio den jakitea edo ez. Horretarako eskuragarri diren diagnosirako tresnak erabili behar ditugu: 1) nerbio-sistemaren irudi-teknikak (egitura ikertzen duen erresonantzia magnetikoa edota fluorodesoxiglukosako zein amiloidezko positroi-igorpenaren bidezko tomografia) (32,33) eta/edo 2) likido zefalorrakideoko biomarkatzaileak (amiloide "A β 1-42", "A β 1-40"; tau fosforilatua "p-tau"; eta neurodegenerazioaren biomarkatzaile bezala tau proteina osoa "t-tau" edota neurofilamentua "NfL")(12) (2.irudia). "A β 1-42" isoforma da zelulatik kanpo gertatzen den amiloide-metaketa patologikoaren arduradun nagusia, baina haren determinazio isolatuak baditu zailtasun tekniko batzuk. Zailtasun horiek nabarmen gutxitzen dira eta diagnosirako balioa areagotu "A β 1-42"/"A β 1-40" ratioa erabiliz gero. Tau fosforilatuaren determinazioak, "p-tau" areanak, espezifizitate altuena dauka AGaren gaixotasunaren diagnosis egin ahal izateko. Izan ere, AGa ez den gainerako tau proteinari loturiko gaixotasunetan (demenzia frontotemporallean, esaterako) ez da aldatzen edo oso gutxi aldatzen da. Bestalde, t-tau edo NfLak neuronon kaltea edo heriotza erakusten du eta, hortaz, AGaren diagnosiari dagokionez ez da espezifikoa. DSaren barnean puntzio lunbarra egitea posible da eta tolerantzia onarekin (34). Puntzio lunbarraren ostean 24 eta 72 ordu artean iraun dezakeen buruko mina izatea da kalte ondorio ohikoena, kasuen 1tetik 20ri eragiten diolarik.

AGa Down-en sindromearen barnean gainerako AGaren motetan bezalaxe biomarkatzaileen aldaketa sekuentzial bat gertatzen da. Lehenik eta behin amiloideari loturiko aldaketak gertatzen dira: likido zefalorrakideoan “A β 1-42” edota “A β 1-42/A β 1-40”aren ratioa murriztu egiten da eta ondoren positroi-igorpeneren bidezko tomografia amiloide proteinarentzat positibo bihurtzen da. Amiloidosi-prozesuaren ostean tau proteinaren metaketaren inguruko aldaketak hasten dira: tau fosforilatuaren mailak areagotzen dira likido zefalorrakideoan eta ondoren positroi-igorpeneren bidezko tomografia positibo bihurtzen da tau proteinarentzat. Amiloide eta tau proteinaren metaketak eragin toxikoa du burmuinean eta, horrexegatik, azkenik neurodegenerazioaren biomarkatzaileak agertzen dira (erresonantzia magnetikoan atrofia zein hipometabolismoa fluorodesoxiglukosaren positroi-igorpenerentzako tomografian zein tau osoa zein neurofilamentuaren maila altuak likido zefalorrakideoan) (12,35-38). Laburbilduz, likido zefalorrakideoan ikus genitzake aldaketak modu goiztiarrean eta amiloidearen ingurukoak dira lehenik ikusi ahalko ditugunak.

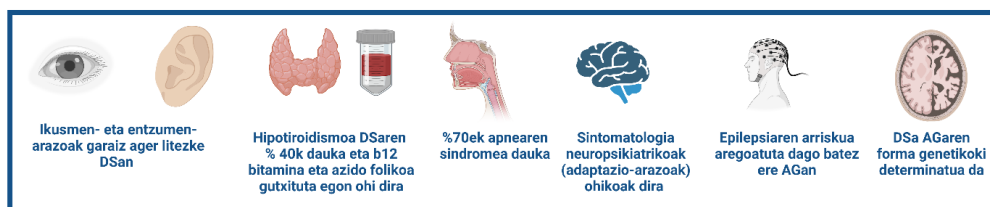
Erresonantzia magnetikoan angiopatia amiloidearen presentzia ohikoagoa da DSa duten pertsonengan, AGaren kasu ez genetikoki determinatuekin alderatuz gero. Era berean, badirudi angiopatia amiloidearen zantzuak dituzten pertsonak garapen kognitibo okerragoa dutela (39-41). Gainerako AGaren kasuetan bezalaxe DSaren barnean ere tau proteinaren zein neurodegenerazioaren biomarkatzaileek lotura zuzenagoa dute AGaren sintomen hasiera edo progresioarekin (12).

Biomarkatzaileen diagnosirako errendimendua gainerako AGaren berdina da eta interpretazioa modu berean egin behar da (12). Erresonantzia magnetikoari dagokionez, badirudi azterketa kualitatibo ohikoez gain, erabilera izan dezakeela espektroskopia bidez Agaren barnean inflamazioa zein degenerazioko lehen zantzuak detektatzeko (42). Neurri berean oraindik ere plasma-biomarkatzaileak ez dira klinika praktikoan aplikatu, ez DSan ez gainerako AG kasuetan, nahiz eta hainbat lanek erakutsi duten tau fosforilatu (181 isoforma gehien aztertutako isoforma esaterako) (43) zein neurofilamentu (NfL) maila altuek diagnostiko goiztiarra egiten lagundu diezaguketela (36) eta neurofilamentuaren kasuan monitorizaziorako ere erabilgarri izan litekeela (44-46). Plasma-biomarkatzaileen papera agian handiagoa izan liteke progresioa neurtu ahal izateko eta horrexegatik entsegu klinikoetan hasi da haien erabilera AGaren kasuetan (12,46), oraindik ez DSa.

2.5. Diagnostiko diferentziala eragin dezaketen osasun-arrazoi ohikoak

Narriadura kognitibo progresiboa AGaren ondorioz gerta baliteke ere, beste hainbat arrazoren presentzia ere arakatu behar dugu. DSa duten pertsonak zahartzaro goiztiarrean (+20 urteko faktore zuzentzailea) goizago garatzen dituzte ikusmen- eta entzumen-arazoak (katarata zein hipoakusia neurosensoriala) eta haiek aztertzea eta egoki tratatzea ezinbestekoa da (9,47) (3. irudia). Gainera, ikusmen-arazoek AGan ager litezkeen pertzepzio-arazoak okertu ditzakete, baita ikusmen-haluzinazioak gertatzeko eta erortzeko arriskua areagotu ere (48). Hipoakusiak, arreta-gaitasunean eragiteaz gain, gizarte-uzkurdura eta sintomatologia depresiboaren garapena eragin ditzake (49). Beraz, gutxienez bi urterik behin gomendagarria da ikusmen- eta entzumen-arazoaren presentzia arakatzeko eta ahal den kasu guztietan ahalik eta azkarren egoki tratatzea.

3. irudia. Down-en sindromearen (DS) barnean narriadura kognitiboa eragin dezaketen osasun-arrazoi nagusiak laburbiltzen dituen irudia. *Biorender.com* aplikazioa erabiliz sortua.



DSaren baitan narriadura kognitiboa eragin dezaketen osasun-arrazoi nagusiak

Hipotiroidismoa ere DSa duten pertsonen % 40an ageri da, eta azido foliko eta B12 bitaminaren defizientzia ere ohikoa da (50). Analitoetan deskribatutako aldaketek ere eragin zuzena izan dezakete

Miren Altuna, Ainara Estanga, Montserrat Clerigué, Maria Arriba, Jon Saldias

pertsonen errendimendu kognitiboan. Berauek erraz diagnostikatu litezke eta kasu gehienetan baita erraz zuzendu ere (51). Hipotiroidismoari dagokionez, sintomatologia kognitiboa edo afektiboa izaten da ohikoena. Gainera, hipotiroidismoak bestelako arrisku-faktore kardiobaskularretan eragin negatibo zuzena izan dezake (9,52).

DSa duten pertsonak apnea-hipopnearen sindromea pairatzeko arriskua ere areagotua dute, prebalentzia % 70etik gorakoa izaki talde honetan (53). Jakina da apnea-hipopnearen sindromeak errendimendukognitiboa kaltetu dezakeela, batez ere arreta eta funtzio exekutiboei dagokienez (54). Diagnosi goiztiarra egitea zailagoa da, zeren eta senitarteko zein zainzaile profesionalek elkarrizketa zein galdetegietan kontatzen dutena ez baitator bat polisomnograman (diagnosirako teknika *gold-standard*) topatzen dugunarekin (53,54). Gaur egun, DSa duen pertsona orok gutxienez bizitzan behin polisomnograma eginda izan beharko lukeela aholkatzen da (54). Zorionez, azken urteotan ikusi da ezgaitasun intelektuala ez duten pertsonentzat eraginkorra den tresna, CPAP (*Continuous positive airway pressure*), erabilgarria dela eta tolerantzia ona duela baita DSa duten pertsonengan ere (55). Oraindik ez da, hala ere, frogatu apneen diagnostiko eta tratamendu goiztiarrak errendimendu kognitiboaren hobekuntza eta potentzialki epilepsia izateko arriskua ere gutxitu dezakeela.

Sintoma neuropsikiatrikoak ere ez dira maiz egoki identifikatzen eta tratatzen. Kontuan izan behar da berauek, eta baita berauek tratatzeko erabiltzen diren tratamenduek ere, egoera kognitiboa kaltetu dezaketela (28). Diagnostiko okerra edo infradiagnostikoa egiteko arrazoen artean, ezgaitasun intelektualari egokitutako irizpide diagnostikorik eza eta psikiatren eta psikologoaren espezializazio falta nabarmentzen dira. DSaren barnean ohikoenak nahaste adaptatiboa eta dolu patologikoa dira, eta haien presentzia arakatzea ezinbestekoa da. Agaren barnean DSan, gainerako AG kasuetan bezalaxe, jokabide-aldaketak eta sintoma psikotikoak ager litezke, baina gaur egun ez dago garbi haien prebalentzia (29,56).

2.6. Epilepsia mioklonikoa Alzheimer-en gaixotasunean

Aipatutako osasun-arazoak AGaren sintomarik gabe edo haien barnean ager daitezke. Alderantziz, epilepsia garatzeko arriskua nabarmen areagotzen da AGaren sintomak garatu ostean, batez ere Agaren sintomak jada aurreko funtzionaltasun-mailan eragin zuzena dutenean (dementia-fasean zehazki) (56-59). DSa duten pertsonak jaio eta lehen 5 urteetan epilepsia izateko arriskua areagotua dute, baina orokorrean epilepsia hori sendatu egiten da. AGaren sintomarik izan ezean, DSa duten pertsona helduetan ez dirudi epilepsia garatzeko arriskua handiagoa denik (57).

AGa epilepsia garatzeko arrisku-faktorea dela jakina da (60) eta DSa duten pertsonengan bereziki (57,58). Gainera, DSaren barnean AGari loturiko epilepsia bestelako AG kasuekin alderatuz gero ezberdina da. Izan ere, krisi epileptiko ohikoenak toniko-klonikoak zein mioklonikoak dira, sintoma motorrak dituztenak hortaz (57,58). Krisi epileptiko gehienak goizeko aurreneko orduetan gertatzen dira eta lo-arazoek horiek garatzeko arriskua areagotu dezaketela uste da (54,57). Era berean, infekzioen testuinguruan ere krisi epileptikoen arriskua bereziki areagoatzen da, estatus epileptiko mioklonikoak ere gerta daitezkeelarik. Epilepsia miokloniko hori garatzen duten DSa duten pertsonak bilakaera okerragoa dutela uste da, bai funtzionalitate-galera azkarragoarekin bai heriotza-arrisku gehiagorekin (12,57).

Hasiera batean epilepsien kasuen % 70 inguru botika antiepileptikoei esker ongi kontrolatzeko gai gara. Horretarako gehienbat eragin antimiklonikoa duten espektro zabaleko botikak erabiltzen ditugu, horien artean lebetiracetamizanik gehien erabiltzen den tratamendua (57,58,60,61). Horien tolerantzia ezgaitasun intelektuala ez duten pertsonetikoa alderagarria da. Hasiera batean eraginkorrak izan badira ere, kasu gutxi batzuetan denborarekin eraginkortasuna galtzen joaten dira eta epilepsia miokloniko progresibo bihurtzen da. Kasu horietan krisi ez-kontrolatuak izateaz gain, maiz oreka- zein ibilera-arazoak garatzen dira (57).

AGa da gaur egun DSa duten pertsonen lehen heriotza-arrazoia eta badirudi epilepsia bera dela DSa duten pertsona helduetan bizi-itxaropena murrizteko beste arrazoietakoa bat, baita AGaren sintomarik ez dagoenean ere (5,10). Edonola ere, 40 urtetik haratago krisi epileptiko bat garatzeak (betiere eragile ez identifikagarriak egon ezean) AGaren fase sintomatikoa izateko % 80ko iragarpen-balio positiboa du (57,58). Askotan krisi epileptikoa da AGa diagnostikatzea ahalbidetzen duen lehen gertakaria, ezgaitasun larria edo sakona duten pertsonetan batez ere. Era berean, AGarekin loturik agertuz gero errepikatzeak arriskua handia denez (DSaren barnean izan edo ez), tratamendu antiepileptikoa hastea aholkugariada lehen krisi epileptiko baten ostean (betiere eragile identifikagarriak ez badago). Monoterapia eta ahalik eta dosi txikiena erabiltzea komeni da, beharrezkoa bada dosia poliki-poliki eskalatuz (57).

2.7. Alzheimer-en gaixotasunarentzat tratamendua

AGaren tratamenduari dagokionez, ez dago tratamendu sendagarriarik. FDAk (*Food and Drug Administration* erakundeak) onartua dauka adukanumab-ekin tratamendua, baina ez EMAk (Europako Medikazio Agentziak). Badirudi horrek AGaren progresioa potentzialki alda dezakeela (biologikoki mesedea erakutsi du, sintomatologiari dagokionez zalantza gehiago daude) (62). Edonola ere, adukanumab-en baldintzazko onarpena ekarri duen saiakuntza klinikoak ez zuen DSa zuten pertsonen parte-hartzerik izan. Gauza bera gertatzen da gaur egun praktika klinikoan Agaren barnean erabiltzeko ditugun tratamendu sintomatikoekin ere, bai azetilcolinesterasan inhibitzaileekin (erribastigmina, donepezilo, galantamina) zein memantinarekin ere.

Praktika klinikoan oinarritutako adituen esperientzia dela medio, azetilcolinesterasaren inhibitzaileak erabiltzea gomendatzen da DSaren barnean AGaren sintomak garatzen direnean. Horien erabilera fase prodromikoetatik abia liteke (63). Uste da sintomatologia afektiboa gutxitzen lagundu dezaketela (apatiaren zein antsietatearen inguruan mesedegarriak direlarik) eta arreta-maila apur bat hobetzeko mesedegarria izan daitekeela gaixotasunaren lehen faseetan (2,63). Era berean, gaixotasunaren fase sintomatiko osoan mantentzea aholkatzen da. Izan ere, badirudi tratamendu honekin jarraitzen duten pertsonen haluzinazio gutxiago izan ohi dituztela edo gutxienez eragin emozional gutxiago dituztela tratamenduarekin jarraituz gero. Gainera, fitxa teknikoan krisi epileptikoak pairatzeko arriskua aregotu dezaketela esan arren, ez dago halakoak ez emateko arrazoirik edo haien tratamendua eteteko beharrik krisi epileptikoak izanez gero. Gaur egun, badakigu praktika klinikoko esperientzia dela medio, ez dutela eragin zuzenik ez krisiak garatzeko arriskuan ez krisien maiztasunean (57,60). Aldiz, memantinaren kasuan, zeina AGaren fase aurreratuagoetan erabiltzen den, ez dago hain garbi DSaren barnean mesedea egin dezakeen kaltea baino handiagoa den. Sintoma neuropsikiatrikoetan izan dezakeen mesedearen eta krisi epileptikoen arriskuan eragin dezakeenaren inguruan ere zalantzak daude. Horregatik, ez da memantina erabiltzea aholkatzen DSaren barnean AGa garatzen bada (2).

Sintomatologia afektiboa, bai antsietatea zein apatia zein anhedonia, garatuz gero, ahal den neurrian benzodiazepinak erabiltzea ekidin behar da. Arrazoi ugari daude horretarako, besteak beste: 1) sintomatologia konfusionala eragin dezakete; 2) erorketa-arriskua gehitu; 3) haien erabilera bat-batean etenez gero krisi epileptikoak izateko arriskua aregotu, eta 4) apnea-hipopnearen sindromean negatiboki eragin dezakete (64,65). Ahal den neurrian tratamenduez-farmakologikoarekin saiatu behar da, baina posible ez balitz serotoninaren birkaptazioaren inhibitzaile selektiboa (SBIS) erabiltzea da aholkugarriena (2). Oraindik eta garrantzitsuagoa da antipsikotikoak ahalik eta gutxien erabiltzea. Izan ere, oso eragin negatiboa izan dezakete pertsonen autonomia funtzionalean, bai kognitiboki zein haien mugikortasunean. Ezinbestekoak baldin badira bakarrik erabili behar dira eta ahalik eta denbora-epe laburrenean. Guztietan tolerantzia-arazo gutxien eragiten duena ketiapina da, ahalik eta dosi baxuenean betiere (66,67).

Tratamendu sintomatikoaren barnean oso garrantzitsua da disfagiaren azterketa egitea. Disfagiaren susmoa izanez gero, ezinbestekoa da elikagaien testura aldatzea eta likidoen lodigarriak erabiltzea

Miren Altuna, Ainara Estanga, Montserrat Clerigué, Maria Arriba, Jon Saldias

(68). Izan ere, DSa duten pertsonen AGaren sintomak garatzen dituztenean disfagia goizago agertzen ondorioz pneumoniak (11,20,69).

DSa duten pertsonengan AGa eta haren barnean ageri diren osasun-arazoak goiz eta egoki diagnostikatu eta tratatu behar ditugu. Hori ahalbidetzen duten tresnak guztion eskuragarri jarri behar dira. Era horretara, bai gaixoen eta haien senitarteko zein zaintzaileen bizi-kalitatea hobetu ahal izango dugu. Era berean, AGaren fisiopatogenia ulertzen lagundu diezaguke DSaren kolektiboak, pertsona horiek genetikoki determinatutako AGa dutelako. Arrazoi horregatik, AGarentzat eraginkorrek izan litezkeen tratamenduak aztertzeke talde egokia da. Horrexegatik, DSa duten pertsonak ardatz hartuta, AGa eta haren barnean ageri diren osasun-arazoen jakintzan aurrerapausoak emateko garaia da.

4. Eskerrak eta finantziaketa

Gipuzkoako Foru Aldundiak Miren Altunari 2022. urtean *La enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down, una nueva realidad sociosanitaria* izeneko proiektuari emandako laguntza eskertu nahi dugu.

5. Erreferentziak.

1. McCarron M, McCallion P, Coppus A, Fortea J, Stemp S, Janicki M, et al. Supporting advanced dementia in people with Down syndrome and other intellectual disability: consensus statement of the International Summit on Intellectual Disability and Dementia. *J Intellect Disabil Res.* 2018 Uzt;62(7):617-24.
2. Fortea J, Zaman SH, Hartley S, Rafii MS, Head E, Carmona-Iragui M. Alzheimer's disease associated with Down syndrome: a genetic form of dementia. *Lancet Neurol.* 2021 Aza;20(11):930-942.
3. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, Sherman SL, Reeves RH. Down syndrome. *Nat Rev Dis Prim.* 2020 Ots;6(1):9.
4. Bull MJ. Down Syndrome. *N Engl J Med.* 2020 Eka;382(24):2344-52.
5. Iulita MF, Garzón Chavez D, Klitgaard Christensen M, Valle Tamayo N, Plana-Ripoll O, Rasmussen SA, Roqué Figuls M, Alcolea D, Videla L, Barroeta I, Benejam B, Altuna M, Padilla C, Pegueroles J, Fernandez S, Belbin O, Carmona-Iragui M, Blesa R, Lleó A, Bejanin A, Fortea J. Association of Alzheimer Disease With Life Expectancy in People With Down Syndrome. *JAMA Netw open.* 2022 Mai;5(5):e2212910.
6. McCarron M, McCallion P, Reilly E, Dunne P, Carroll R, Mulryan N. A prospective 20-year longitudinal follow-up of dementia in persons with Down syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2017 Ira;61(9):843-52.
7. McCarron M, Gill M, McCallion P, Begley C. Health co-morbidities in ageing persons with Down syndrome and Alzheimer's dementia. *J Intellect Disabil Res.* 2005 Uzt;49(Pt 7):560-6.
8. Tyrrell J, Cosgrave M, McCarron M, McPherson J, Calvert J, Kelly A, McLaughlin M, Gill M, Lawlor BA. Dementia in people with Down's syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2001 Abe;16(12):1168-74.
9. Startin CM, D'Souza H, Ball G, Hamburg S, Hithersay R, Hughes KMO, Massand E, Karmiloff-Smith A, Thomas MSC; LonDownS Consortium, Strydom A. Health

- comorbidities and cognitive abilities across the lifespan in Down syndrome. *J Neurodev Disord*. 2020 Urt;12(1):4.
10. Hithersay R, Startin CM, Hamburg S, Mok KY, Hardy J, Fisher EMC, Tybulewicz VJ, Nizetic D, Strydom A. Association of Dementia With Mortality Among Adults With Down Syndrome Older Than 35Years. *JAMA Neurol*. 2019 Ots;76(2):152-60.
 11. Cooper S-A, Allan L, Greenlaw N, McSkimming P, Jasilek A, Henderson A, McCowan C, Kinnear D, Melville C. Rates, causes, place and predictors of mortality in adults with intellectual disabilities with and without Down syndrome: cohort study with record linkage. *BMJ Open*. 2020 Mai;10(5):e036465.
 12. Fortea J, Vilaplana E, Carmona-Iragui M, Benejam B, Videla L, Barroeta I, Fernández S, Altuna M, Pegueroles J, Montal V, Valldeneu S, Giménez S, González-Ortiz S, Muñoz L, Estellés T, Illán-Gala I, Belbin O, Camacho V, Wilson LR, Annus T, Osorio RS, Videla S, Lehmann S, Holland AJ, Alcolea D, Clarimón J, Zaman SH, Blesa R, Lleó A. Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. *Lancet (London, England)*. 2020 Eka;395(10242):1988-97.
 13. Gomez W, Morales R, Maracaja-Coutinho V, Parra V, Nassif M. Down syndrome and Alzheimer's disease: common molecular traits beyond the amyloid precursor protein. *Aging (Albany NY)*. 2020 Urt;12(1):1011-33.
 14. Hithersay R, Hamburg S, Knight B, Strydom A. Cognitive decline and dementia in Down syndrome. *Curr Opin Psychiatry*. 2017 Mar;30(2):102-7.
 15. Benejam B, Videla L, Vilaplana E, Barroeta I, Carmona-Iragui M, Altuna M, Valldeneu S, Fernandez S, Giménez S, Iulita F, Garzón D, Bejanin A, Bartrés-Faz D, Videla S, Alcolea D, Blesa R, Lleó A, Fortea J. Diagnosis of prodromal and Alzheimer's disease dementia in adults with Down syndrome using neuropsychological tests. *Alzheimer's Dement Diagnosis, Assess Dis Monit*. 2020;12(1).
 16. Aschenbrenner AJ, Baksh RA, Benejam B, Beresford-Webb JA, Coppus A, Fortea J, Handen BL, Hartley S, Head E, Jaeger J, Levin J, Loosli SV, Rebillat AS, Sacco S, Schmitt FA, Thurlow KE, Zaman S, Hassenstab J, Strydom A. Markers of early changes in cognition across cohorts of adults with Down syndrome at risk of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Dement (Amsterdam, Netherlands)*. 2021;13(1):e12184.
 17. Alcolea D, Clarimón J, Carmona-Iragui M, Illán-Gala I, Morenas-Rodríguez E, Barroeta I, Ribosa-Nogué R, Sala I, Sánchez-Saudinós MB, Videla L, Subirana A, Benejam B, Valldeneu S, Fernández S, Estellés T, Altuna M, Santos-Santos M, García-Losada L, Bejanin A, Pegueroles J, Montal V, Vilaplana E, Belbin O, Dols-Icardo O, Sirisi S, Querol-Vilaseca M, Cervera-Carles L, Muñoz L, Núñez R, Torres S, Camacho MV, Carrió I, Giménez S, Delaby C, Rojas-García R, Turon-Sans J, Pagonabarraga J, Jiménez A, Blesa R, Fortea J, Lleó A. The Sant Pau Initiative on Neurodegeneration (SPIN) cohort: A data set for biomarker discovery and validation in neurodegenerative disorders. *Alzheimer's Dement Transl Res Clin Interv*. 2019;5.
 18. Beresford-Webb JA, Mak E, Grigorova M, Daffern SJ, Holland AJ, Zaman SH. Establishing diagnostic thresholds for Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: the Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People

Miren Altuna, Ainara Estanga, Montserrat Clerigué, Maria Arriba, Jon Saldias

- with Down's Syndrome and Others with Intellectual Disabilities (CAMDEX-DS). *BJPsych open*. 2021 Api;7(3):e79.
19. Esteba-Castillo S, Dalmau-Bueno A, Ribas-Vidal N, Vilà-Alsina M, Novell-Alsina R, García-Alba J. [Adaptation and validation of CAMDEX-DS (Cambridge Examination for Mental Disorders of Older People with Down's Syndrome and others with intellectual disabilities) in Spanish population with intellectual disabilities]. *Rev Neurol*. 2013 Urr;57(8):337-46.
 20. Evenhuis HM. Further evaluation of the Dementia Questionnaire for Persons with Mental Retardation (DMR). *J Intellect Disabil Res*. 1996 Abu;40 (Pt 4):369-73.
 21. Fonseca LM, Mattar GP, Haddad GG, Burduli E, McPherson SM, Guilhoto LM de FF, Yassuda MS, Busatto GF, Bottino CMC, Hoexter MQ, Chaytor NS. Neuropsychiatric Symptoms of Alzheimer's Disease in Down Syndrome and Its Impact on Caregiver Distress. *J Alzheimers Dis*. 2021;81(1):137-54.
 22. Santoro JD, Pagarkar D, Chu DT, Rosso M, Paulsen KC, Levitt P, Rafii MS. Neurologic complications of Down syndrome: a systematic review. *J Neurol*. 2021 Abe;268(12):4495-509.
 23. Dekker AD, Ulgiati AM, Groen H, Boxelaar VA, Sacco S, Falquero S, Carfi A, di Paola A, Benejam B, Valldeneu S, Fopma R, Oosterik M, Hermelink M, Beugelsdijk G, Schippers M, Henstra H, Scholten-Kuiper M, Willink-Vos J, de Ruiters L, Willems L, Loonstra-de Jong A, Coppus AMW, Tollenaere M, Fortea J, Onder G, Rebillat AS, Van Dam D, De Deyn PP. The Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia in Down Syndrome Scale (BPSD-DS II): Optimization and Further Validation. *J Alzheimers Dis*. 2021;81(4):1505-27.
 24. Dekker AD, Strydom A, Coppus AMW, Nizetic D, Vermeiren Y, Naudé PJW, Van Dam D, Potier MC, Fortea J, De Deyn PP. Behavioural and psychological symptoms of dementia in Down syndrome: Early indicators of clinical Alzheimer's disease? *Cortex*. 2015 Abe;73:36-61.
 25. Sinai A, Mokrysz C, Bernal J, Bohnen I, Bonell S, Courtenay K, Dodd K, Gazizova D, Hassiotis A, Hillier R, McBrien J, McCarthy J, Mukherji K, Naeem A, Perez-Achiaga N, Rantell K, Sharma V, Thomas D, Walker Z, Whitham S, Strydom A. Predictors of Age of Diagnosis and Survival of Alzheimer's Disease in Down Syndrome. *J Alzheimers Dis*. 2018;61(2):717-28.
 26. Snyder HM, Bain LJ, Brickman AM, Carrillo MC, Esbensen AJ, Espinosa JM, Fernandez F, Fortea J, Hartley SL, Head E, Hendrix J, Kishnani PS, Lai F, Lao P, Lemere C, Mobley W, Mufson EJ, Potter H, Zaman SH, Granholm AC, Rosas HD, Strydom A, Whitten MS, Rafii MS. Further understanding the connection between Alzheimer's disease and Down syndrome. *Alzheimers Dement*. 2020 Uzt;16(7):1065-77.
 27. Bejanin A, Iulita MF, Vilaplana E, Carmona-Iragui M, Benejam B, Videla L, Barroeta I, Fernandez S, Altuna M, Pegueroles J, Montal V, Valldeneu S, Giménez S, González-Ortiz S, Muñoz L, Padilla C, Aranha MR, Estellés T, Illán-Gala I, Belbin O, Camacho V, Wilson LR, Annus T, Osorio RS, Videla S, Lehmann S, Holland AJ, Zetterberg H, Blennow K, Alcolea D, Clarimon J, Zaman SH, Blesa R, Lleó A, Fortea J. Association of

- Apolipoprotein E ϵ 4 Allele With Clinical and Multimodal Biomarker Changes of Alzheimer Disease in Adults With Down Syndrome. *JAMA Neurol.* 2021 Abu;78(8):937-47.
28. D'Souza H, Mason L, Mok KY, Startin CM, Hamburg S, Hithersay R, Baksh RA, Hardy J, Strydom A, Thomas MSC; London Down Syndrome (LonDownS) Consortium. Differential Associations of Apolipoprotein E ϵ 4 Genotype With Attentional Abilities Across the Life Span of Individuals With Down Syndrome. *JAMA Netw open.* 2020 Ira;3(9):e2018221.
 29. Reppermund S, Srasuebkul P, Dean K, Trollor JN. Factors associated with death in people with intellectual disability. *J Appl Res Intellect Disabil.* 2020 Mai;33(3):420-9.
 30. Real de Asua D, Mayer MA, Ortega MDC, Borrel JM, Bermejo TJ, González-Lamuño D, Manso C, Moldenhauer F, Carmona-Iragui M, Hüls A, Sherman SL, Strydom A, de la Torre R, Dierssen M. Comparison of COVID-19 and Non-COVID-19 Pneumonia in Down Syndrome. *J Clin Med.* 2021 Abu 23;10(16):3748.
 31. Hüls A, Costa ACS, Dierssen M, Baksh RA, Bargagna S, Baumer NT, Brandão AC, Carfi A, Carmona-Iragui M, Chicoine BA, Ghosh S, Lakhanpaul M, Manso C, Mayer MA, Ortega MDC, de Asua DR, Rebillat AS, Russell LA, Sgandurra G, Valentini D, Sherman SL, Strydom A; T21RS COVID-19 Initiative. Medical vulnerability of individuals with Down syndrome to severe COVID-19-data from the Trisomy 21 Research Society and the UK ISARIC4C survey. *EClinicalMedicine.* 2021 Mar;33:100769.
 32. Abrahamson EE, Head E, Lott IT, Handen BL, Mufson EJ, Christian BT, Klunk WE, Ikonovic MD. Neuropathological correlates of amyloid PET imaging in Down syndrome. *Dev Neurobiol.* 2019 Uzt;79(7):750-66.
 33. Zammit MD, Tudorascu DL, Laymon CM, Hartley SL, Zaman SH, Ances BM, Johnson SC, Stone CK, Mathis CA, Klunk WE, Cohen AD, Handen BL, Christian BT. PET measurement of longitudinal amyloid load identifies the earliest stages of amyloid-beta accumulation during Alzheimer's disease progression in Down syndrome. *Neuroimage.* 2021 Mar;228:117728.
 34. Carmona-Iragui M, Santos T, Videla S, Fernández S, Benejam B, Videla L, Alcolea D, Blennow K, Blesa R, Lleó A, Fortea J. Feasibility of Lumbar Puncture in the Study of Cerebrospinal Fluid Biomarkers for Alzheimer's Disease in Subjects with Down Syndrome. *J Alzheimers Dis.* 2017;55(4):1489-96.
 35. Lemoine L, Ledreux A, Mufson EJ, Perez SE, Simic G, Doran E, Lott I, Carroll S, Bharani K, Thomas S, Gilmore A, Hamlett ED, Nordberg A, Granholm AC. Regional binding of tau and amyloid PET tracers in Down syndrome autopsy brain tissue. *Mol Neurodegener.* 2020 Aza;15(1):68.
 36. Fortea J, Carmona-Iragui M, Benejam B, Fernández S, Videla L, Barroeta I, Alcolea D, Pegueroles J, Muñoz L, Belbin O, de Leon MJ, Maceski AM, Hirtz C, Clarimón J, Videla S, Delaby C, Lehmann S, Blesa R, Lleó A. Plasma and CSF biomarkers for the diagnosis of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2018 Urr;17(10):860-9.

Miren Altuna, Ainara Estanga, Montserrat Clerigué, Maria Arriba, Jon Saldias

37. Neale N, Padilla C, Fonseca LM, Holland T, Zaman S. Neuroimaging and other modalities to assess Alzheimer's disease in Down syndrome. *NeuroImage Clin.* 2018;17:263-71.
38. Padilla C, Montal V, Walpert MJ, Hong YT, Fryer TD, Coles JP, Aigbirhio FI, Hartley SL, Cohen AD, Tudorascu DL, Christian BT, Handen BL, Klunk WE, Holland AJ, Zaman SH. Cortical atrophy and amyloid and tau deposition in Down syndrome: A longitudinal study. *Alzheimer's Dement (Amsterdam, Netherlands).* 2022;14(1):e12288.
39. Carmona-Iragui M, Videla L, Lleó A, Fortea J. Down syndrome, Alzheimer disease, and cerebral amyloid angiopathy: The complex triangle of brain amyloidosis. *Dev Neurobiol.* 2019 Uzt;79(7):716-37.
40. Aranha MR, Fortea J, Carmona-Iragui M. Cerebral Amyloid Angiopathy-Related Inflammation in Down Syndrome-Related Alzheimer Disease. *Neurology.* 2022 Api 25:10.1212/WNL.0000000000200704.
41. Carmona-Iragui M, Balasa M, Benejam B, Alcolea D, Fernández S, Videla L, Sala I, Sánchez-Saudinós MB, Morenas-Rodríguez E, Ribosa-Nogué R, Illán-Gala I, Gonzalez-Ortiz S, Clarimón J, Schmitt F, Powell DK, Bosch B, Lladó A, Rafii MS, Head E, Molinuevo JL, Blesa R, Videla S, Lleó A, Sánchez-Valle R, Fortea J. Cerebral amyloid angiopathy in Down syndrome and sporadic and autosomal-dominant Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement.* 2017 Aza;13(11):1251-60.
42. Montal V, Barroeta I, Bejanin A, Pegueroles J, Carmona-Iragui M, Altuna M, Benejam B, Videla L, Fernández S, Padilla C, Aranha MR, Iulita MF, Vidal-Piñeiro D, Alcolea D, Blesa R, Lleó A, Fortea J; Down Alzheimer Barcelona Neuroimaging Initiative. Metabolite Signature of Alzheimer's Disease in Adults with Down Syndrome. *Ann Neurol.* 2021 Ira;90(3):407-16.
43. Lleó A, Zetterberg H, Pegueroles J, Karikari TK, Carmona-Iragui M, Ashton NJ, Montal V, Barroeta I, Lantero-Rodríguez J, Videla L, Altuna M, Benejam B, Fernandez S, Valldeneu S, Garzón D, Bejanin A, Iulita MF, Camacho V, Medrano-Martorell S, Belbin O, Clarimon J, Lehmann S, Alcolea D, Blesa R, Blennow K, Fortea J. Phosphorylated tau181 in plasma as a potential biomarker for Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Nat Commun.* 2021 Uzt;12(1):4304.
44. Carmona-Iragui M, Alcolea D, Barroeta I, Videla L, Muñoz L, Van Pelt KL, Schmitt FA, Lightner DD, Koehl LM, Jicha G, Sacco S, Mircher C, Pape SE, Hithersay R, Clare ICH, Holland AJ, Nübling G, Levin J, Zaman SH, Strydom A, Rebillat AS, Head E, Blesa R, Lleó A, Fortea J. Diagnostic and prognostic performance and longitudinal changes in plasma neurofilament light chain concentrations in adults with Down syndrome: a cohort study. *Lancet Neurol.* 2021 Abu;20(8):605-14.
45. Alhajraf F, Ness D, Hye A, Strydom A. Plasma amyloid and tau as dementia biomarkers in Down syndrome: Systematic review and meta-analyses. *Dev Neurobiol.* 2019 Uzt;79(7):684-98.
46. Montoliu-Gaya L, Strydom A, Blennow K, Zetterberg H, Ashton NJ. Blood Biomarkers for Alzheimer's Disease in Down Syndrome. *J Clin Med.* 2021 Abu;10(16).

47. Bayen E, Possin KL, Chen Y, Cleret de Langavant L, Yaffe K. Prevalence of Aging, Dementia, and Multimorbidity in Older Adults With Down Syndrome. *JAMA Neurol.* 2018 Aza;75(11):1399-406.
48. Real de Asua D, Quero M, Moldenhauer F, Suarez C. Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down syndrome. *Eur J Intern Med.* 2015 Uzt;26(6):385-91.
49. Picciotti PM, Carfi A, Anzivino R, Paludetti G, Conti G, Brandi V, Bernabei R, Onder G. Audiologic Assessment in Adults With Down Syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2017 Uzt;122(4):333-41.
50. de Gonzalo-Calvo D, Barroeta I, Nan MN, Rives J, Garzón D, Carmona-Iragui M, Benejam B, Videla L, Fernández S, Altuna M, Valldeneu S, Blesa R, Lleó A, Blanco-Vaca F, Fortea J, Tondo M. Evaluation of biochemical and hematological parameters in adults with Down syndrome. *Sci Rep.* 2020 Abu;10(1):13755.
51. Lai F, Mercaldo ND, Wang CM, Hersch MS, Hersch GG, Rosas HD. Association between Hypothyroidism Onset and Alzheimer Disease Onset in Adults with Down Syndrome. *Brain Sci.* 2021 Ira;11(9).
52. Hermans H, Evenhuis HM. Multimorbidity in older adults with intellectual disabilities. *Res Dev Disabil.* 2014 Api;35(4):776-83.
53. Giménez S, Videla L, Romero S, Benejam B, Clos S, Fernández S, Martínez M, Carmona-Iragui M, Antonijoan RM, Mayos M, Fortuna A, Peñacoba P, Plaza V, Osorio RS, Sharma RA, Bardés I, Rebillat AS, Lleó A, Blesa R, Videla S, Fortea J. Prevalence of Sleep Disorders in Adults With Down Syndrome: A Comparative Study of Self-Reported, Actigraphic, and Polysomnographic Findings. *J Clin sleep Med.* 2018 Urr;14(10):1725-33.
54. Giménez S, Altuna M, Blessing E, Osorio RM, Fortea J. Sleep Disorders in Adults with Down Syndrome. *J Clin Med.* 2021 Uzt;10(14).
55. Giménez S, Farre A, Morente F, Videla L, Gutiérrez M, Clos S, Fernández A, Blanco M, Altuna M, Pegueroles J, Asensio A, Benejam B, Batista M, Barroeta I, Fortuna A, Fortea J, Mayos M. Feasibility and Long-Term Compliance to Continuous Positive Airway Pressure Treatment in Adults With Down Syndrome, a Genetic Form of Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2022;16:838412.
56. Gholipour T, Mitchell S, Sarkis RA, Chemali Z. The clinical and neurobehavioral course of Down syndrome and dementia with or without new-onset epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017 Mar;68:11-6.
57. Altuna M, Giménez S, Fortea J. Epilepsy in Down Syndrome: A Highly Prevalent Comorbidity. Vol. 10, *Journal of Clinical Medicine.* 2021.
58. Aller-Alvarez JS, Menendez-Gonzalez M, Ribacoba-Montero R, Salvado M, Vega V, Suarez-Moro R, Sueiras M, Toledo M, Salas-Puig J, Álvarez-Sabin J. Myoclonic epilepsy in Down syndrome and Alzheimer disease. *Neurologia.* 2017 Mar;32(2):69-73.
59. d'Orsi G, Specchio LM. Progressive myoclonus epilepsy in Down syndrome patients with dementia. *J Neurol.* 2014 Abu;261(8):1584-97.

Miren Altuna, Ainara Estanga, Montserrat Clerigué, Maria Arriba, Jon Saldias

60. Altuna M, Olmedo-Saura G, Carmona-Iragui M, Fortea J. Mechanisms Involved in Epileptogenesis in Alzheimer's Disease and Their Therapeutic Implications. *Int J Mol Sci.* 2022 Api;23(8).
61. Sangani M, Shahid A, Amina S, Koubeissi M. Improvement of myoclonic epilepsy in Down syndrome treated with levetiracetam. *Epileptic Disord.* 2010 Eka;12(2):151-4.
62. Dhillon S. Aducanumab: First Approval. *Drugs.* 2021 Abu;81(12):1437-43.
63. Eady N, Sheehan R, Rantell K, Sinai A, Bernal J, Bohnen I, Courtenay K, Dodd K, Gazizova D, Hassiotis A, Hillier R, McBrien J, Mukherji K, Naeem A, Perez-Achiaga N, Sharma V, Thomas D, Walker Z, McCarthy J, Strydom A. Impact of cholinesterase inhibitors or memantine on survival in adults with Down syndrome and dementia: clinical cohort study. *Br J Psychiatry.* 2018 Mar;212(3):155-60.
64. Ettcheto M, Olloquequi J, Sánchez-López E, Busquets O, Cano A, Manzine PR, Beas-Zarate C, Castro-Torres RD, García ML, Bulló M, Auladell C, Folch J, Camins A. Benzodiazepines and Related Drugs as a Risk Factor in Alzheimer's Disease Dementia. *Front Aging Neurosci.* 2020 Urt 8;11:344.
65. Borda MG, Jaramillo-Jimenez A, Oesterhus R, Santacruz JM, Tovar-Rios DA, Soennesyn H, et al. Benzodiazepines and antidepressants: Effects on cognitive and functional decline in Alzheimer's disease and Lewy body dementia. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2021 Eka;36(6):917-25.
66. Oh ES, Rosenberg PB, Rattinger GB, Stuart EA, Lyketsos CG, Leoutsakos J-MS. Psychotropic Medication and Cognitive, Functional, and Neuropsychiatric Outcomes in Alzheimer's Disease (AD). *J Am Geriatr Soc.* 2021 Api;69(4):955-63.
67. Deutsch SI, Burket JA. Psychotropic medication use for adults and older adults with intellectual disability; selective review, recommendations and future directions. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2021 Urt;104:110017.
68. Lazenby T. The impact of aging on eating, drinking, and swallowing function in people with Down's syndrome. *Dysphagia.* 2008 Mar;23(1):88-97.
69. Esbensen AJ, Seltzer MM, Greenberg JS. Factors predicting mortality in midlife adults with and without Down syndrome living with family. *J Intellect Disabil Res.* 2007 Abe;51(Pt 12):1039-50.