

Enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down

Por Jesús Flórez

PLANTEAMIENTO GENERAL

La presencia de alteraciones patológicas propias de la enfermedad de Alzheimer en el cerebro de todas las personas con síndrome de Down a partir de una determinada edad y la sobreexpresión del gen APP y de sus productos a lo largo de la vida de estas personas, como consecuencia de su presencia en el cromosoma 21, son los dos pilares sobre los que se basa la afirmación, comúnmente aceptada, de que existe una estrecha relación entre el síndrome de Down y la enfermedad de Alzheimer. Si bien esta relación es innegable en términos generales, resulta más difícil concretarla en términos prácticos, tanto si se trata de establecer cifras globales de prevalencia como si se intenta descender al diagnóstico preciso en los casos concretos, sobre todo cuando el clínico o el cuidador se enfrenta con el momento difícil de establecer el inicio del posible proceso.

Existen varias cuestiones que condicionan seriamente el análisis de esta relación. El modo de realizar el diagnóstico es elemento clave pero, a falta de un marcador biológico objetivo, el diagnóstico clínico de demencia se basa en datos de observación y en tests de evaluación. Para ello, ha de establecerse previamente qué datos son fiables y decisivos. ¿Sirven los datos de diagnóstico, universalmente aceptados en la población general, como prueba diagnóstica para la población con síndrome de Down? ¿Permite la discapacidad intelectual que en su conjunto presentan las personas con síndrome de Down evaluar modificaciones, a veces sutiles, en la capacidad cognitiva y en las habilidades adaptativas con los tests habitualmente empleados para diagnosticar y valorar la evaluación a lo largo del tiempo y la respuesta al tratamiento? Las enormes diferencias interindividuales que existen dentro de la población con síndrome de Down, tanto en sus capacidades personales como estilos de vida, ¿influyen en la iniciación del proceso de demencia o en la apreciación de signos críticos para el diagnóstico?

Esta última cuestión cobra enorme trascendencia. Lógicamente, los datos de incidencia y prevalencia de que hoy disponemos se basan en poblaciones de personas con síndrome de Down de edad avanzada que, en su mayoría y a la vista de la evolución positiva que se está consiguiendo en los resultados de la atención global a la persona con síndrome de Down, formaban grupos con escaso bagaje personal en las dimensiones cognitiva y adaptativa (muchos de ellos institucionalizados). Las nuevas generaciones (de entre 30 y 40 años hacia abajo) ofrecen un panorama muy diferente. Desconocemos el grado en que este mejor desarrollo personal y su correspondiente influencia sobre su entorno, puedan modificar o determinar la evolución de los factores neurobiológicos responsa-

EN RESUMEN | Existe una estrecha relación entre el síndrome de Down y la enfermedad de Alzheimer pero resulta difícil concretarla en términos prácticos, tanto si se trata de establecer cifras globales de prevalencia como si se intenta descender al diagnóstico preciso en los casos concretos. La tasa media de prevalencia de enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down parece estar alrededor del 15%, y aumenta con la edad. La media de edad a la que se inicia en la población con síndrome de Down es considerablemente más baja: unos 20 años antes que en la población general. La sobredosis del gen APP y de otros genes relacionados con la fosforilación de la proteína tau, presentes en el cromosoma 21, junto con el exceso de estrés oxidativo, pueden ser factores determinantes que expliquen esa mayor tendencia a que las personas con síndrome de Down puedan desarrollar este tipo de demencia.

JESÚS FLÓREZ

Es Catedrático de farmacología:

Correo-e:

florezj@unican.es

bles de los cambios neuropatológicos que determinan la iniciación y desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. Esto ha de tenerse muy en cuenta a la hora de valorar los datos de las encuestas.

PREVALENCIA DE DEMENCIA TIPO ALZHEIMER EN EL SÍNDROME DE DOWN

A partir del trabajo pionero de Mann (1988), la mayoría de los estudios indican que todas las personas con síndrome de Down de más de 35 años presentan signos neuropatológicos cerebrales que son propios de la enfermedad de Alzheimer; pero los estudios de prevalencia indican que no todas desarrollan los síntomas clínicos que acompañan o definen la demencia. Las cifras que se dan varían muy notablemente, entre el 7 y el 50% (Zigman et al, 1995; Zigman y Lott, 2007), dependiendo de lo estrictos que sean los criterios, las medidas que se hayan seleccionado para establecer el diagnóstico y la población concreta en la que se haya estudiado. Visser et al. (1997) siguieron a 307 personas que estaban institucionalizadas, de edades entre 10 y 72 años, y hallaron que 56 (18%) desarrollaron síntomas de demencia de Alzheimer a una media de edad de 56 años. Esta tasa de prevalencia aumentó claramente cuanto mayor era la edad de la población: 11% a los 40-49 años; 66% a los 50-59 años; 77% a los 60-69 años; 100% por encima de los 70 años. En comparación, Holland et al. (1998) investigaron la prevalencia de demencia en una muestra de gente mayor con síndrome de Down (no especificaron cuántas personas estaban institucionalizadas). De una población de 75 adultos, el 24% cumplió los criterios diagnósticos para al menos una forma de demencia. Los participantes más jóvenes (30 a 39 años) que recibieron diagnóstico de demencia utilizando los criterios CAMDEX (The Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly) tendieron a ser diagnosticados con la variante del lóbulo frontal (ver más adelante), mientras que los que estaban en el grupo de 50 a 59 años tendieron a recibir el diagnóstico de Alzheimer. Tyrrell et al. (2001) hallaron una tasa de prevalencia del 13% para la demencia de Alzheimer en una población no institucionalizada de 285 personas con síndrome de Down. Las variables más predictivas fueron la edad, el cuestionario de Habilidades de la Vida Diaria y la epilepsia. Coppus et al. (2006) obtuvieron una prevalencia de 16,8% en una población de 506 personas con síndrome de Down mayores de 45 años. La tasa de prevalencia se doblaba en cada intervalo de 5 años: hasta los 49 años fue del 8,9%, de 50 a 54 años fue del 17,7% y de 55 a 59 años fue del 32,1%. Pasados los 60 años hubo un ligero descenso (25,6%) quizá por la mayor mortalidad en los mayores con enfermedad de Alzheimer frente a los que no la tenían. También comprobaron que estaba fuertemente asociada una historia de depresión.

En resumen: la tasa media de prevalencia de enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down parece estar alrededor del 15%, y aumenta con la edad. Depende fuertemente de qué instrumentos diagnósticos se elijan y de los criterios que se empleen. Parece haber un consenso en el sentido de que, si bien la tasa de prevalencia en su conjunto puede ser similar o ligeramente superior a la que se observa en la población general, *la media de edad a la que se inicia en la población con síndrome de Down es considerablemente más baja: unos 20 años antes que en la población general* (Niewenhuis-Mark, 2009).

DIAGNÓSTICO DE DEMENCIA EN EL SÍNDROME DE DOWN

La principal cuestión está en saber si los instrumentos que se utilizan para evaluar la enfermedad de Alzheimer en la población general son igualmente válidos para la que tiene síndrome de Down. En efecto, es posible que existan dificultades para cumplimentar los diversos tests, tanto verbales como no verbales, diseñados originalmente para personas con CI por encima de 100, y que, debido a su menor CI, no lleguen a alcanzar ni siquiera puntuaciones muy bajas (efecto “suelo”). Muchas de esas pruebas requieren habilidad verbal, atención y otras destrezas de las que pueden carecer algunas personas con síndrome de Down. La depresión puede estar presente frecuentemente, pero en el síndrome de Down puede mostrar manifestaciones algo

[Tabla I] PROCESOS PATOLÓGICOS QUE SE DEBEN DESCARTAR ANTES DE DIAGNOSTICAR ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN LAS PERSONAS CON SÍNDROME DE DOWN

- Depresión y otros problemas psicológicos
- Apnea del sueño
- Trastorno tiroideo
- Déficit de vitamina B12
- Enfermedades metabólicas (renales, diabetes, anomalías del calcio)
- Enfermedad celíaca
- Pérdida de audición o de visión
- Inestabilidad atlo-axoidea u otros problemas cervicales
- Cardiopatías
- Trastornos convulsivos
- Hidrocefalia con presión normal
- Efectos secundarios de los medicamentos
- Dolor crónico por diversas causas (cólicos, artrosis, etc.)

diferentes: no saben verbalizarlo y se ha de recurrir a otros signos (lloro, retraimiento, insomnio, aspecto decaído). Además, es relativamente frecuente que con la edad vayan apareciendo fenómenos depresivos en la población con síndrome de Down, con síntomas que muy bien pueden confundir el diagnóstico (McGuire y Chicoine, 2010).

Igualmente, pueden aparecer en la población con síndrome de Down signos propios de alteraciones físicas (por ejemplo, pérdidas sensoriales de visión o audición, hipotiroidismo, apnea del sueño, dolor o molestias por causas orgánicas) que entorpecen el funcionamiento general de una persona e incluso provocan reacciones de conducta, y todo ello puede hacer sospechar falsamente que se inicia la aparición de la enfermedad de Alzheimer. De ahí la necesidad, nunca suficientemente recomendada, de realizar un examen físico completo antes de emitir un diagnóstico. En la tabla I se exponen los procesos patológicos que se deben descartar antes de emitir el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer.

Los síntomas iniciales de la demencia Alzheimer en la población con síndrome de Down pueden diferir de los que se ven en el resto de la población. En la población general, es frecuente que se inicie con problemas de memoria episódica y de orientación. En el síndrome de Down pueden ser más frecuentes los llamados *síntomas de la corteza prefrontal*: indiferencia, falta de cooperación, apatía, depresión, deficiente comunicación social y alteraciones en las diversas manifestaciones del funcionamiento adaptativo; y sólo más adelante puede manifestarse la pérdida de memoria (Ball et al., 2006; Zigman et al., 1996). Pueden verse igualmente fallos en la función ejecutiva que exige capacidad de planificación, articulación y atención. Son éstos los puntos que un buen test ha de saber evaluar en las personas con síndrome de Down.

Es interesante el razonamiento de Azizeh et al. (2000) para explicar la hipótesis de esta temprana deficiencia prefrontal. Se debería a que las alteraciones neuropatológicas se iniciarían en los lóbulos frontales, y no en el hipocampo como en el resto de la población. Es importante, en este sentido, el trabajo de Beacher et al. (2010) que muestra mediante estudios de neuroimagen en personas con síndrome de Down, pero sin demencia, una reducción de volumen de los lóbulos frontales que progresa con la edad; no así en el volumen del hipocampo. Es sabido que la actividad prefrontal es uno de los puntos débiles en las personas con síndrome de Down, por lo que su afectación por las lesiones propias de la enfermedad de Alzheimer ocasionaría un declive más precoz y visible. La disfunción de la corteza prefrontal, pues, aparece como característica más específica de la demencia Alzheimer en las personas con síndrome de Down (v. también Ball et al., 2008; Deb et al., 2007; Krinsky-McHale et al., 2008).

De cara al diagnóstico de enfermedad de Alzheimer en la población con síndrome de Down, y en lo que respecta a la valoración de su funcionamiento cognitivo, se recomiendan diversos **test diagnósticos** que han sido adaptados a su capacidad mental para evitar el efecto suelo. Hon

et al. (1999) adaptaron el *Cambridge Cognitive Examination* (CAMCOG-R) y lo consideran válido para detectar cambios cognitivos en personas con síndrome de Down con discapacidad de grado leve o moderado o en las primeras etapas de la enfermedad de Alzheimer. Ball et al. (2004, 2006) adaptaron el *Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly* (CAMDEX-R) (Roth et al., 1999) en una nueva versión para personas con síndrome de Down u otras discapacidades intelectuales (CAMDEX-DS), con el cual detectan declives en el funcionamiento ejecutivo así como modificaciones de personalidad y de conducta. Incluso antes de que parezcan los declives en memoria y orientación. Esta versión ha sido validada a la población española (Esteba, 2010).

Otros test cognitivos que se utilizan en la población con síndrome de Down son el *Manual of the Dementia Questionnaire for Persons with Mental Retardation* (DMR) (Evenhuis, 1992), la *Dementia Scale for Down Syndrome* (DSDS) (Gedy, 1995) que está orientada más específicamente hacia los síntomas de la demencia de Alzheimer.

Dadas sus características, es especialmente importante valorar los cambios que aparecen en el estado emocional, en la motivación y en el funcionamiento ejecutivo mediante entrevistas, informes de los cuidadores y cuestionarios. Porque a la disfunción ejecutiva es frecuente que acompañen los cambios de comportamiento y de habilidades sociales, más fácilmente detectables. En la tabla 2 se ofrece un listado de cambios en la conducta que han sido recogidos a partir de los estudios de diversos autores (Nieuwenhuis-Mark, 2009).

Hay dos aspectos a destacar de forma especial en el diagnóstico de enfermedad de Alzheimer en las personas con síndrome de Down. El primero es la facilidad con que muchos de los síntomas arriba indicados pueden confundirse con el diagnóstico de depresión por ser comunes a ambas condiciones. La diferencia es importante porque el pronóstico y el tratamiento son radicalmente distintos. Es necesario hacer un seguimiento del funcionamiento afectivo mediante observación longitudinal, dado que en la depresión es más probable que aparezcan altibajos en el estado de ánimo y es reversible mediante fármacos, mientras que en la enfermedad de Alzheimer los síntomas son progresivos y el deterioro es irreversible. Los datos de la tabla 3 ayudan a discriminar los síntomas.

[Tabla II] CAMBIOS DE CONDUCTA DESCRITOS EN PERSONAS CON SÍNDROME DE DOWN DIAGNOSTICADAS DE ENFERMEDAD DE ALZHEIMER. (Nieuwenhuis - Mark, 2009)

- Apatía
- Episodios de excitación ruidosa
- Irritabilidad
- Andar perdida, confusión
- Conducta destructiva, agresiva o difícil
- Letargia, retraimiento, pérdida de interés
- Estar como “boba”
- Limitación en la respuesta a la gente
- Inadecuación social, aislamiento
- Cambios fuertes en el apetito (frecuentemente, pérdida de peso)
- Desasosiego
- Trastornos del sueño
- Incontinencia
- Muy poco cooperadora
- Ansiedad y estar temerosa
- Tristeza
- Hurtos, conducta regresiva en general
- Cambios de personalidad
- Aumento de dependencia

[Tabla III] LISTADO DE SÍNTOMAS QUE PUEDEN AYUDAR A DIFERENCIAR LA DEMENCIA DE LA DEPRESIÓN EN EL SÍNDROME DE DOWN

SÍNTOMAS PROPIOS TANTO DE DEPRESIÓN COMO DE DEMENCIA	SÍNTOMAS DE DEMENCIA	SÍNTOMAS DE DEPRESIÓN
Apatía/inactividad	Convulsiones	Tristeza
Pérdida de habilidades de autoayuda	Cambios de personalidad	Crisis de sollozos
Depresión	Declive de memoria visual	Fácil cansancio
Incontinencia	Pérdida de lenguaje	Declive psicomotor
Retraso psicomotor	Desorientación	Cambios de apetito
Irritabilidad	Preocupación excesiva por su propia salud	Conducta autolesiva
Falta de cooperación, terquedad	Incapacidad para orientarse	Conducta agresiva
Aumento de dependencia	Conducta estereotipada	
Pérdida de interés	Trastorno en su capacidad de aprendizaje	
Pérdida de peso	Pérdida de habilidades laborales	
Deterioro emocional	Temblor fino de dedos	
Conducta destructiva	Modificaciones del EEG	
Alucinaciones, delirios	Deterioro intelectual	
Dificultades para el sueño		

El segundo aspecto es la necesidad de partir de una sólida línea de base que defina el estado cognitivo, adaptativo y emocional de cada persona, obtenida a una edad en la que todavía se encuentre en situación normal y estable: hacia los 35 años. Para ello se debe hacer una evaluación completa y, a partir de entonces, se ha de repetir la evaluación cada año con el fin de realizar un seguimiento evolutivo que permita determinar el inicio de un posible deterioro. Entre nosotros, y basándose en un estudio de seguimiento neuropsicológico con un grupo de personas con síndrome de Down mayores de 30 años que trabajan en empresas ordinarias, Fernández Olaria (2009) ha propuesto el *Protocolo Aura de Seguimiento Neuropsicológico PAS-NPS* para personas adultas con discapacidad intelectual. Este seguimiento ha de ser realizado por personas bien entrenadas.

MECANISMOS PATOGENÉTICOS

ENVEJECIMIENTO PRECOZ

Diversos trabajos científicos publicados en los últimos años avalan la presencia de envejecimiento orgánico en los sistemas de la persona con síndrome de Down, incluido su cerebro. Beacher et al. (2010) han mostrado recientemente cambios degenerativos en el cerebro de adultos con síndrome de Down que no tenían demencia. Estos cambios consisten en una disminución progresiva y relacionada con la edad de todo el volumen cerebral, y especialmente en las regiones frontales (corteza prefrontal), lóbulos parietales y lóbulos temporales. En concordancia con ello, existe una expansión del volumen de los ventrículos cerebrales. Estos hallazgos complementan otros anteriores en igual sentido (Pinter et al., 2001; Teipel et al., 2004).

Dado que la especificidad de estas alteraciones queda circunscrita al síndrome de Down, se considera que son consecuencia de la sobredosis génica propia de la trisomía 21. Es creencia generalizada que el principal factor responsable es la presencia de *estrés oxidativo* que se mantiene a lo largo de la vida. El exceso con que los radicales de oxígeno altamente reactivos son sintetizados no se ve compensado por mecanismos neutralizadores, y se debe a la sobreexpresión

sión de genes del cromosoma 21 implicados en la producción de dichos radicales. De entre varios genes, destaca el gen de la enzima superóxido dismutasa 1, cuya función es la de canalizar los radicales de oxígeno hacia el peróxido de hidrógeno. El estrés oxidativo puede detectarse incluso en células cerebrales obtenidas de fetos con síndrome de Down y aisladas en cultivo (Busciglio et al., 1995; Pelsman et al., 2003), en macrófagos (Pallardó et al., 2006), y en fibroblastos (Capone et al., 2002).

Las mitocondrias de las células representan la principal fuente de producción de superóxidos; pues bien, se han demostrado serias alteraciones de proteínas mitocondriales en células de personas con síndrome de Down (Kim et al., 2000). Esto quiere decir que, a lo largo de la vida de la persona con síndrome de Down, sus células, incluidas las neuronas, están bajo amenaza permanente del estrés oxidativo, con afectación mitocondrial que erosiona la vida de la célula, facilitando su envejecimiento y muerte (Pallardó et al., 2006)

PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL SÍNDROME DE DOWN

Es de destacar la aparición temprana de alteraciones neuropatológicas en el cerebro de las personas con síndrome de Down que son propias de la enfermedad de Alzheimer. Estas alteraciones consisten en la formación de placas *amiloides* formadas por los depósitos de una sustancia que se llama *proteína beta amiloide* (β A) y de *ovillos neurofibrilares* que se deben a la acumulación intraneuronal de una proteína asociada a los microtúbulos que se llama *proteína tau* (MAPT). Junto a ello aparece una pérdida neuronal de intensidad variable. Todas estas lesiones varían en intensidad y en ubicación dentro del cerebro, pero lo característico del síndrome de Down es la precocidad con que aparecen (tabla 4). Sin embargo, el hecho de que aparezcan estas lesiones neuropatológicas no significa que se acompañen de demencia. La aparición de demencia dependerá probablemente de la intensidad y localización de las lesiones, es decir, de que afecten a puntos críticos del cerebro.

Como ya se ha descrito en el capítulo 14, la sustancia β A está formada por péptidos, los principales de los cuales son el β A-40 y el β A-42, ambos formados a partir de la *proteína precursora de amiloide* (APP) mediante la acción de las enzimas β -secretasa (BACE1) y γ -secretasa. La síntesis de esta proteína depende de su correspondiente gen, el APP, que está localizado en el cromosoma 21 y que habitualmente está sobreexpresado en el síndrome de Down al existir 3 copias del gen en lugar de 2. En consecuencia, se aprecia un exceso de contenido de la APP en la sangre de las personas con síndrome de Down muy tempranamente, y lógicamente también en su cerebro. Numerosas investigaciones han demostrado que la presencia de β A 40-42 juega

[Tabla IV] NEUROPATOLOGÍA PROPIA DE LA ENFERMEDAD DE ALZHEIMER EN EL SÍNDROME DE DOWN: PREVALENCIA DE PLACAS AMILOIDES Y OVILLOS NEUROFIBRILARES EN CEREBROS SÍNDROME DE DOWN, EN FUNCIÓN DE LA EDAD₃₀

INTERVALO DE EDAD (AÑOS)	NÚMERO DE PACIENTES	NÚMERO DE PACIENTES CON OVILLOS Y PLACAS	INDIVIDUOS AFECTADOS (%)
0-9	37	0	0
10-19	80	6	7.5
20-29	58	9	15.5
30-39	35	28	80.0
40-49	55	54	98.2
50-59	87	85	97.7
60-69	43	43	100.0
70-79	3	3	100.0

un papel prominente en la génesis de la enfermedad de Alzheimer. Así, por ejemplo, mutaciones observadas en el gen APP (p. ej., duplicación en un cromosoma) son causa de la aparición de ciertas formas precoces de enfermedad de Alzheimer familiar (Rovelet-Lecroux, 2006). Esto da origen a la hipótesis de la llamada **cascada amiloide**.

Si en la enfermedad de Alzheimer hay característicos depósitos de βA , si ésta se forma a partir de la APP y en el síndrome de Down hay exceso de APP, es fácil establecer una relación causa-efecto y responsabilizar al exceso de dosis del gen de la APP como causante primario de la precoz aparición de enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down. De hecho, en una persona con síndrome de Down que tenía una traslocación parcial del cromosoma 21 en la que faltaba el gen APP, no apareció ni demencia ni neuropatología propia de la enfermedad de Alzheimer (Prasher et al., 1998). Y en cambio, en cuatro personas con traslocación del cromosoma 21, con pocas manifestaciones propias del síndrome de Down pero el segmento traslocado contenía el gen APP, desarrollaron demencia de forma precoz (Ringman et al., 2008).

Pero las cosas no son tan sencillas. En primer lugar, si bien es cierto que los péptidos βA se forman a partir de la APP, lo normal es que esta proteína origine otro péptido distinto, el amiloide α que no es neurotóxico. Es decir, que el exceso de APP originaría un exceso de amiloide α pero no necesariamente de los βA 40 y 42 que son los tóxicos. Algo, pues, tiene que ocurrir para que se desvíe la transformación de APP hacia la producción de βA . En segundo lugar, la acumulación de βA no conduce directamente a la muerte neuronal que vemos en la enfermedad de Alzheimer sino que requiere la iniciación de un proceso secundario. Con otras palabras, la acumulación de βA es condición necesaria pero no suficiente para que se inicie la neuropatología propia de la enfermedad de Alzheimer. De hecho, se ha comprobado en la clínica humana que no existe una correlación entre la deposición total de amiloide y la pérdida de memoria en la enfermedad de Alzheimer. Y es que otro factor de decisiva importancia es la presencia de los ovillos neurofibrilares con MAPT así como la presencia de otros oligopéptidos derivados de la APP y distintos de los βA 40 y 42.





¿Cómo interactúan el β A y el MAPT en la patogenia de la enfermedad de Alzheimer? Se sabe que los monómeros de β A pueden formar especies oligoméricas solubles que ocasionan profunda disfunción de las sinapsis (Jang et al., 2010; Querfurth y LaFerla, 2010) sin que lleguen a ocasionar necesariamente muerte neuronal; pero también estos oligómeros pueden disparar la patogenia hacia la formación de MAPT (ver más adelante), haciendo que la MAPT inicialmente soluble vaya sufriendo procesos de hiperfosforilación que terminen en un proceso de aceleración de la agregación de MAPT insoluble y tóxica. La acumulación final de estas especies patógenas conduce a la muerte neuronal y a los correspondientes efectos cognitivos propios de la demencia.

En los individuos jóvenes con síndrome de Down (por debajo de 30 años), la acumulación de β A se manifiesta en forma de depósitos difusos sin que aparezca degeneración neurítica. Estas placas difusas son tioflavina-S negativas, indicando la ausencia de amiloide fibrilar. Con el tiempo, las especies β A extracelulares en el síndrome de Down pueden ser modificadas mediante procesos de isomerización, racemización y oxidación dando origen a formas más insolubles que terminan por formar depósitos.

El procesamiento de APP tiene lugar en el sistema de *endosomas/lisosomas*. Cuando se analiza la ubicación de la β A intracelular, se encuentra que su localización está en dicho sistema. Uno de los primeros rasgos que se aprecian en el síndrome de Down es la alteración del sistema endosomal/lisosomal. Incluso en un cerebro de un feto con síndrome de Down de 28 semanas de gestación se apreció engrosamiento endosómico como signo de alteración. Cabría pensar que la triplicación del cromosoma 21 con el consiguiente aumento en los productos propios de sus genes es capaz de iniciar la activación temprana y la disfunción del sistema endosómico, y de ese modo provocar la producción de β A (Cataldo et al., 2000, 2003; Nixon y Cataldo, 2006).

El factor desencadenante capaz de disparar la activación y la disfunción del sistema endosómico en las células del síndrome de Down puede ser, precisamente, la alteración del metabolismo energético que se observa en esas células. La propia sobreexpresión de APP tal como se ve en el síndrome de Down puede alterar la función de las mitocondrias, lo que a su vez favorece el incremento y acumulación intracelular de β A. Las alteraciones en el metabolismo energético mitocondrial pueden estar en la base de todo este proceso, de modo que la fuente principal de especies de oxígeno reactivo es la que contribuiría a que la proteína APP fuera procesada

hacia la vertiente amiloidogénica. Existiría, pues, una estrecha relación entre la disfunción mitocondrial, la producción de radicales de oxígeno reactivo y la producción de β A.

La presencia e implicaciones del estrés oxidativo han sido estudiadas en uno de los modelos de ratón para la enfermedad de Alzheimer más fiables: el ratón triple transgénico que almacena tres transgenes críticos: el de una de las presenilinas, $PS1_{M146V}$, el de la proteína APP, APP_{SWE} , y el de la proteína tau, Tau_{P301L} [$MAPT_{P301L}$] (Resebde et al., 2008). En estos ratones triple-transgénicos existe un incremento en la peroxidación de lípidos, que es un marcador de estrés oxidativo, previo a la aparición de las patologías β A y tau. El estrés oxidativo aparece como un hecho temprano en el desarrollo de la enfermedad de Alzheimer. En el modelo de ratón, la oligomerización de β A se inicia entre los 2 y los 6 meses de edad, lo que sugiere que el estrés oxidativo observado entre los 3 y 5 meses puede ser iniciado por la presencia de β A oligoméricos. Las formas solubles de este péptido, ligandos difusibles derivados del amiloide, estimulan una formación en exceso de las especies de oxígeno reactivo. En conclusión, se propone que el estrés oxidativo es un hecho precoz que desencadena la disfunción endosómica, y desplaza a la APP hacia la vía de producción de β A.

Volviendo ahora a la patogenia de la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down, son abundantes los estudios que documentan la presencia de **estrés oxidativo** en diferentes órganos de las personas con síndrome de Down, incluido el sistema nervioso central (Pallardó et al., 2006). Como ya se ha mencionado, neuronas fetales de síndrome de Down mantenidas en cultivo muestran acumulación intracelular de **radicales de oxígeno reactivo**, incluida la peroxidación de lípidos, así como alteraciones de la función mitocondrial (Busciglio et al., 1995; 2002). Y de acuerdo con la hipótesis propuesta, los cultivos neuronales obtenidos de cerebro fetal con síndrome de Down muestran alteraciones en el procesamiento del APP y acumulación de β A intracelular. De este modo, la convergencia de dos factores fundamentales que derivan de la sobreexpresión de genes en el síndrome de Down, como la producción excesiva de APP y el aumento de estrés oxidativo, conducen hacia la sobreproducción de β A la cual, a su vez, refuerza la disfunción mitocondrial y potencia la cascada amiloide (Zana et al., 2007).

Pero en la neuropatología y en la patogenia de la EA existe otro importante elemento: la **proteína tau** que se encuentra íntimamente ligada a los ovillos neurofibrilares. Esta proteína se caracteriza por su enorme riqueza de fosforilación que la transforma y le hace perder su flexibilidad. Pues bien, una enzima fosforilante que ha mostrado gran capacidad para fosforilar la proteína tau es la **Dyrk1A**, codificada por el gen $DYRK1A$ presente en el cromosoma 21 y sobreexpresado en el síndrome de Down. Kimura et al. (2007) demostraron que la proteína β A, en especial la β A-42, promueve un aumento de la transcripción de $DYRK1A$ en células de neuroblastoma, y esto se observa también en modelos de ratones transgénicos. La sobreexpresión de este gen hiperfosforila la proteína tau, un rasgo típico de los ovillos neurofibrilares presentes en la neuropatología Alzheimer del síndrome de Down (Liu et al., 2008).

De este modo, $DYRK1A$ podría ser el eslabón patogénico entre el exceso de β A-42 y la proteína tau hiperfosforilada, que se aprecia en la enfermedad de Alzheimer. El exceso de β A podría elevar la transcripción del gen $DYRK1A$ (ya sobreexpresado de por sí en el síndrome de Down), y el incremento de la enzima $DYRK1A$ provocaría la fosforilación de la proteína tau (Liu et al., 2008).

Toda esta explicación patogénica tiene su fundamento en la hipótesis amiloidogénica que defiende que el factor fundamental de patología Alzheimer es la presencia de amiloide. Pero la toxicidad neuronal que caracteriza a esta enfermedad puede provenir también de otros fragmentos derivados del APP, oligopéptidos más pequeños que β A-42 y no amiloidogénicos, como son β A₁₇₋₄₀/42 y β A₁₁₋₄₀/42. Tales oligopéptidos tienen capacidad de formar canales iónicos en la membrana, con capacidad para incrementar fuertemente la entrada de calcio con su correspondiente acción neurotóxica (Jang et al., 2010). Puesto que en definitiva derivan de la APP y ésta se encuentra aumentada en el síndrome de Down, seguiría teniendo particular protagonismo la triple presencia del gen APP como factor determinante de la asociación entre síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer.

TERAPÉUTICA DE LA DEMENCIA TIPO ALZHEIMER EN EL SÍNDROME DE DOWN

Han de distinguirse dos aspectos: 1) el cuidado general de la persona para mantener su calidad de vida en el mejor grado posible; 2) la aplicación de fármacos (Flórez, 2003).

EL CUIDADO DEL PACIENTE Y LA CALIDAD DE VIDA

La calidad del envejecimiento de una persona en general, y de una persona con discapacidad intelectual en particular, depende en buena parte de la calidad que haya tenido a lo largo de su vida, del grado en que su vida haya tenido un proyecto y éste haya sido seguido con constancia. Cuanto más se haya poseído, más retendrá o más se tardará en perderlo. Y esto sirve para conseguir que continúen en la realización de algunas actividades, en el arreglo personal, en el mantenimiento de la comunicación, etc. Cuidar adecuadamente a un paciente con enfermedad de Alzheimer es todo un reto; hacerlo a uno que, además, tiene síndrome de Down no es necesariamente más difícil, pero es posible que el declive sea más rápido y el cuidador se alarme. En los capítulos 8, 9 y 11 de esta obra se expone extensamente la actitud y las acciones cuidadoras con que se debe atender a estas personas.

LA APLICACIÓN DE FÁRMACOS

No se trata de explicar ampliamente la terapéutica farmacológica en la demencia tipo Alzheimer. Me limitaré a resumir los datos de que disponemos en el tratamiento farmacológico de la demencia en las personas con síndrome de Down, prescindiendo de posibles abordajes que no han sido comprobados. Los únicos fármacos que en la actualidad se admite que ofrecen alguna ligera mejoría para algunos de los síntomas, y eso sólo en las etapas más iniciales de la enfermedad, son los *inhibidores de la acetilcolinesterasa* (anticolinesterásicos) y la *memantina*. Pero los informes de las *bases de datos Cochrane* son hasta el momento muy escépticos, dada la escasez de estudios bien controlados.

En el síndrome de Down se da la circunstancia de que la actividad colinérgica se encuentra ya disminuida en edades tempranas aun cuando no haya signos de demencia de la enfermedad de Alzheimer; si a ello se sumara la instauración de la enfermedad de Alzheimer, es de suponer que el déficit colinérgico será aún mayor. Eso significaría que los fármacos anticolinesterásicos estarían aún más indicados, incluso a edades en que aún no se objetivaran signos propios de la demencia. Pero, en contraste con los numerosos estudios realizados con estos fármacos en la enfermedad de Alzheimer de la población general, son muy escasos los efectuados en la población con síndrome de Down (Flórez, 2009).

Kishnani et al. (1999) analizaron el efecto del donepezilo en un estudio abierto sobre 4 adultos con síndrome de Down: 2 jóvenes adultos de 24 y 27 años sin demencia, y otros 2 de 38 y 64 años con signos de enfermedad de Alzheimer. La dosis fue de hasta 10 mg., y la administración duró entre 26 y 68 semanas. En este estudio sólo mejoraron ligeramente en la escala adaptativa los dos sujetos sin demencia, pero no se vio prácticamente mejoría en los dos con demencia.

Prasher et al. (2004) estudiaron el *donepezilo* en 30 pacientes con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer durante 24 semanas, en condiciones doble-ciego y control con placebo, y siguió su evolución mediante la evaluación con la Dementia Scale for Mentally Retarded Persons (Evenhuis 1992). El donepezilo produjo una reducción que estadísticamente no fue significativa en el deterioro del funcionamiento global, en las habilidades cognitivas y en la conducta adaptativa. Los que recibieron el fármaco puntuaron peor en síntomas neuropsiquiátricos, quizá por ser más conscientes de los efectos adversos. Posteriormente, estos autores siguieron estudiando el efecto del donepezilo a largo plazo (104 semanas) en 25 de los pacientes incluidos en el estudio anterior. El donepezilo produjo una mejoría inicial, pero después siguió el deterioro; sin embargo, al cabo de las 104 semanas este deterioro fue significativamen-



te menor en los pacientes tratados con donepezilo. Lott et al. (2002) realizaron un estudio abierto con donepezilo en 9 pacientes con síndrome de Down y enfermedad de Alzheimer durante 83-182 días. Utilizaron la escala Down Syndrome Dementia Scale de Gedye (1995). El donepezilo (dosis de hasta 10 mg) produjo una mejoría significativa en la puntuación total de demencia. En España se ensayó el donepezilo en un grupo de 16 pacientes con síndrome de Down y demencia progresiva: 8 fueron tratados durante 24 semanas con donepezilo (5 mg/día durante 4 semanas y 10 mg/día posteriormente) y otros 8 recibieron placebo (Boada-Rovira et al., 2005). Fueron evaluados por la escala de Evenhuis antes citada y por una escala de medidas adaptativas. Los sujetos tratados mostraron o estabilidad en las puntuaciones o una cierta mejoría en las escalas de independencia y conducta social.

Sobre el posible valor de la *rivastigmina* sólo hay un estudio de Prasher y col. (2005), que la aplicaron en condiciones no ciegas a 17 pacientes con demencia tipo Alzheimer y síndrome de Down durante 24 semanas. Se inició con una dosis de 1,5 mg que aumentó gradualmente hasta 12 mg. Compararon los efectos obtenidos con los de un grupo control (n = 13) previamente estudiado con placebo. En ambos grupos hubo un deterioro, pero la tasa de cambio del funcionamiento global y de la conducta adaptativa fue algo menor en el grupo tratado con rivastigmina.

La mayoría de las reacciones adversas son de intensidad ligera o moderada, pasajeros, reversibles y guardan relación con la dosis (Prasher et al., 2004). Pueden tener mayor significado la disminución de la frecuencia cardíaca (que suele ser inicialmente más baja en algunas personas con síndrome de Down), la úlcera gastroduodenal con hemorragia, las convulsiones y la depresión. Por eso se recomienda siempre empezar con dosis bajas e ir elevándolas en función del

efecto. De los estudios publicados, queda la impresión de que las personas con síndrome de Down pueden tener una menor tolerabilidad al donepezilo (con mucho el más estudiado), quizá por no manejar bien las dosis iniciales (Kondoh et al., 2005).

Son contraindicaciones la enfermedad del seno, las anomalías de conducción supraventricular, los antecedentes de úlcera péptica, el asma y las broncopatías crónicas, la anestesia y las insuficiencias renal (rivastigmina y *galantamina*) y hepática (donepezilo). Puesto que la rivastigmina y la galantamina tienen una semivida corta (1-2 h y 5-7 h, respectivamente) y se unen escasamente a las proteínas, las posibilidades de acumulación o de interacciones con otros fármacos son bajas salvo en caso de insuficiencia renal. Con el donepezilo, en cambio, su prolongada semivida (50-70 h) y elevada unión a proteínas lo hacen más susceptible a la acumulación.

No siempre es fácil decidir cuándo suspender la medicación; ciertamente, cuando la intensidad de las reacciones adversas la hacen intolerable. Pero es más complejo decidir si la medicación resulta ineficaz o ha dejado de ejercer una influencia beneficiosa. Y esto es más difícil en el caso de las personas con síndrome de Down y demencia, en las que se conoce menos la evolución natural del proceso degenerativo. Se ha planteado la cuestión de si sería conveniente prescribir estos fármacos a una persona con síndrome de Down cuando ya se sabe que tiene neuropatología tipo Alzheimer aun cuando no se hayan manifestado los signos de demencia. O cuando empieza a mostrar signos de declive en sus habilidades cognitivas y lingüísticas aun cuando no haya demencia propiamente dicha. No tenemos todavía respuesta para ello.

XX CURSO BÁSICO SOBRE SÍNDROME DE DOWN

Santander, 12 y 13 de noviembre de 2010

TEMAS

- Bases neurobiológicas de los problemas de aprendizaje
- Características y evolución de los niños con síndrome de Down
- La atención temprana
- La salud
- Lenguaje y comunicación
- Aprendizaje de lectura, escritura y cálculo
- Vida escolar
- Proyección hacia la adolescencia

DIRIGIDO A:

- Familiares y profesores de niños con síndrome de Down (educación infantil y primaria)

HORARIO:

- De 9 a 14 horas y de 16 a 20 horas

INSCRIPCIÓN Y PLAZO:

- Precio de matrícula: 115 euros por persona. Matrimonios: 140 euros. Matrícula gratuita para familias de Cantabria y para profesores de centros educativos de Cantabria.
- Las plazas son limitadas.
- Inscripción: antes del 24 de octubre de 2010 en:

Secretaría de la Fundación Síndrome de Cantabria.
Avda. General Dávila 24 A, 1º C. 39005 Santander, España
Tel.: 34-942-278028. Fax: 942-276564.
E.mail: downcan@infonegocio.com

BIBLIOGRAFÍA

- Aylward ED, Burt OB, Thorpe LU, Lai AC, Dalton A. Diagnosis of dementia in individuals with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 1997; 42: 152-164, 1997.
- Azizeh BY, Head E, Ibrahim MA, Torp R, Tenner AJ, Kim RC et al. Molecular dating of senile plaques in the brains of individuals with Down syndrome and in aged dogs. *Exp Neurol* 2000; 163: 111-22.
- Ball SL, Holland AJ, Huppert FA, Treppner P, Watson P, Hon J. The modified CAMDEX informant interview is a valid and reliable tool for use in the diagnosis of dementia in adults with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2004; 48: 611-20.
- Ball SL, Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Treppner P, Watson P. Personality and behavioural changes mark the early stages of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: Findings from a prospective population-based study. *Int J Geriatr Psychiat* 2006; 21: 6661-73.
- Ball SL, Holland AJ, Treppner P, Watson P, Huppert FA. Executive dysfunction and its association with personality and behaviour changes on the development of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome and mild to moderate learning disabilities. *Brit J Clin Psychol* 2008; 47: 1-29.
- Beacher F, Daly E, Simmons A, Prasher V, Morris R, Robinson C, et al. Brain anatomy and ageing in non-demented adults with Down's syndrome: an in vivo MRI study. *Psychol Medic* 2010; 40: 611-9.
- Boada-Rovira M, Hernandez-Ruiz I, Badenas-Homiar S, Buendia-Torras M, Tarraga-Mestre L. Estudio clinicoterapéutico de la demencia en las personas con síndrome de Down y eficacia del donepezilo en esta población. *Revista de Neurología* 2005; 41(3): 129-136.
- Busciglio J, Yankner BA. Apoptosis and increased generation of reactive oxygen species in Down's syndrome in vitro. *Nature* 1995; 378: 776-9.
- Busciglio J, Pelsman A, Wong C et al. Altered metabolism of the amyloid β precursor protein is associated with mitochondrial dysfunction in Down's syndrome. *Neuron* 2002; 33: 677-88.
- Capone G, Kim P, Jovanovich S et al. Evidence for increased mitochondrial superoxide production in Down syndrome. *Life Sci* 2002; 70: 2885-95.
- Cataldo AM, Nixon RA, Troncoso JC et al. Endocytic alterations in human preclinical Alzheimer's disease and a trisomic mouse model of Down syndrome: implications for β -amyloidogenesis. *Neurobiol Aging* 2000; 21: 293.
- Cataldo AM, Petaceska S, Peterhoff CM et al. App gene dosage modulates endosomal abnormalities of Alzheimer's disease in a segmental trisomy 16 mouse model of Down syndrome. *J Neurosci* 2003; 23: 6788-92.
- Coppus A, Evenhuis H, Verberne GJ, Visser F, van Gool P, Eikelenboom P et al. Dementia and mortality in person with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2006; 50: 768-77.
- Deb S, Hare M, Prior L. Symptoms of dementia among adults with Down's syndrome: A qualitative study. *J Intellect Disabil Res* 2007; 5: 726-39.
- Esteba S. Trastornos mentales asociados al síndrome de Down. II Congreso Iberoamericano sobre Síndrome de Down. Granada 2010.
- Evenhuis HM. Evaluation of a screening instrument for dementia in aging mentally retarded persons. *J Intellect Disabil Res* 1992; 36: 337-347.
- Fernández Olaria R. Envejecimiento saludable y síndrome de Down. *Síndrome de Down: Vida adulta* 2009; 1: 24-5.
- Flórez J. El envejecimiento de las personas con síndrome de Down. *Canal Down21*, 2003.
En: http://www.down21.org/salud/salud/Envejecimiento_y_SD.htm
- Flórez J. Utilización de fármacos anticolinesterásicos en adultos con síndrome de Down, con demencia de la enfermedad de Alzheimer. *Canal Down21*, 2009. En: <http://www.down21.org/salud/salud/farmacos.htm>
- Gedye A. Dementia scale for Down syndrome. P.O. Box 39081. Point Grey, Vancouver BC. V6R 4P1 Canada.
- Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Stevens F, Watson P. Population-based study of the prevalence and presentation of dementia in adults with Down's syndrome. *Brit J Psychiat* 1998; 172: 493-8.
- Hon J, Huppert FA, Holland AJ, Watson P. Neuropsychological assessment of older adults with Down's syndrome: An epidemiological study using the Cambridge Cognitive Examination (CAMCOG). *Brit J Clin Psychol* 1999; 38: 155-65.
- Jang H, Teran Arce F, Ramachandran S, Capone R, Azimova R et al. Truncated β -amyloid peptide channels provide an alternative mechanism for Alzheimer's disease and Down syndrome. Early edition 2010:
www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0914251107
- Kim SH, Vikolinsky R, Cairns N, Lubec G. Decreased levels of complex III core protein 1 and complex V beta chain in brains from patients with Alzheimer's disease and Down syndrome. *Cell Mol Life Sci* 2000; 57: 1810-5.
- Kimura R, Kamino K, Yamamoto M, Nuripa A, Kida T, Kazui H, et al. The DYRK1A gene, encoded in chromosome 21 Down syndrome critical region, bridges between β -amyloid production and tau phosphorylation in Alzheimer disease. *Human Molec Genet* 2007; 16: 15-23.
- Kishnani PS, Sullivan JA, Walter BK, Spiridigliozzi GA, Doraiswamy PM, Krishnan KRR. Cholinergic therapy for Down's syndrome. *Am J Epidemiol* 1999; 145: 134-47.

- Kondoh T, Amamoto N, Doi T, Hamada H, Ogawa Y, Nakashima M, Sasaki H, Aikawa K, Tanaka T, Aoki M, Harada J, Moriuchi H. Dramatic improvement in Down syndrome-associated cognitive impairment with donepezil. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 563-6.
- Krinsky-McHale SJ, Devenny DA, Kittler P, Silverman W. Selective attention deficits associated with mild cognitive impairment and early stage Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Am J Ment Retard* 2008; 113: 369-86.
- Liu F, Liang ZH, Wegiel J, Hwang YW, Iqbal K, Grundke-Iqbal I, Ramakrishna N, Gong CX. Overexpression of Dyrk1A contributes to neurofibrillary degeneration in Down syndrome. *FASEB J* 2008; 22: 3224-33.
- Lott IT, Osan K, Doran E, Nelson L. Down syndrome and Alzheimer's disease. *Arch Neurol* 2002; 59: 1133-6.
- Mann DM. The pathological association between Down syndrome and Alzheimer disease. *Mechanisms Aging & Develop* 1988; 43: 99-136.
- McGuire D, Chicoine B. Bienestar mental en los adultos con síndrome de Down. Una guía para comprender y evaluar sus cualidades y problemas emocionales y conductuales. Fundación Iberoamericana Down21, Santander 2010, p. 393-407.
Edición online en: http://www.down21.org/educ_psc/material/libroBienestarMental/index.html
- Nieuwenhuis-Mark RE. Diagnosing Alzheimer's dementia in Down syndrome: problems and possible solutions. *Res Develop Diasbil* 2009; 30: 827-38.
- Nixon RA, Cataldo AM. Lysosomal system pathways: genes to neurodegeneration in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2006; 9: 277-89.
- Pallardó FV, Degan P, d'Ischia M et al. Multiple evidence for an early age pro-oxidant state in Down syndrome patients. *BioGerontology* 2006; 7: 211-20.
- Pelsman, A., Hoyo-Vadillo, C., Gudasheva, T.A., Serdenin, S.B., Ostrovskaya, R.U., Busciglio J. GVS-111 prevents oxidative damage and apoptosis in normal and Down syndrome human cortical neurons. *Int J Devl Neuroscience* 2003; 21:117-24.
- Pinter JD, Eliez S, Schmitt JE, Capone, GT, Reiss AL. Neuroanatomy of Down syndrome: a high resolution MI study. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1659-65.
- Prasher VP, Farrer MJ, Kessling AM et al. Molecular mapping of Alzheimer-type dementia in Down's syndrome. *Ann Neurol* 1998; 43: 380-3.
- Prasher VP. Review of donepezil, rivastigmine, galantamine and memantine for the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: implications for the intellectual disability population. *Int J Geriatr Psychiatry* 2004; 19: 509-15.
- Prasher VP. Rivastigmine in the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry* 2005; 20: 496-7.
- Querfurth HW, LaFerla M. Alzheimer's disease. *N Eng J Med* 2010; 362: 329-44.
- Ringman JM, Rao N, Po H et al. Mosaicism for trisomy 21 in a patient with young-onset dementia. *Arch Neurol* 2008; 65: 412-5.
- Resende R, Moreira PI, Proença T et al. Brain oxidative stress in a triple-transgenic mouse model of Alzheimer disease. *Free Radic Biol Med* 2008; 44: 2051-7.
- Roth M, Huppert FA, Mountjoy CQ, Tim E. CAMDEX-R: The revised Cambridge Examination for Mental Disorders of the Elderly (2nd ed). Cambridge University Press 1999.
- Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G et al. APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nature Genet* 2006; 38: 24-6.
- Ryoo SR, Jeong HK, Radnaabazar C. DYRK1A-mediated hyperphosphorylation of tau: a functional link between Down syndrome and Alzheimer disease. *J Biol Chem* 2007; 282: 34850-7.
- Teipel SJ, Alexander GE, Schapiro MB, Möller HJ, Rapoport SI, Hampel H. Age-related cortical grey matter reductions in non-demented Down's syndrome adults determined by RMI with voxel-based morphometry. *Brain* 2004; 127: 821-4.
- Tyrrell J, Cosgrave M, McCarron M, McPherson J, Calvert J, Kelly A, et al. Dementia in people with Down syndrome. *Int J Geriatr Psychiat* 2001; 16: 1168-74.
- Visser FE, Aldenkamp AP, Huffelen AC, van Kuilman M, Overweg J, van Wijk J. Prospective study of the prevalence of Alzheimer-type dementia in institutionalized individuals with Down syndrome. *Am J Ment Retard* 1997; 101: 400-12.
- Zana M, Janka Z, Kalman J. Oxidative stress: a bridge between Down's syndrome and Alzheimer's disease. *Neurobiol Aging* 2007; 28: 648-76.
- Zigman WB, Schupf N, Sersen E, Silverman W. Prevalence of dementia in adults with and without Down syndrome. *Am J Ment Retard* 1995; 100: 403-12.
- Zigman WB, Silverman W, Wisniewski HM. Aging and Alzheimer's disease in Down syndrome: Clinical and pathological changes. *Ment Retard Develop Dis Res Rev* 1996; 2: 73-9.
- Zigman WB, Lott IT. Alzheimer's disease in Down syndrome: neurobiology and risk. *Ment Retard Develop Dis Res Rev* 2007; 13: 237-46.