



## Características de la Población con Síndrome de Down que desarrolla la Enfermedad de Alzheimer.

### Profile of People with Down Syndrome who develop Alzheimer's Disease.

González, M., Hospital Universitario de La Princesa, [mgcerrajero@yahoo.es](mailto:mgcerrajero@yahoo.es)

Quero, M., Hospital Universitario de La Princesa, [miriam.quero@hotmail.com](mailto:miriam.quero@hotmail.com)

Real de Asua, D., Hospital Universitario de La Princesa, [diego.realdeasua@gmail.com](mailto:diego.realdeasua@gmail.com)

Costa, R., Hospital Universitario de La Princesa, [ramoncostasegovia@gmail.com](mailto:ramoncostasegovia@gmail.com)

Parra, P., Hospital Universitario de La Princesa, [pedroatletico@hotmail.com](mailto:pedroatletico@hotmail.com)

Moldenhauer, F., Hospital Universitario de La Princesa, [fernando.moldenhauer@salud.madrid.org](mailto:fernando.moldenhauer@salud.madrid.org)

Suarez, C., Hospital Universitario de La Princesa, [csuarezf@salud.madrid.org](mailto:csuarezf@salud.madrid.org)

**Resumen:** Introducción: La estrecha relación observada entre el síndrome de Down (SD) y la enfermedad de Alzheimer (EA) en diferentes estudios resalta la necesidad de indagar en las características de aquellos individuos con síndrome de Down que desarrollen la enfermedad de Alzheimer. El objetivo del estudio es comparar las características demográficas y nosológicas de los sujetos con SD afectas o no de EA. Se realizó un estudio transversal sobre 71 adultos atendidos en consulta de SD en el Hospital de La Princesa (Madrid) entre 2012 y de 2015. Se analizan y comparan características biográficas (apoyo familiar, residencia, laboral) comorbilidades (enfermedades metabólicas y psiquiátricas, déficit neurosensorial) y tratamientos recibidos. Resultados: De 71 pacientes observados, 21 presentaban EA, con una edad media de 53,24 (DT 5,5). La edad media de aparición de EA fue de 50,38 (DT 5,6), siendo 52% mujeres. Tenía apoyo familiar (66,7%) y residía en domicilio (66,7%), Vs 33,3% que lo hacía en residencia. 28,6% no realizaban ninguna actividad, 14,3% asistían a un centro ocupacional y 4,8% había alcanzado la inserción laboral. Las comorbilidades más frecuentes eran hipotiroidismo (71,4%), déficit visual (cataratas; 71,4% y defectos de refracción 71,4%) y comorbilidades psiquiátricas (depresión 42,9% y epilepsia de aparición tardía 33,3%). El tratamiento con tiroxina, donezepilo y psicotrópicos era frecuente (61,9%, 66,7% y 47,6% respectivamente). En el grupo sin EA, la edad media era 49,42 con igualdad de sexos. La mayoría residía en domicilio (58%), tenía apoyo familiar (64%) y asistía a centro ocupacional (58%). La frecuencia de hipotiroidismo, déficit visual y comorbilidad psiquiátrica era menor que en el grupo anterior (52%, 46% y 34% respectivamente). En nuestro estudio si bien no se aprecian diferencias significativas en las características demográficas de ambos grupos (probablemente por el tamaño muestral) si son destacables en lo referente a las alteraciones tiroideas, visuales o psiquiátricas.

**Palabras clave:** Síndrome de Down, Trisomía 21, Enfermedad de Alzheimer, comorbilidad, envejecimiento

**Abstract:** Introduction: The link between Down Syndrome (DS) and Alzheimer's Disease (AD) in different studies shows the need to determine the characteristics of those individuals with DS who develop AD. The aim of this research is to compare demographic and clinical conditions and analyze the differences in

two groups of adults with DS, with and without comorbid dementia. Methods: Cross sectional study of 71 adults with DS, seen in the Down Syndrome Consultation in La Princesa Hospital in Madrid, from 2012 and 2015. Demographic data (living and occupational situation, caregivers, age and gender), clinical conditions (metabolic and mental disorders, sensorial loss) and treatments received were analyzed and described between both groups. Results: 21 patients had developed AD, with an average age of 53,24 years (DS 5,5) and 52% were women. The mean age of developing AD was 50,38 (DS 5,6). 66,7% lived at home and were taken care of by their own family whereas 33,3% lived at a residence. 28,6% weren't performing any working activity, with respect to 14,3% who attended an occupational centre and 4,8% who were employed. The most frequent medical conditions were hipothyroidism (71,4%), visual impairments (cataracts 71,4%, refraction disorders 71,4%) and mental disorders (depression 42,9%, seizure above 30 years old 33,3%). Treatments with tyroxine, acetylcholinesterase inhibitors, and antipsychotics were frequent (61,9%, 66,7% and 47,6%). The mean age in the group without AD was 49,42 years with gender equality. Most lived at home (58%), their cregivers were relatives (64%), and attended an occupational centre (58%). Hipothyroidism, visual impairments and mental disorders were less frequent than in the group with AD (52%, 46% and 34%). Conclusions: Our study shows similar demographic characteristics in both groups, however there are differences in hipothyroidism, sight loss or mental disorders. Further research is needed in these items to improve the prevention, diagnosis and treatment of this pathology.

**Keywords:** Down Syndrome, Trisomy 21, Alzheimer's Disease, commorbidity, aging

## Introducción

El Síndrome de Down fue descrito por primera vez por J. Langdon Down en 1866, aunque no fue hasta 1959 que Lejeune identificó la copia extra del cromosoma 21 en el cariotipo de los pacientes con síndrome de Down. Los continuos avances médicos han supuesto un cambio radical en la expectativa de vida de las personas afectas, virando desde los 9 años como término medio en 1929, hasta alcanzar e incluso superar los 60 años a día de hoy con una importante mejora en la calidad de vida (Glasson et al, 2002. Bittles et Glasson 2004). Esta mayor expectativa de vida ha supuesto un aumento en la prevalencia de algunas patologías médicas con diferencias clínicas con respecto al resto de la población (Roizen et Patterson 2003, Barnhart et Connolly, 2016. Real de Asua et al 2015). Entre ellas es de destacar la enfermedad de Alzheimer (Head et al, 2012, Florez J 2010).

Según envejecen los pacientes con SD el riesgo de desarrollar síntomas propios de la enfermedad de Alzheimer aumenta exponencialmente. Diferentes trabajos ofrecen prevalencias muy diversas, pero siempre mayores que en población sin SD. Mientras que entre los 20 y 29 años, ningún estudio ha encontrado demencia en adultos con SD, en el rango de 30 a 39 años la prevalencia se ha estimado entre un 0 y un 33%; incrementándose en el rango de edad de 40 a 49 años, aunque con variaciones entre 5,7 y 55%, cifras que alcanzan el 60% en algunos estudios en el rango de 50 a 59 años (Visser et al 1997, Zigman et al, 1995, Zigman y Lott, 2007). En términos medios la prevalencia parece estar en torno a un 15% (Tyrrell et al 2001, Coppus et al 2006, Head et al 2012), pero aumenta con la edad de forma muy llamativa, y lo más significativo es la precocidad con que esta enfermedad se inicia en la población con SD, aproximadamente veinte años antes que en la población general (Niewnhuis-Mark, 2009).

El diagnóstico de la EA es difícil de realizar en esta población. Antes de diagnosticar un inicio de deterioro cognitivo es preciso realizar un examen clínico completo que permita descartar otros procesos como alteraciones depresivas, cambios conductuales, pérdidas sensoriales, etc... y una exhaustiva entrevista clínica tanto con el paciente como con el cuidador principal que informe de los cambios cognitivos que ha experimentado el paciente junto con el inicio de los mismos.

A diferencia de la EA en la población general, los pacientes con SD muestran síntomas propios de la corteza prefrontal; cambios de conducta y comportamiento, deficiente comunicación social y fallos en la función ejecutiva que se observan en etapas precoces del envejecimiento y sugieren la progresión a la EA ( Burt et al 1998, Holland et al 2000, Devenny et al 2000).

A pesar de que no todos los individuos con SD desarrollan la EA, todos los pacientes a partir de los 35-40 años presentan alteraciones cerebrales neuropatogénicas propias de la EA. La sobreexpresión génica de la Proteína Precursora del Amiloide (APP) causada por la trisomía 21, con su consiguiente derivación al péptido  $\beta$  amiloide, que se deposita formando placas amiloides y la presencia de ovillos neurofibrilares formados por la proteína tau (MAPT) son la expresión morfológica de ello (Head et al 2004, Rovelet –Lecrux et al 2006, Theuns et al 2006) Por otro lado, el exceso de estrés oxidativo mantenido a lo largo de toda la vida, conlleva alteraciones mitocondriales, facilitando el envejecimiento y muerte de las células neuronales junto con una

disminución de la actividad colinérgica desde etapas bien tempranas (Cenini et al 2012, Head et al 2011). Todo ello se asocia con cambios degenerativos, disminución progresiva del volumen cerebral, especialmente en la corteza prefrontal y expansión de los ventrículos cerebrales. Estos hallazgos son objetivables en pruebas de neuroimagen a partir de los 30-35 años. (Haier et al 2008).

Se estima que aproximadamente transcurren un mínimo de 10 años desde la aparición de alteraciones neuropatológicas propias de la EA hasta el inicio de la enfermedad. Pero no todos la desarrollan. Conseguir averiguar los procesos que determinan o previenen el desarrollo de la enfermedad supone un reto para todos los profesionales. En este estudio se describen las características médicas y biográficas de una cohorte de adultos con SD analizando las diferencias entre aquellos que desarrollan la enfermedad de Alzheimer y aquellos que no.

### **Material y métodos**

Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal retrospectivo sobre una cohorte de 71 adultos con Síndrome de Down atendidos en la consulta monográfica para atención integral a adultos con síndrome de Down, del departamento de medicina interna, del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid. Única consulta de estas características existente en la Comunidad de Madrid. Se recogieron datos durante el periodo 2012- 2015. El estudio se realizó adoptando los principios de la Declaración de Helsinki y las normas de Buena Práctica Clínica. Obtuvo la aprobación del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de La Princesa considerando el proyecto ética y metodológicamente aceptable. No fue precisa la realización de consentimiento informado dado el carácter retrospectivo del estudio y la no intervención sobre los sujetos del mismo. Se cumplió con la normativa reguladora en materia de protección de datos de carácter personal vigente en la legislación española.

Los pacientes incluidos habían sido diagnosticados de SD mediante estudio de cariotipo (trisomía 21, no existiendo traslocaciones ni mosaicismos). Se seleccionaron aquellos pacientes con edades superiores a los 40 años distribuyéndoles en dos grupos según la presencia o no de enfermedad de Alzheimer. La elección como punto de corte de 40 años fue debido a que de los pacientes atendidos en nuestra consulta ninguno menor de 40 años presentaba EA. Veintiún pacientes habían sido diagnosticados de EA según criterios CIE-10 o DSM IV para el diagnóstico de EA. Además se habían excluido mediante las correspondientes pruebas médicas complementarias, otras causas médicas que pudieran ser los causantes del deterioro de las funciones cognitivas. A todos los pacientes, salvo en casos de falta de colaboración se les realizó una prueba de neuroimagen para apoyar el diagnóstico.

En todos los pacientes se analizaron variables demográficas: edad (años) y sexo. Variables biográficas: ocupación: inserción laboral, centro ocupacional, centro de día, etc. Lugar de residencia; vivienda familiar, residencia, piso tutelado. Cuidador principal: padres, hermanos, institucional. Patología tiroidea (hipotiroidismo). Alteraciones sensoriales (defectos de refracción, cataratas, keratocono, hipoacusia neurosensorial), enfermedades neuropsicológicas (epilepsia de aparición tardía con más de 30 años, ansiedad, depresión). Edad de inicio de enfermedad de Alzheimer. Se analizaron asimismo varios parámetros bioquímicos en análisis clínicos rutinarios realizados tras

10 horas de ayuno: ácido úrico (mg/dL), vitamina B12 (pg/mL) y vitamina D (mg/mL). También se recogieron datos sobre el tratamiento médico recibido (ansiolíticos, antidepresivos, inhibidores de la acetilcolinesterasa, antiepilépticos, neurolépticos, levotiroxina, vitamina B12).

### **Análisis estadístico**

Los datos se analizaron mediante SPSS versión 15.0 para windows. Se analizó la prevalencia de enfermedad de Alzheimer en la cohorte estudiada, junto con la edad media de aparición y las diferencias según el sexo. Se realizó un estudio comparativo de la prevalencia de las distintas comorbilidades médicas en ambos grupos (hipotiroidismo, defecto de refracción, cataratas, hipoacusia neurosensorial, epilepsia, depresión, ansiedad, déficit de vitamina B12 y vitamina D) y de los tratamientos médicos recibidos (ansiolíticos, antidepresivos, antipsicóticos, inhibidores de la acetilcolinesterasa, levotiroxina, suplementos de vitamina B12). También se analizaron diferencias en la biografía individual entre ambos grupos (vivienda habitual, cuidador principal, y ocupación laboral). Los resultados cualitativos se expresan mediante frecuencias (porcentajes) y los cuantitativos mediante medias con desviación estándar.

### **Resultados**

Se incluyeron 71 pacientes con SD mayores de 30 años, atendidos consecutivamente. El rango de edad comprendía de 40 a 62, 50,7% mujeres y 49,3% varones.

De ellos, 21 (un 29,5%) presentaban EA, con una edad media mayor que el grupo sin EA de 53,24 años (DT 5,5) siendo un 52% mujeres. La edad media de aparición de EA fue de 50,38 (DT 5,6); en el rango de edad de 40 a 49 años un 47% (n10), en el rango de 50 a 59 años un 38% (n 8), y en el rango de 60 a 69 años un 9,5% (n2).

Un 66,7% tenía apoyo familiar (un 42,9% de los padres y un 23,8% de los hermanos) y residía en domicilio (66,7%), mientras un 33,3% lo hacía en residencia. Con respecto a la vida laboral, un 28,6% no realizaban ninguna actividad, un 14,3% asistía a centros ocupacionales y el 4,8% había alcanzado la inserción laboral. Las comorbilidades médicas más frecuentes eran hipotiroidismo (71,4%), alteraciones visuales (cataratas; 71,4% defectos de refracción 71,4% y keratocono 9,5%) y comorbilidades psiquiátricas (depresión 42,9%, epilepsia de aparición tardía 33,3% y ansiedad 4,8%). Casi la mitad de los pacientes, un 47,6% presentaban déficit de vitamina D y un 19% de vitamina B 12. El tratamiento más prevalente era con inhibidores de la acetilcolinesterasa (66,7%), la tiroxina y los neurolépticos eran frecuentes (61,9%, y 47,6% respectivamente). Un 38,1% usaban antidepresivos, un 9,5% ansiolíticos y el 14,3 recibía vitamina B12.

En el grupo sin EA, con igualdad de sexos, la edad media era 49,42 (DT 4,7 en el rango de 40 a 49 años un 52% (n26), en el rango de 50 a 59 años un 46% (n23) y en el rango de 60 a 69 años un 2% (n1). La mayoría residía en domicilio (58%) frente a 34% que lo hacía en residencia y un 4% en pisos tutelados. El apoyo familiar era lo más habitual (64%) con por parte de padres (42%) como de hermanos (22%). Frente a un 30% cuyos cuidadores provenían de la residencia. Un 4% estaba insertado laboralmente, asistía a centro ocupacional el 58%. Un 18% no realizaba ninguna labor ocupacional, y un 6%

asistía a un centro de día. La frecuencia de comorbilidades médicas era menor que en el grupo anterior. Padecían hipotiroidismo un 52%, defectos de refracción un 60%, cataratas el 46%, e hipoacusia neurosensorial un 12%. Entre las patologías psiquiátricas la más habitual era la depresión (20%), presentaban ansiedad un 14% y epilepsia de aparición tardía un 4%. El tratamiento más prevalente era la tiroxina (44%), un 32% usaba psicotrópicos, un 26% antidepressivos, el 14% ansiolíticos y un 4% suplementos de vitamina B12 e inhibidores de la acetilcolinesterasa.

### **Discusión**

Los estudios de prevalencia de EA en la población con SD ofrecen cifras que varían sustancialmente entre el 7 y el 50%, probablemente por la dificultad de establecer un diagnóstico en base exclusivamente a criterios clínicos en una población con dificultad intelectual y las distintas edades de las series estudiadas. Las cifras que ofrece nuestro estudio se asemejan a otros estudios realizados. Asimismo, el inicio de la clínica compatible con la EA es considerablemente más baja que en la población general y se asemeja a la ofrecida en otros estudios. Pasados los 60 años la prevalencia desciende notablemente probablemente por la mortalidad mayor en edades más tempranas de los adultos con SD y enfermedad de Alzheimer frente a los que no la padecen. Algunos estudios indagan en la posible mayor susceptibilidad de las mujeres con SD de padecer EA, particularmente a partir de la menopausia. En nuestro estudio no hubo diferencias significativas, siendo el porcentaje de mujeres y hombre similares en los rangos de edad de los distintos grupos.

Las variables demográficas fueron similares en ambos grupos. Son destacables las diferencias en las patologías médicas comparadas en ambos grupos. El hipotiroidismo es más prevalente, los trastornos visuales (tanto defectos de refracción como cataratas), la hipoacusia neurosensorial y la patología neuropsiquiátrica. Existen pocos estudios que relacionen el hipotiroidismo con el desarrollo de Enfermedad de Alzheimer, en nuestro análisis tan solo se recoge la presencia del mismo. No se analizan los valores de las hormonas tiroideas, ni de los anticuerpos. Con respecto a los defectos sensoriales tanto visuales como auditivos pueden producir reacciones de conducta que hagan sospechar una enfermedad de Alzheimer, por ello es tan importante descartarlos siempre antes de realizar un diagnóstico. Nuestro grupo con enfermedad de Alzheimer presentaba mayor prevalencia de alteraciones sensoriales pero se descartó mediante una evaluación completa que fueran los responsables del deterioro cognitivo. La comorbilidad neuropsiquiátrica es habitual en todo paciente diagnosticado de EA, y las prevalencias observadas en nuestro estudio son similares tanto a la población general con EA como a la población con SD y EA.

### **Conclusión**

Los resultados de nuestro estudio denotan la necesidad de promover estudios que permitan un conocimiento más profundo de las características de estos sujetos con SD que desarrollan EA y las variables asociadas a su desarrollo para poder poner en marcha medidas encaminadas a su prevención, si posible, diagnóstico y tratamiento más precoz. El avance en este conocimiento puede tener implicaciones no solo en la

población con SD sino también en población general.

## Bibliografía

- Down, J. L. (1866). Observations on an ethnic classification of idiots. *Mental Retardation*, 33(1), 54–56.
- Lejeune, J., Gautier, M., & Turpin, R. (1959). Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children. *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Séances De l'Académie Des Sciences*, 248(11), 1721–1722.
- Glasson, E. J., Sullivan, S. G., Hussain, R., Petterson, B. A., Montgomery, P. D., & Bittles, A. H. (2002). The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. *Clinical Genetics*, 62(5), 390–393.
- Bittles, A. H., & Glasson, E. J. (2004). Clinical, social, and ethical implications of changing life expectancy in Down syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 46(4), 282–286.
- Roizen, N. J., & Patterson, D. (2003). Down's syndrome. *Lancet*, 361(9365), 1281–1289. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(03\)12987-X](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(03)12987-X)
- Barnhart, R. C., & Connolly, B. (2007). Aging and Down syndrome: implications for physical therapy. *Physical Therapy*, 87(10), 1399–1406. <http://doi.org/10.2522/ptj.20060334>
- Real de Asua, D., Quero, M., Moldenhauer, F., & Suarez, C. (2015). Clinical profile and main comorbidities of Spanish adults with Down syndrome. *European Journal of Internal Medicine*, 26(6), 385–391. <http://doi.org/10.1016/j.ejim.2015.05.003>
- Flórez, J. (2010). Enfermedad de Alzheimer y síndrome de Down. *Revista Síndrome de Down*, Vol 27, 63-76.
- Visser, F. E., Aldenkamp, A. P., van Huffelen, A. C., Kuilman, M., Overweg, J., & van Wijk, J. (1997). Prospective study of the prevalence of Alzheimer-type dementia in institutionalized individuals with Down syndrome. *American Journal of Mental Retardation: AJMR*, 101(4), 400–412.
- Zigman, W. B., & Lott, I. T. (2007). Alzheimer's disease in Down syndrome: neurobiology and risk. *Mental Retardation and Developmental Disabilities Research Reviews*, 13(3), 237–246. <http://doi.org/10.1002/mrdd.20163>
- Zigman WB, Schupf N, Sersen E, Silverman W. (1995) Prevalence of dementia in adults with and without Down síndrome. *Am J Ment Retard*; 100:403-12.
- Tyrrell J, Cosgrave M, Mc Carron M, Mc Pherson J, Calvert J, Kelly A, et al. (2001). Dementia in people with Down Syndrome. *Int Geriatr Psychit*; 16: 1168-74.
- Coppus A, Evenhuis H, Verberne GJ Visser F, van Gool P, Eikelenboom P et al. (2006) Dementia and mortality in persons with Down síndrome. *J intellect Disabil res*: 50:768-77.
- Holland AJ, Hon J, Huppert FA, Stevens F. (2000) Incidence and course of dementia in people with Down's syndrome: findings from a population-based study. *J Intellect Disabil Res.*; 44(Pt. 2): 138–46.
- Burt DB, Loveland KA, Primeaux-Hart S, Chen YW, Phillips NB, Cleveland LA, Lewis KR, Lesser J, Cummings E. (1998) Dementia in adults with Down syndrome: diagnostic



challenges. *Am J Ment Retard.* 103(2):130–45.

Devenny DA, Krinsky-McHale SJ, Sersen G, Silverman WP. (2000). Sequence of cognitive decline in dementia in adults with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res.*; 44(Pt 6):654–65.

Head E, Lott IT. (2004). Down syndrome and beta-amyloid deposition. *Curr Opin Neurol.*; 17(2):95– 100.

Rovelet-Lecrux A, Hannequin D, Raux G, Meur NL, Laquerriere A, Vital A, Dumanchin C, Feuillet S, Brice A, Vercelletto M, Dubas F, Frebourg T, Campion D. (2006). APP locus duplication causes autosomal dominant early-onset Alzheimer disease with cerebral amyloid angiopathy. *Nat Genet.*; 38(1):24–6.

Theuns J, Brouwers N, Engelborghs S, Sleegers K, Bogaerts V, Corsmit E, De Pooter T, van Duijn CM, De Deyn PP, Van Broeckhoven C. (2006) Promoter mutations that increase amyloid precursor- protein expression are associated with Alzheimer disease. *Am J Hum Genet.*; 78(6):936–46.

Nistor M, Don M, Parekh M, Sarsoza F, Goodus M, Lopez GE, Kawas C, Leverenz J, Doran E,

Lott IT, Hill M, Head E. (2007) Alpha- and beta-secretase activity as a function of age and beta-amyloid in Down syndrome and normal brain. *Neurobiol Aging.*; 28(10):1493–506.

Head E, Doran E, Nistor M, Hill M, Schmitt FA, Haier RJ, Lott IT. (2011) Plasma amyloid-beta as a function of age, level of intellectual disability, and presence of dementia in Down syndrome. *J Alzheimers Dis.*; 23(3):399–409.

Cenini G, Dowling AL, Beckett TL, Barone E, Mancuso C, Murphy MP, Levine H, Lott IT, Schmitt FA, Butterfield DA, Head E. (2012) Association between frontal cortex oxidative damage and beta-amyloid as a function of age in Down syndrome. *Biochim Biophys Acta.*; 1822(2):130– 8.

Haier RJ, Head K, Head E, Lott IT. (2008) Neuroimaging of individuals with Down's syndrome at-risk for dementia: evidence for possible compensatory events. *Neuroimage.*; 39(3):1324–32.