

# Doença de Alzheimer associada à Síndrome de Down

Dra. María Carmona Iragui, MD, PhD

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau & Fundació Catalana Síndrome de Down

[mcarmonai@santpau.cat](mailto:mcarmonai@santpau.cat)

5º Fòrum Internacional Síndrome de Down 'Tornar-se adulto'

18/Nov/2022

**FCSD...**

Fundació Catalana Síndrome de Down

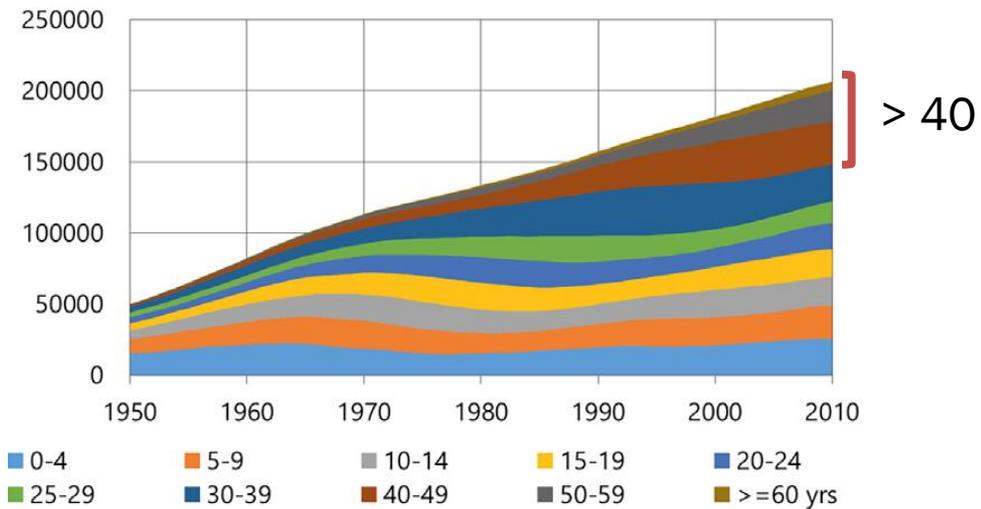


# Índice

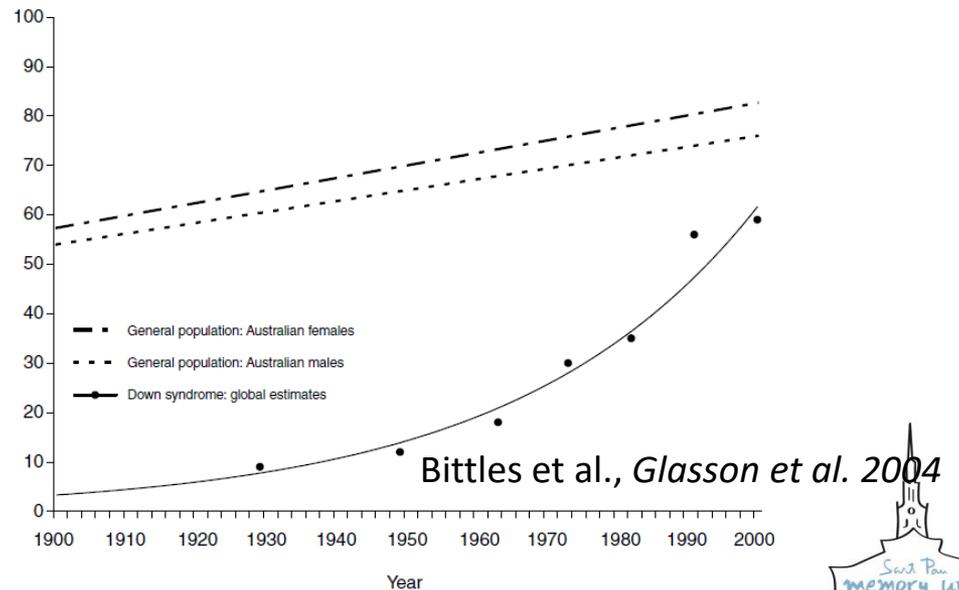
1. Doença de Alzheimer associada à Síndrome de Down
2. A criação de uma unidade especializada
3. Trajetória em saúde
4. Trajetória de pesquisa
5. Próximos passos
5. Mensagens importantes

# 1. Doença de Alzheimer associada à Síndrome de Down

# Há muitas pessoas com SD

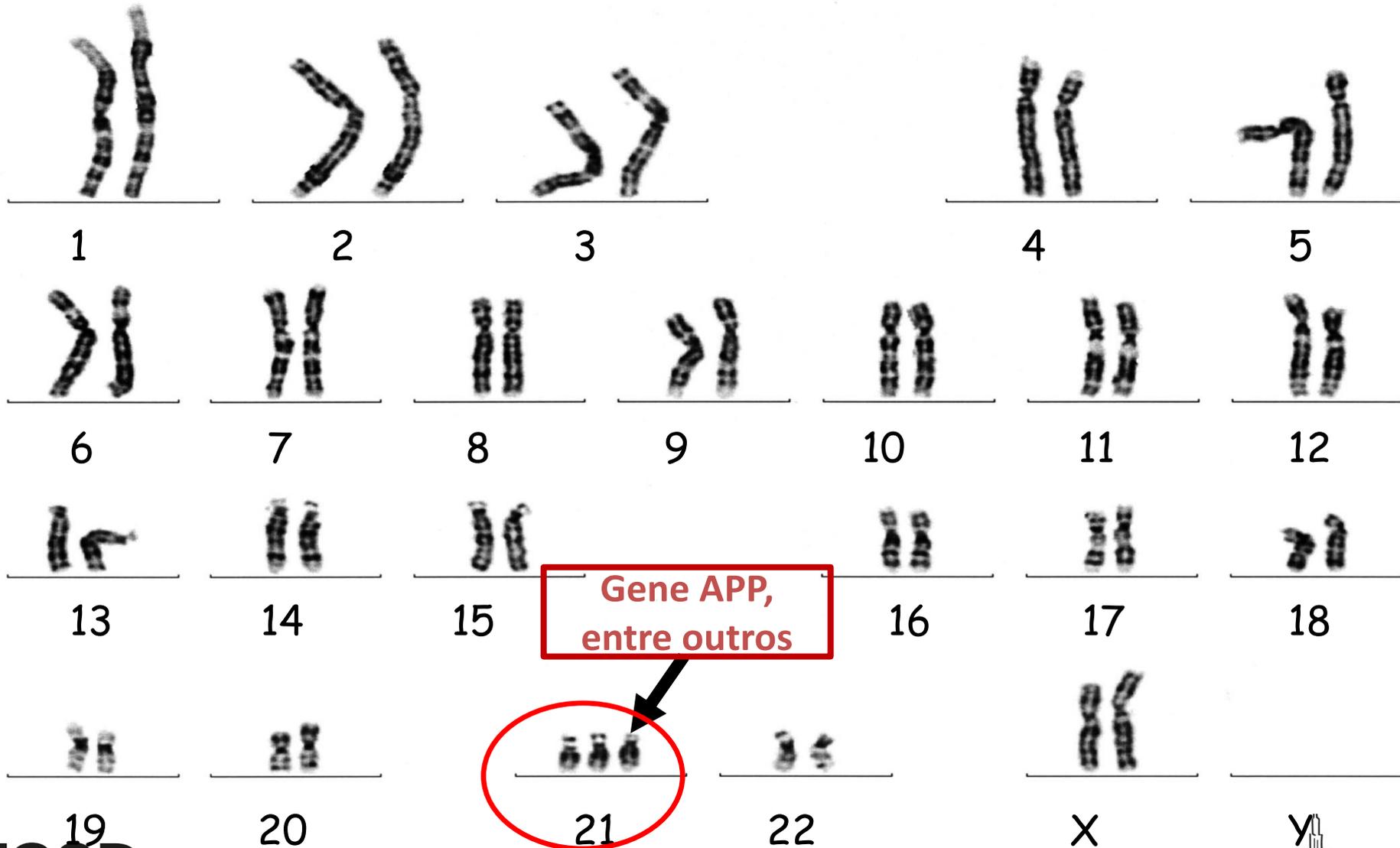


de Graaf et al. Am J Med Genet. 2017

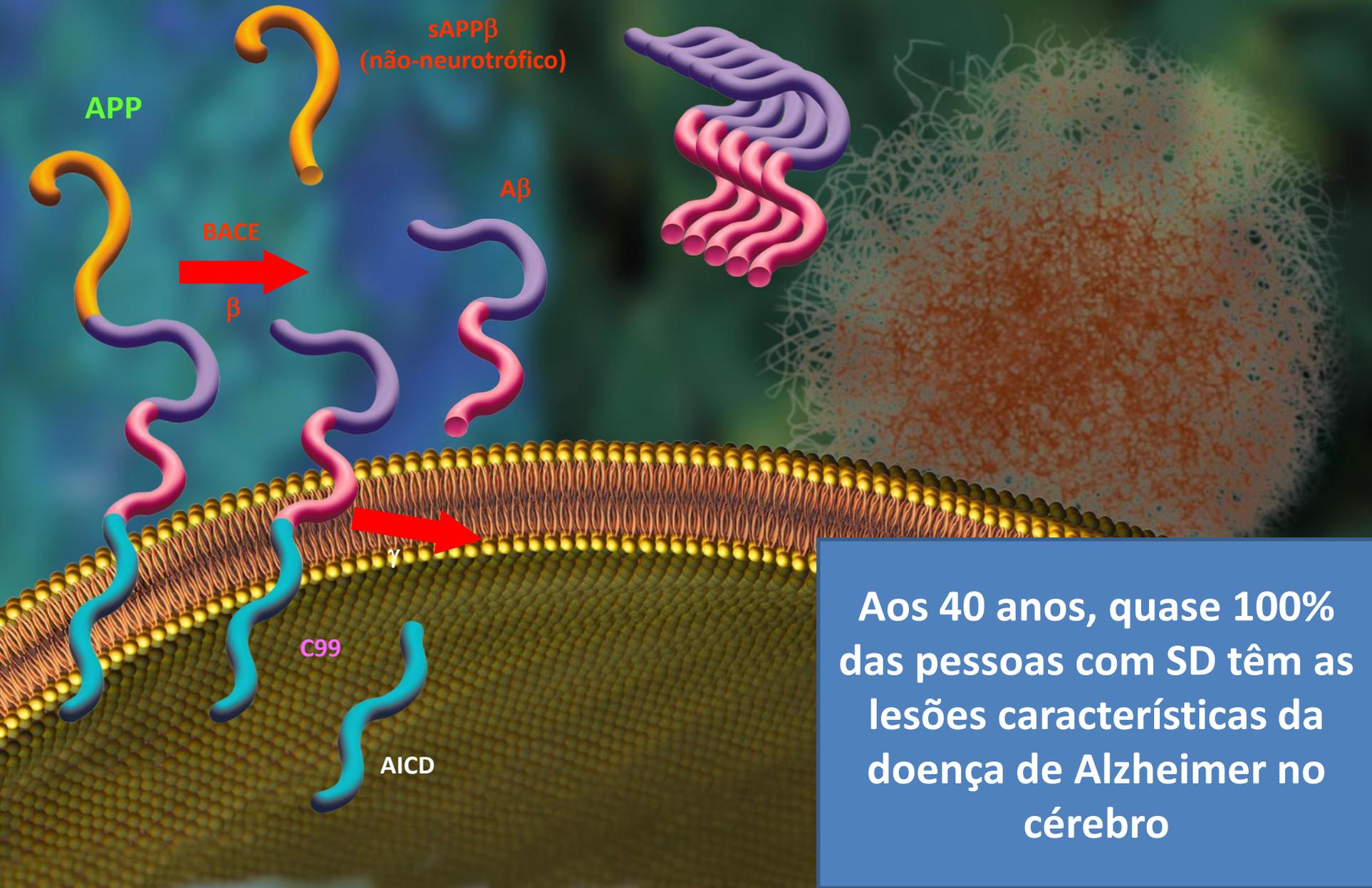


Bittles et al., Glasson et al. 2004

# Alzheimer é o principal problema em adultos com SD



# AMILOIDOGÊNICO (placas)



Aos 40 anos, quase 100% das pessoas com SD têm as lesões características da doença de Alzheimer no cérebro

# Alzheimer é o principal problema na SD

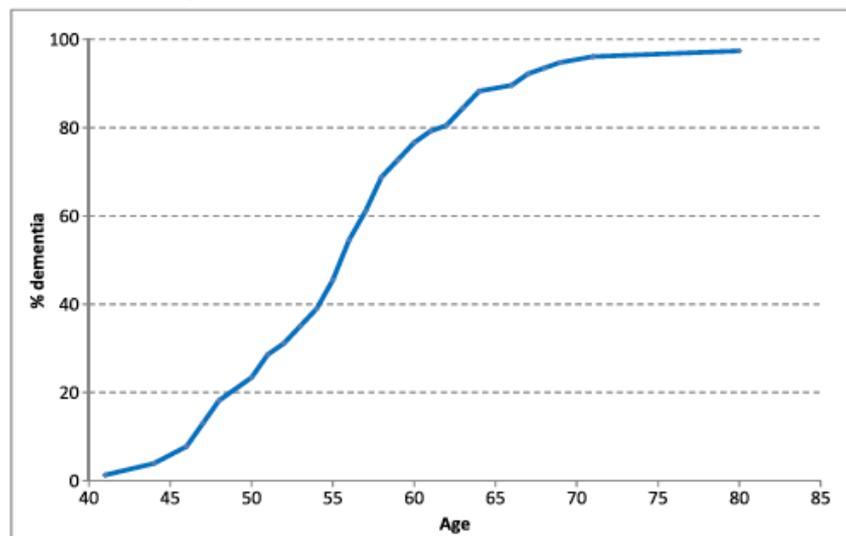
Classificado como geneticamente determinado (como o Alzheimer familiar)

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

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

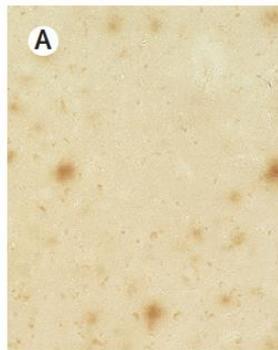
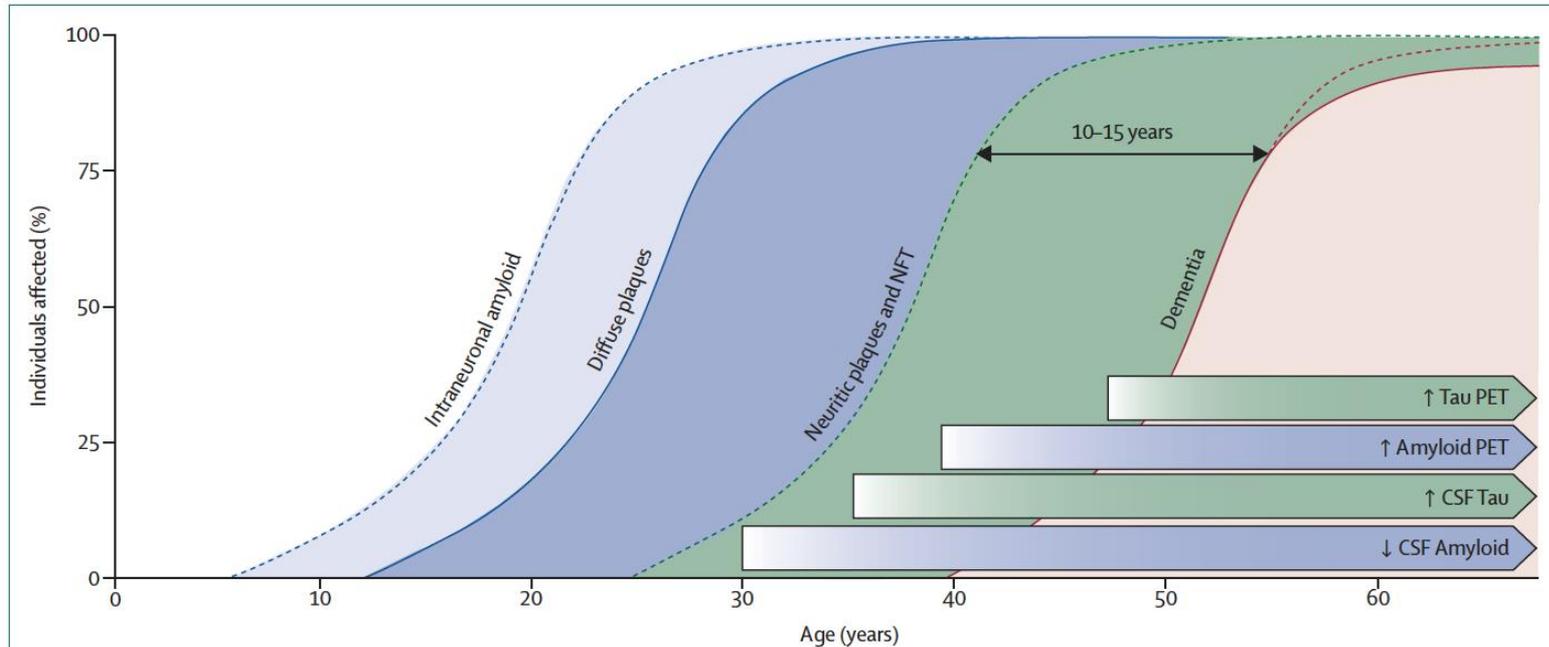
*IWG-2, Dubois et al. 2014*

Aumento exponencial da prevalência da doença de Alzheimer com a idade

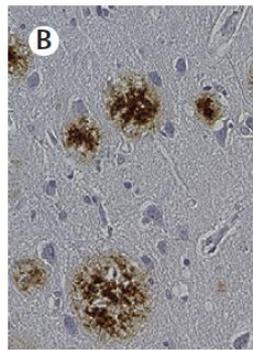


*McCarron et al. JIDR 2017*

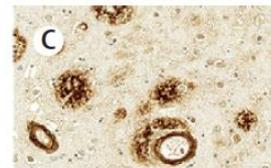
# Doença de Alzheimer na SD é um processo ao longo da vida



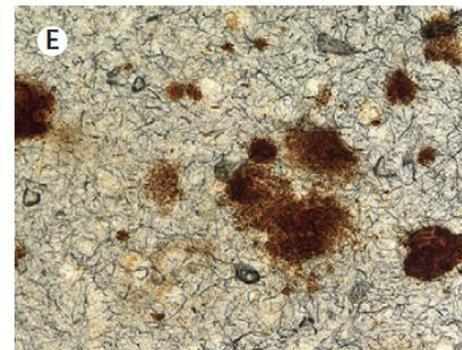
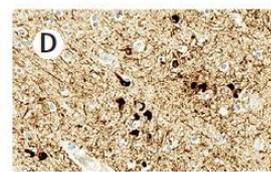
Intranuclear amyloid



Extracellular diffuse amyloid plaques



Neuritic plaques, CAA, and neurofibrillary tangles



Full-blown neuropathology

# Identificar a deterioração além da deficiência é um desafio

## 1. Os médicos não se sentem preparados para cuidar de pessoas com SD

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



## 2. É necessário um acompanhamento

DIAGNOSIS AND TREATMENT GUIDELINES  
Consensus Recommendations

The National Task Group on Intellectual Disabilities and Dementia Practices Consensus Recommendations for the Evaluation and Management of Dementia in Adults With Intellectual Disabilities



## 3. Há um déficit de instrumentos capazes de diagnosticar uma piora com a deficiência

**FCSD...**

Fundació Catalana Síndrome de Down

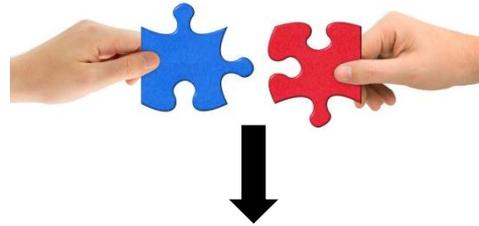


## 2. A criação de uma Unidade Especializada

# A criação de uma unidade especializada

# FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



HOSPITAL DE LA  
SANTA CREU I  
SANT PAU

## Unidade Alzheimer Down



# FCSD...

Fundació Catalana Síndrome de Down



# Programa de Saúde da Unidade Alzheimer-Down

TODOS OS ADULTOS COM SÍNDROME DE DOWN SÃO ELEGÍVEIS PARA O PROGRAMA DE SAÚDE

## VISITA ANUAL

- Avaliação neurológica e neuropsicológica
- Exames de sangue
- Eletroencefalograma

Possibilidade de participação em projetos de pesquisa (DABNI)



Caso seja detectada a patologia

## PACIENTE

- Acompanhamento clínico personalizado
- Oficinas de estimulação cognitiva (possibilidade online)
- Suporte telemático ao médico da família/especialistas
- Protocolos intra-hospitalares

## CUIDADOR

- Visita de orientação e consultoria
- Informações sobre recursos financeiros e serviços de assistência médica
- Grupos de cuidadores de pessoas com Síndrome de Down e Alzheimer
- Formação para cuidadores

# DAVIS-DS

## "Domiciliary Alzheimer Visiting in Down syndrome"



### OBJETIVO

Diagnóstico precoce e tratamento da doença de Alzheimer em todo o território catalão:

- Situações de risco psicossocial
- Centros longe de Barcelona que acolhem vários usuários com Síndrome de Down

\*Projeto financiado pela Alzheimer's Association, Global Brain Health Institute e Sociedade Catalã de Neurologia

**FCSD...**

Fundació Catalana Síndrome de Down



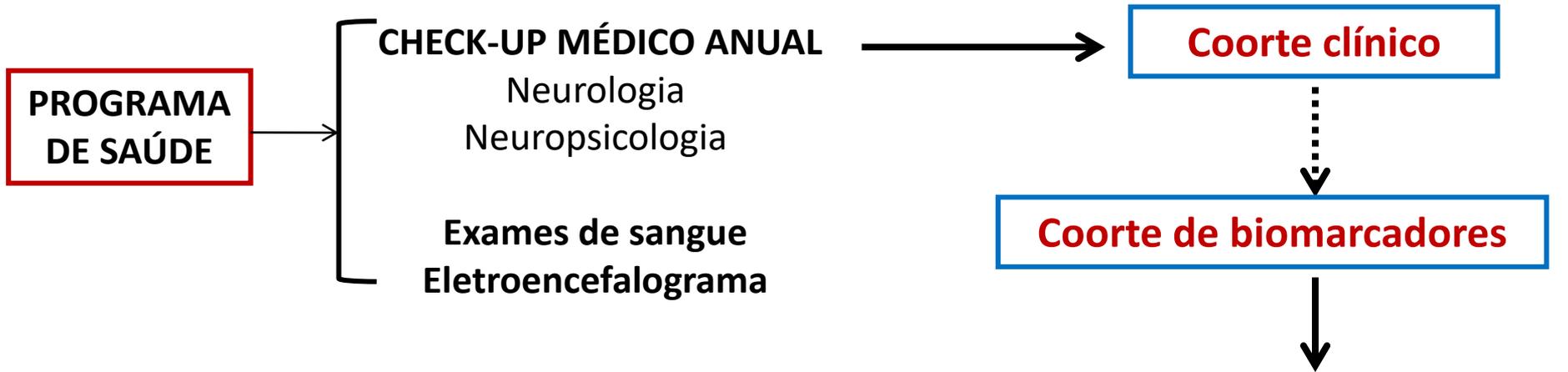
# PROJETO DABNI

Down Alzheimer Barcelona Neuroimaging Initiative

**DABNI é um projeto que estuda marcadores de Alzheimer em pessoas com síndrome de Down**

**DABNI nos permite avançar no conhecimento da doença de Alzheimer dentro e fora da síndrome de Down**

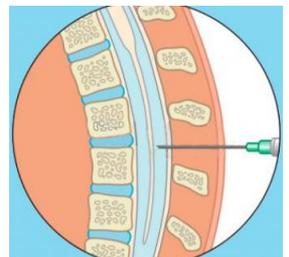
# DABNI estuda marcadores de Alzheimer na SD



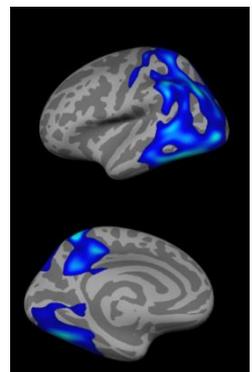
Plasma e genética



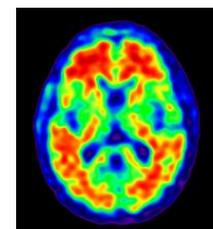
Estudo do líquido cefalorraquidiano



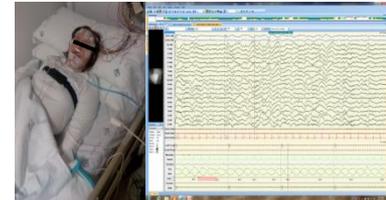
Ressonância magnética



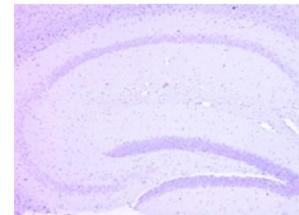
Medicina Nuclear



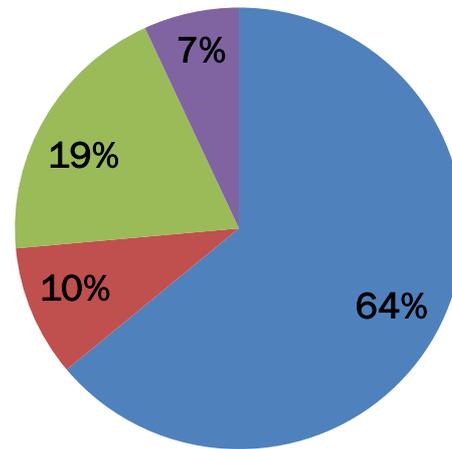
Estudo do sono



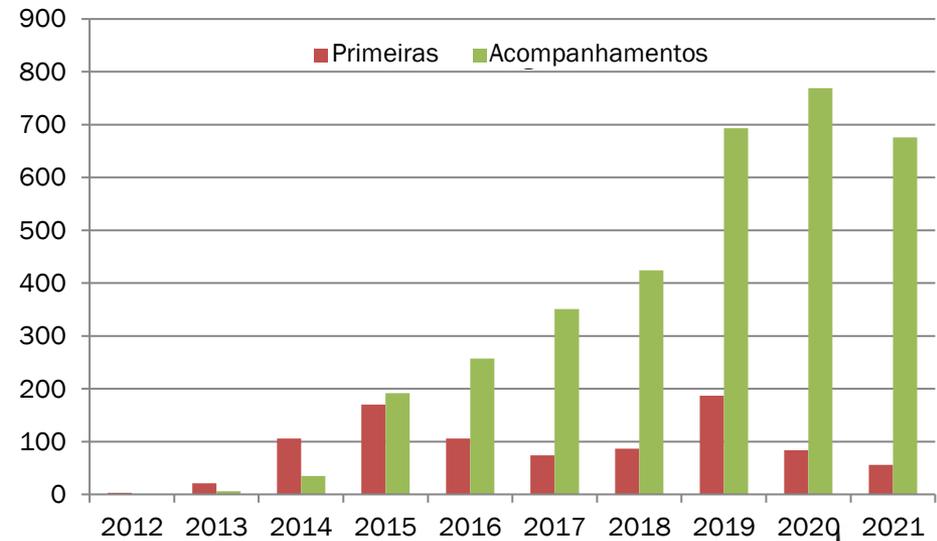
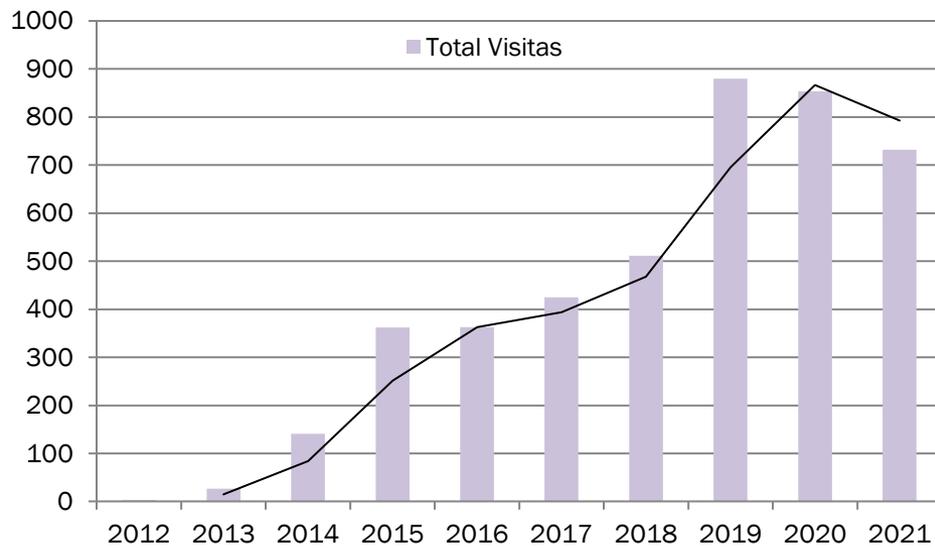
Banco de tecidos neurológicos



# Coorte clínico, n= 1000



- Sem perdas
- Alzheimer prodrômico
- Alzheimer estabelecido
- Incerto

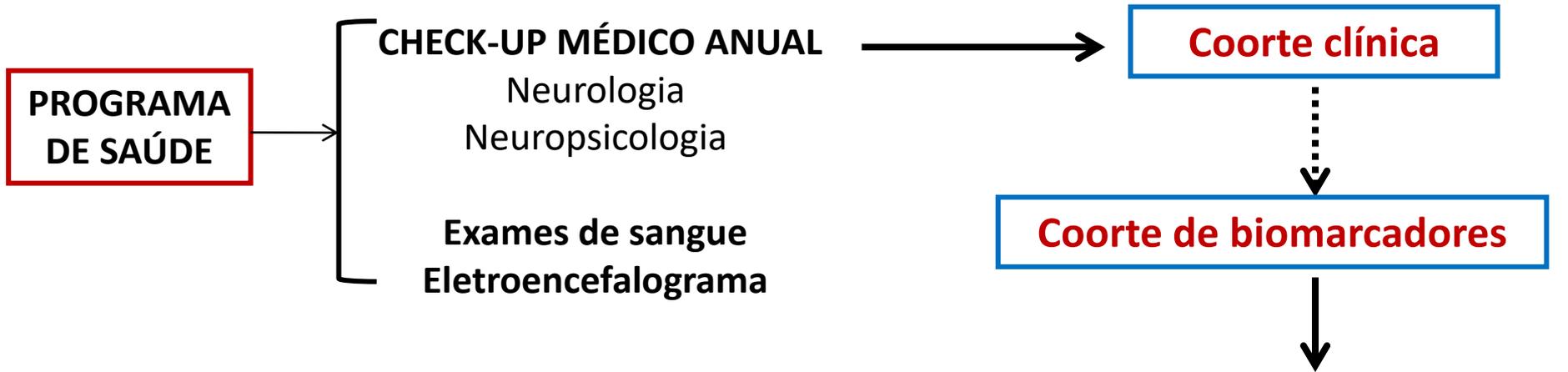




**FCSD...**  
Fundació Catalana Síndrome de Down

Fotos de Cecilia Mota *Sant Pau memory unit*

# DABNI é a maior coorte caracterizada por biomarcadores de Alzheimer em SD no mundo

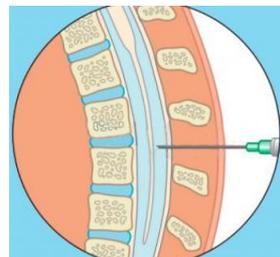


Plasma e genética



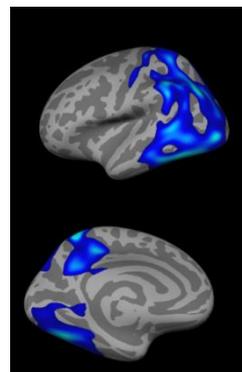
n= 1045  
559 basais  
486 FUP

Estudo do líquido cefalorraquidiano



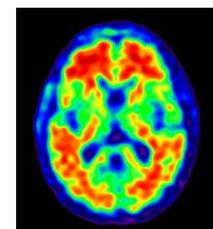
n= 280  
240 basais  
40FUP

Ressonância magnética



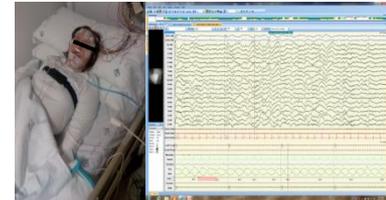
n= 322  
239 basais  
83 FUP

Medicina Nuclear



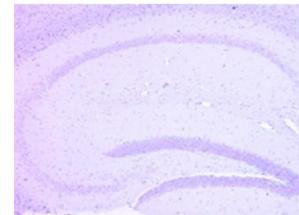
n= 277  
235 basais  
42FUP

Estudo do sono



n= 85

Banco de tecidos neurológicos

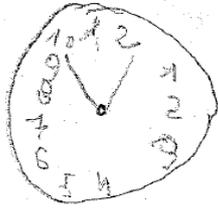


n= 13

# A Síndrome Down está associada à deficiência intelectual

Diagnosticar a Doença de Alzheimer é mais difícil

Dez 2008



Fev. 2010



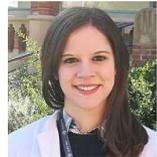
Abril 2011



Bessy Benejam



Laura Videla



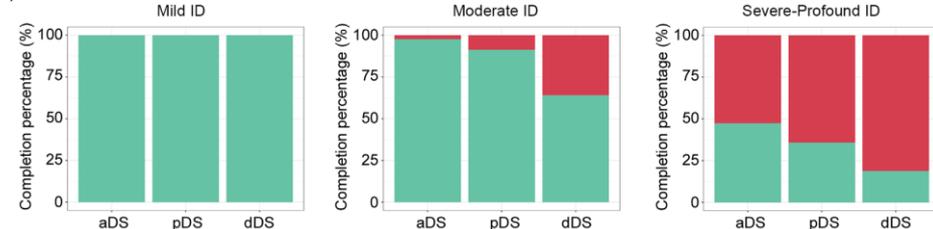
Silvia Valldeneu

## Níveis de deficiência intelectual

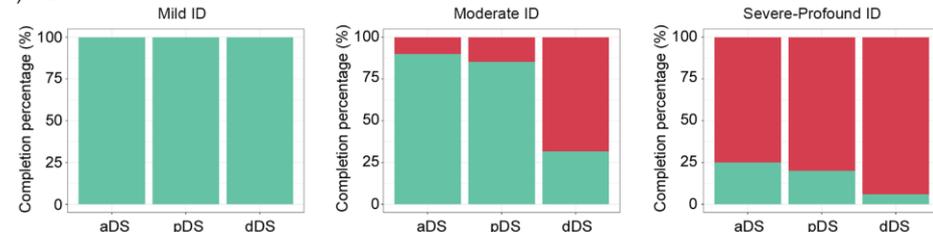
### DSM V: Melhor nível funcional

1. Leve
2. Moderada
3. Grave
4. Profunda

a) CAMCOG-DS



b) mCRT



Benejam et al. *Alzheimers Dement* (Amst).2020

# Epilepsia e sono

## Epilepsia mioclônica de início tardio associada à síndrome de Down (lomedes)

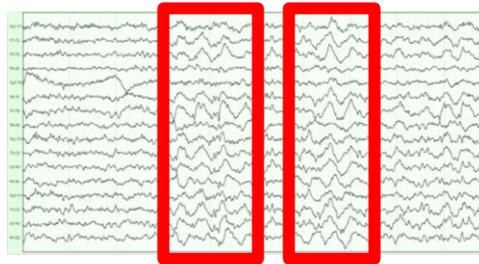
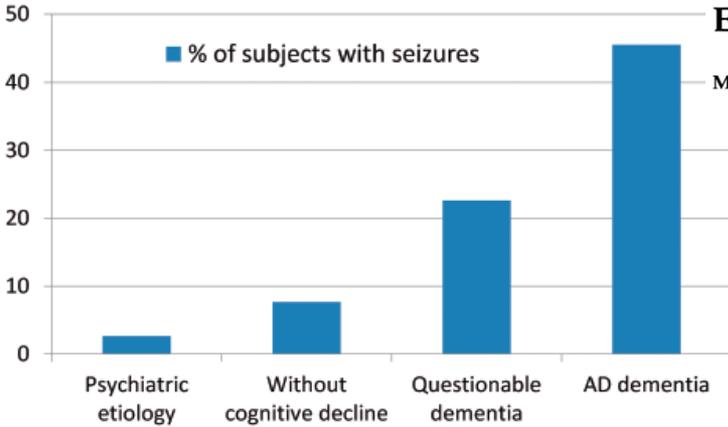


Miren Altuna

Review

### Epilepsy in Down Syndrome: A Highly Prevalent Comorbidity

Miren Altuna <sup>1,2,\*</sup>, Sandra Giménez <sup>1,3</sup> and Juan Fortea <sup>1,2,4,\*</sup>



*J Clin Med.* 2021 Jun 24;10(13):2776

## Alta prevalência de SAHS que passa despercebida



Sandra Giménez

Review

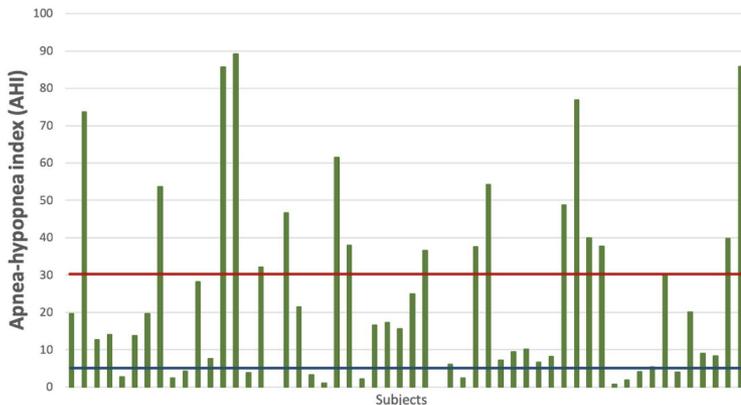
### Sleep Disorders in Adults with Down Syndrome

Sandra Giménez <sup>1,2,\*</sup>, Miren Altuna <sup>2,3</sup>, Esther Blessing <sup>4</sup>, Ricardo M. Osorio <sup>4</sup> and Juan Fortea <sup>2,3,5</sup>

AHI >30 (33.3%)

AHI =5-30 (40.8%)

AHI <5 (25.9%)



*J Clin Med.* 2021 Jul 6;10(14):3012



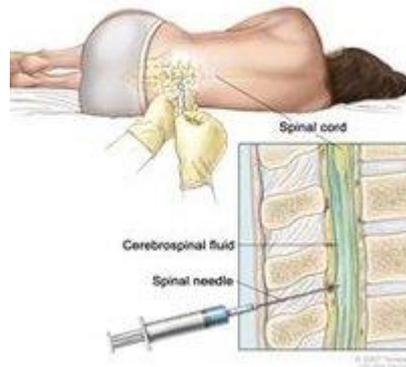
# A PL pode ser feita em pessoas com síndrome de Down?

Punção lombar é um procedimento seguro em pessoas com Síndrome de Down

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

María Carmona-Iragui<sup>a,b,c</sup>, Telma Santos<sup>d</sup>, Sebastián Videla<sup>b,e</sup>, Susana Fernández<sup>b</sup>, Bessy Benejam<sup>b</sup>, Laura Videla<sup>b</sup>, Daniel Alcolea<sup>a,c</sup>, Kaj Blennow<sup>f</sup>, Rafael Blesa<sup>a,c</sup>, Alberto Lleó<sup>a,c</sup> and Juan Fortea<sup>a,b,c,\*</sup>

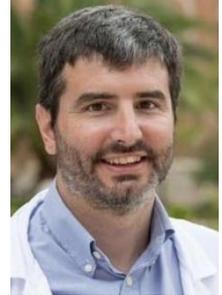
*J Alzheimers Dis.* 2017;55(4):1489-1496.



# Biomarcadores de Doença de Alzheimer em SD

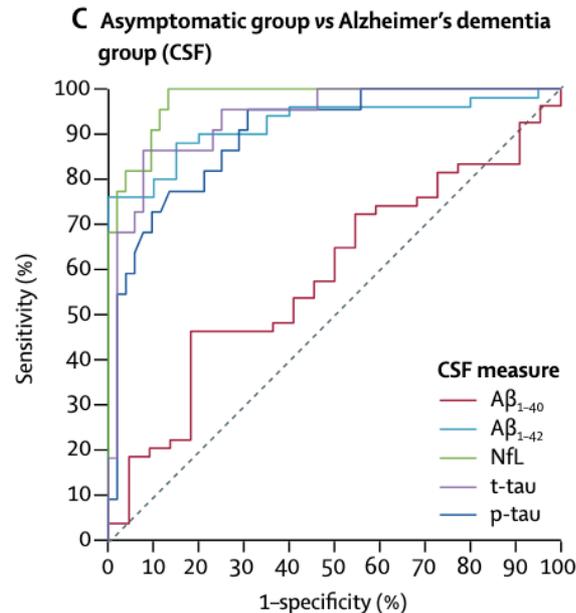
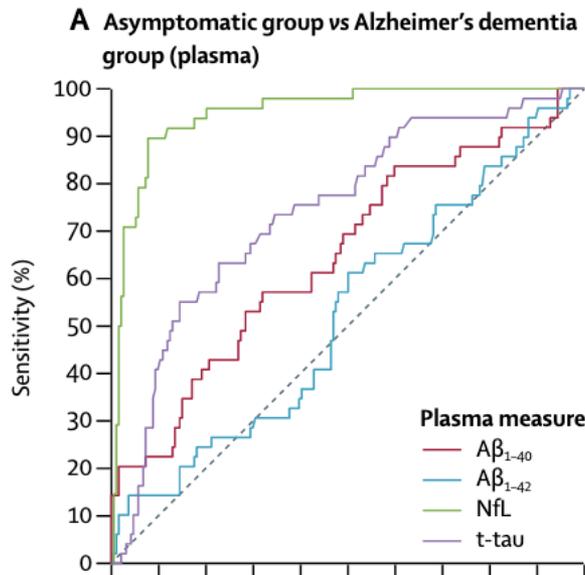
NfL no plasma e NfL, Abeta42, tau e ptau no LCR têm bom desempenho diagnóstico para Doença de Alzheimer na SD

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



Juan Fortea

Juan Fortea, María Carmona-Iragui, Bessy Benejam, Susana Fernández, Laura Videla, Isabel Barroeta, Daniel Alcolea, Jordi Pegueroles, Laia Muñoz, Olivia Belbin, Mony J de Leon, Aleksandra Maleska Maceski, Christophe Hirtz, Jordi Clarimón, Sebastián Videla, Constance Delaby, Sylvain Lehmann, Rafael Blesa\*, Alberto Lleó\*



# NfL em plasma na SD



Daniel Alcolea

Os níveis basais de NfL têm um bom desempenho no diagnóstico e prognóstico da Doença de Alzheimer na SD

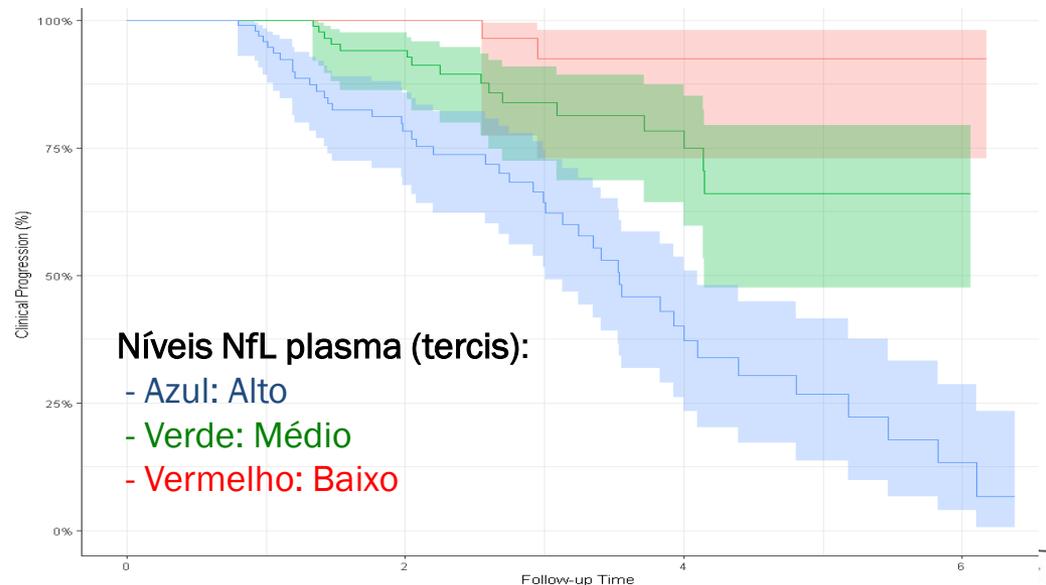
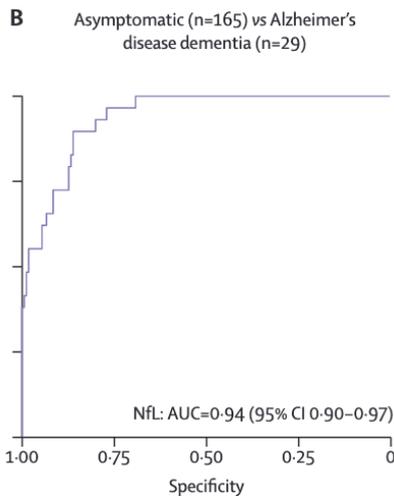
Diagnostic and prognostic performance and longitudinal changes in plasma neurofilament light chain concentrations in adults with Down syndrome: a cohort study



Maria Carmona-Iragui\*, Daniel Alcolea\*, Isabel Barroeta, Laura Videla, Laia Muñoz, Kathryn L Van Pelt, Frederick A Schmitt, Donita D Lightner, Lisa M Koehl, Gregory Jicha, Silvia Sacco, Clotilde Mircher, Sarah E Pape, Rosalyn Hithersay, Isabel CH Clare, Anthony J Holland, Georg Nübling, Johannes Levin, Shahid H Zaman, Andre Strydom, Anne-Sophie Rebillat, Elizabeth Head, Rafael Blesa, Alberto Lleó, Juan Fortea

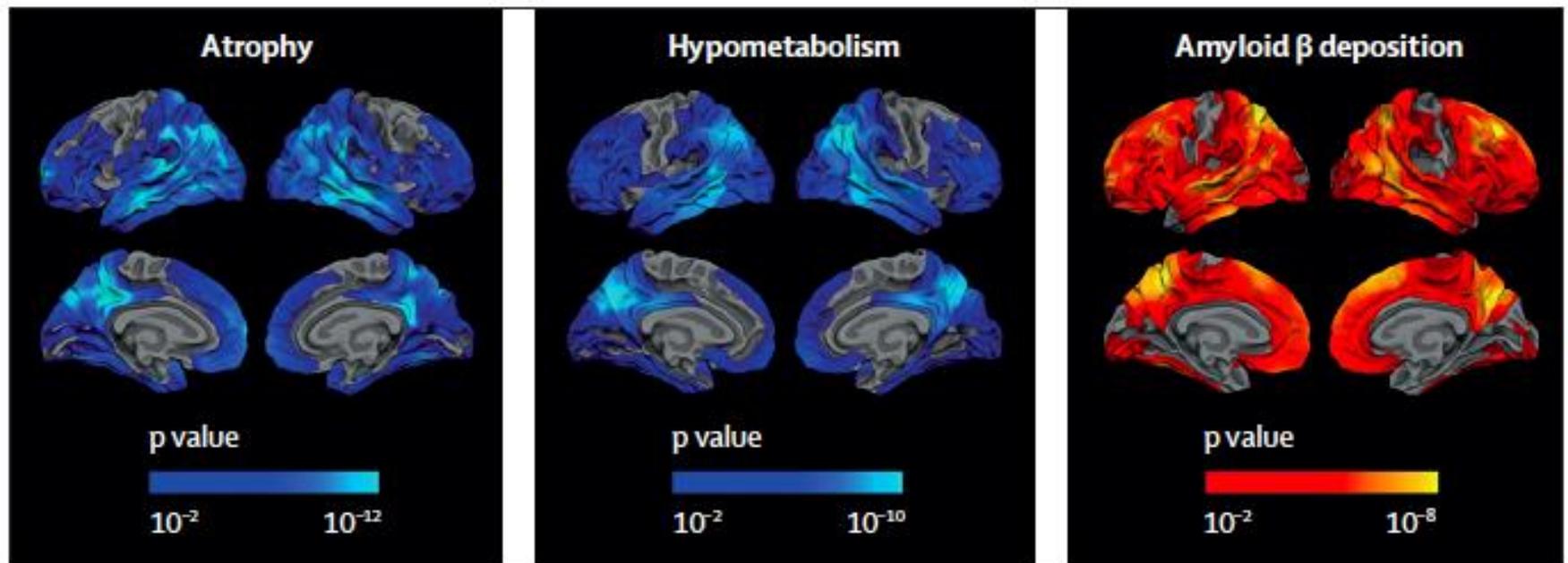


Lancet Neurol. 2021;20:605-614



# A "pegada da doença de Alzheimer" na SD

Semelhante/idêntico ao da doença de Alzheimer esporádica



*Fortea et al. Lancet 2020*

# O artigo de referência

Os biomarcadores da Doença de Alzheimer na Síndrome de Down são alterados de forma ordenada e previsível, semelhante à D.A. esporádica e à D.A. autossômica

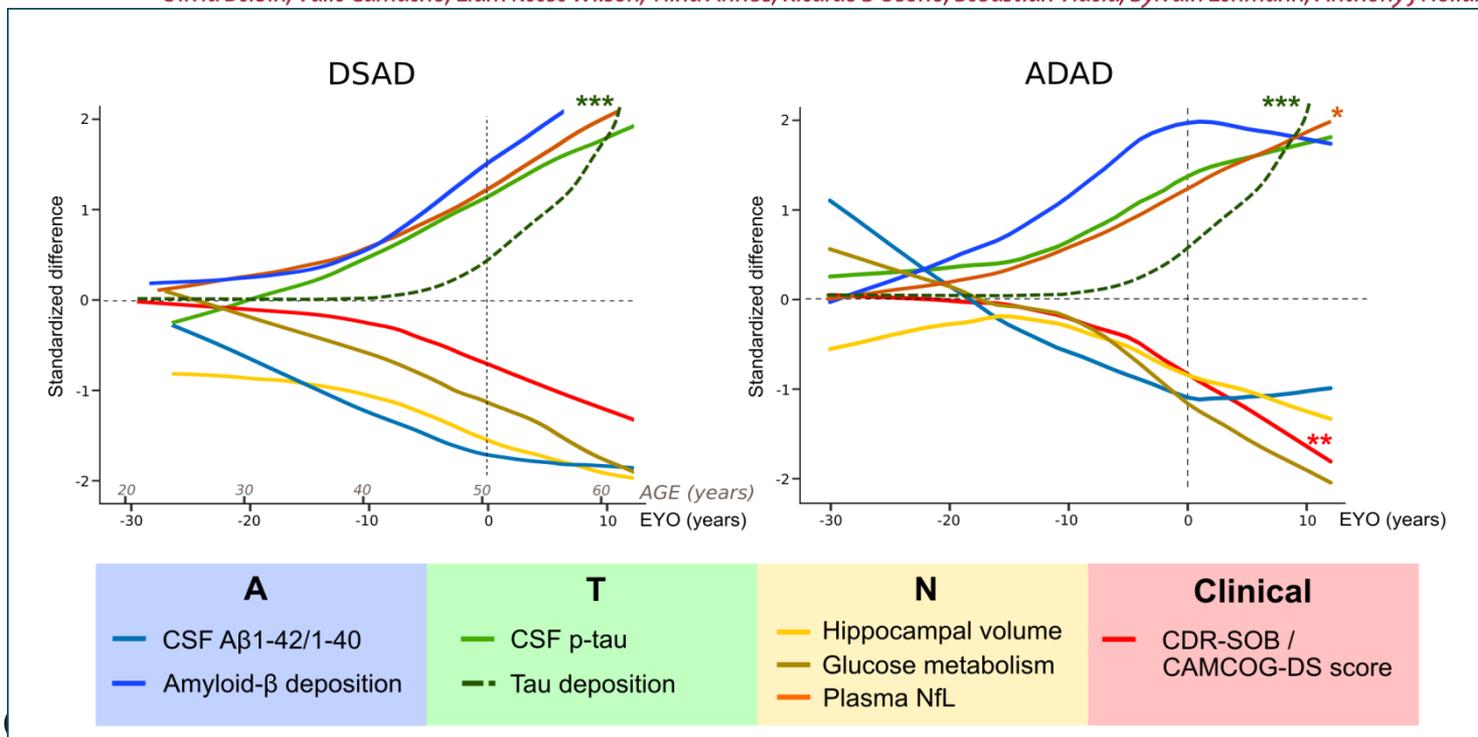


## Clinical and biomarker changes of Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: a cross-sectional study

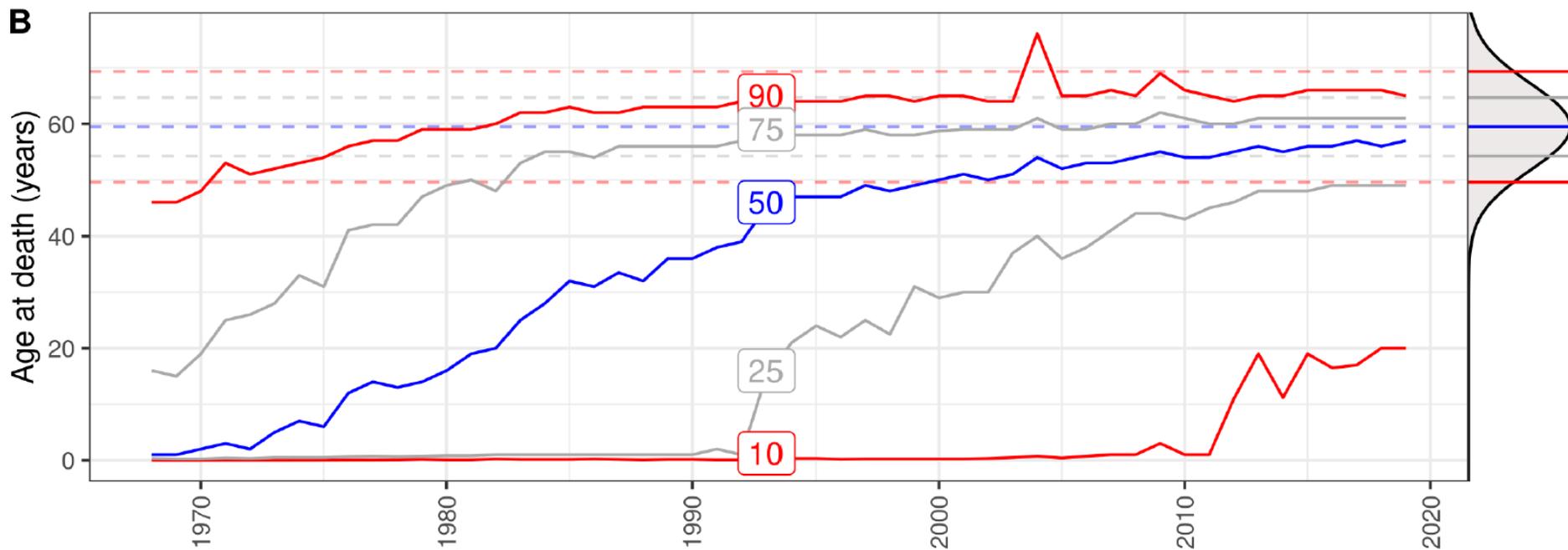


Juan Fortea, Eduard Vilaplana, Maria Carmona-Iragui, Bessy Benejam, Laura Videla, Isabel Barroeta, Susana Fernández, Miren Altuna, Jordi Pegueroles, Víctor Montal, Silvia Valldeneu, Sandra Giménez, Sofía González-Ortiz, Laia Muñoz, Teresa Estellés, Ignacio Illán-Gala, Olivia Belbin, Valle Camacho, Liam Reese Wilson, Tiina Annus, Ricardo S Osorio, Sebastián Videla, Sylvain Lehmann, Anthony J Holland,

Lancet 2020



# Doença de Alzheimer tem penetrância total na Síndrome de Down



Iulita MF et al. JAMA Network Open 2022

# Review



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

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

*Lancet Neurol 2021; 20: 930-42*

# 5. Próximos passos

# Ensaïos clínics em Síndrome de Down: desafios e oportunitades

Horizon 21



ABC NIH Initiative / Lumind / ACTC





# Mensagens importantes

A Síndrome de Down é uma Doença de Alzheimer geneticamente determinada

- É o principal problema médico da vida adulta
- É a principal causa de morte (até 70-80% dos casos)

Ensaio clínico contra a Doença de Alzheimer são viáveis graças aos recentes avanços na pesquisa em fisiopatologia e biomarcadores

Têm sido construídas coortes internacionais que estão fazendo grandes avanços na pesquisa da síndrome de Down

**A Doença de Alzheimer pode ser mais fácil de curar na Síndrome de Down do que na população em geral e é a melhor população para fazer estudos de prevenção**

Alberto Lleó

Rafael Blesa

Juan Fortea

Jordi Clarimón

Daniel Alcolea

Olivia Belbin

Oriol Dols

María Carmona

Roser Ribosa

Ignacio Illán

Isabel Barroeta

Susana Fernández

Teresa Estellés

Miren Altuna

Miguel Santos

Ignacio Illán

Javier Arranz

Isabel Sala

M<sup>a</sup> Belén Sánchez

Andrea Subirana

Florencia Iulita

Susana Fernández

Laura Videla

Bessy Benezam

Conchy Padilla

Sònia Sirisi

Jordi Pegueroles

Víctor Montal

Alex Benjamin

Mateus Aranha

Marta Querol

Cecilia Mota

Soraya Torres

Sílvia Valldeu

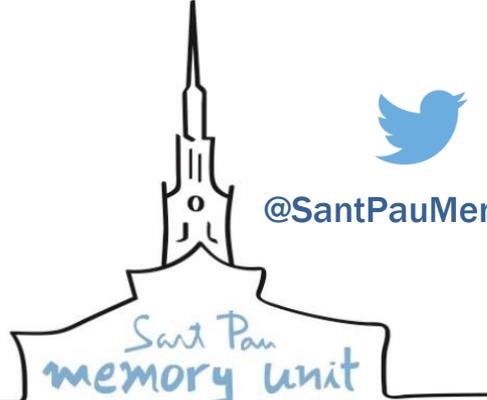
Laia Ribas

Constance Delaby

Shaimaa El Bounasri

Marisa Palmieri

et al.



@SantPauMemory

www.santpaumemoryunit.com