

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ REVIEW

Γήρανση στο σύνδρομο Down Κλινικό και νευρογνωστικό προφίλ

Το σύνδρομο Down αποτελεί κυρίαρχη νευροαναπτυξιακή διαταραχή με χαρακτηριστικό γνωστικό και κλινικό φαινότυπο. Η γήρανση ακολουθεί ιδιαίτερη πορεία, καθώς παρατηρείται το φαινόμενο της επιταχυνόμενης γήρανσης. Τα άτομα, συνήθως στην ηλικία των 25 ετών, αρχίζουν να εμφανίζουν έκπτωση γνωστικών λειτουργιών οι οποίες συνδέονται με αντίστοιχες νευροφυσιολογικές αλλαγές. Στην παρούσα μελέτη επιχειρείται μια σύνθετη προσέγγιση των βασικών στοιχείων που συμβάλλουν στην επιταχυνόμενη γήρανση του σχετικού πληθυσμού. Πραγματοποιείται μια ανασκόπηση και σύνθεση των ευρημάτων σύγχρονων ερευνών στο οφθαλμολογικό, στο ωτορινολαρυγγολογικό, στο καρδιολογικό, στο γαστρεντερολογικό, στο ενδοκρινολογικό, στο αιματολογικό, στο νευρογνωστικό και στο νευρολογικό πεδίο και εξάγονται συμπεράσματα χρήσιμα για πρακτικές εφαρμογές.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το σύνδρομο Down είναι το πιο κοινό γενετικό σύνδρομο με συχνότητα που ανέρχεται στις 1/600 γεννήσεις βρεφών ετησίως και θεωρείται ως κυρίαρχη νευροαναπτυξιακή διαταραχή.¹ Είναι επίσης η πλέον συχνή αιτία νοητικής αναπηρίας, η οποία εκτείνεται σε όλο το εύρος της, από ήπια νοητική έως σοβαρή αναπηρία, με το 80% των περιπτώσεων να ανήκουν στο φάσμα της μέτριας αναπηρίας.² Θεωρείται ως η πλέον κοινή αναγνωρίσιμη αιτία νοητικής αναπηρίας και αντιπροσωπεύει περίπου το 15–20% όλου του πληθυσμού με νοητική αναπηρία.³

Στο εν λόγω σύνδρομο εντοπίζονται σωματικές αλλαγές, με την κλινική εικόνα των ατόμων που το φέρουν να ποικίλλει, έχοντας όμως συγκεκριμένα εξωτερικά προσωποπαγή χαρακτηριστικά, όπως χαμηλό ανάστημα, χαμηλό μυϊκό τόνο, κηλίδες Brushfield, χαίνουσα και θηλάζουσα γλώσσα, χαλαρές αρθρώσεις, κακή στοματική και γναθοπροσωπική ανατομία.^{4,5} Οι νευροπαθολογικές αλλαγές ομοιάζουν πολύ

με εκείνες που εντοπίζονται τόσο στη σποραδική όσο και στην πρώιμης έναρξης νόσο Alzheimer (NA) στον γενικό πληθυσμό και τείνουν να συσσωρεύονται με την πάροδο της ηλικίας. Πιο συγκεκριμένα, μέχρι την ηλικία των 40 ετών σχεδόν όλα τα άτομα με σύνδρομο Down θα εμφανίσουν ανιχνεύσιμα νευροπαθολογικά ευρήματα που συνδέονται με τη NA.⁶ Αυτές οι παθολογικές αλλοιώσεις αποδίδονται σε εξωκυττάρια προϊόντα αποτελούμενα κυρίως από θραύσματα της πρόδρομης πρωτεΐνης του αμυλοειδούς (amyloid precursor protein, APP).⁷ Η νευρογνωστική έκπτωση, ως συνέπεια των εγκεφαλικών αλλαγών, παρατηρείται συνήθως στους ενήλικες και επιδεινώνεται με ταχύ ρυθμό μετά την ηλικία των 40 ετών.⁸ Οι νοσηρότητες αυξάνονται επίσης με την ηλικία, ιδιαίτερα στα άτομα που διατρέχουν κίνδυνο άνοιας, οπότε πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν τόσο στη διάγνωση όσο και στη θεραπεία των ηλικιωμένων που παρουσιάζουν γνωστική έκπτωση.^{8,9} Αν και τα νευροπαθολογικά σημεία άνοιας παρατηρούνται σε ενήλικες με σύνδρομο Down, ωστόσο η γνωστική έκπτωση δεν είναι

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2024, 41(1):7–16
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2024, 41(1):7–16

Ε. Μάντσος,¹
Δ. Κατσαρού,^{2,3}
Β. Ζήση¹

¹Τμήμα Επιστημών Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας, Τρίκαλα

²Τμήμα Επιστημών Προσχολικής Αγωγής και Εκπαιδευτικού Σχεδιασμού, Πανεπιστήμιο Αιγαίου, Ρόδος

³Σχολή Εκπαίδευσης, Πανεπιστήμιο Λευκωσίας, Λευκωσία, Κύπρος

Aging in Down syndrome:
Neurocognitive and clinical profile

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρητηρίου

Alzheimer
Γήρανση
Γνωστική έκπτωση
Νευροαναπτυξιακή διαταραχή
Σύνδρομο Down

Υποβλήθηκε 10.12.2022

Εγκρίθηκε 21.1.2023

εμφανής σε όλους. Για παράδειγμα, έχει αναφερθεί ότι ο μέσος επιπολασμός της ΝΑ στα άτομα με σύνδρομο Down είναι περίπου 13,3% στην ηλικία των 54,7 ετών.¹⁰

2. ΟΦΘΑΛΜΟΛΟΓΙΚΑ-ΩΤΟΡΙΝΟΛΑΡΥΓΓΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

Τα οφθαλμολογικά προβλήματα στο σύνδρομο Down είναι συχνά και εμφανή, συμπεριλαμβάνοντας οφθαλμικές και διαθλαστικές ανωμαλίες.¹¹ Με την πρόοδο της ηλικίας η οφθαλμολογική κατάσταση επιδεινώνεται, γι' αυτό και ο ετήσιος οφθαλμολογικός έλεγχος καθίσταται απαραίτητος.¹² Οι οφθαλμικές διαταραχές συνήθως περιλαμβάνουν στραβισμό (23–44%), νυσταγμό (5–30%), διαθλαστικά σφάλματα (18–58%), κερατόκωνο (5–8%), ενώ στα ηλικιωμένα άτομα εμφανίζονται βλεφαρίτιδα (2–7%), καταρράκτης (25–85%), γλαύκωμα (1%) και αμβλυωπία (10–26%).^{13,14}

Λόγω της κακής κατασκευής της στοματογοναθικής οδού η γλώσσα είναι συχνά χαίνουσα και θηλάζουσα, γεγονός που οδηγεί σε οδοντικές ανωμαλίες. Έτσι, έχει παρατηρηθεί ότι το οδοντικό τόξο είναι διαφορετικό από το αντίστοιχο του τυπικού πληθυσμού και η ανάπτυξη των οδόντων βραδεία, με τελικό αποτέλεσμα μικρά και αραιά δόντια και έλλειψη των πλευρικών κοπήρων και των γομφίων.⁴ Διαρθρωτικές ανωμαλίες και καθυστέρηση εμφάνισης των νεογιλών οδόντων, καθώς επίσης ουλίτιδα, βρουξισμός και περιοδοντίτιδα εμφανίζονται σε μεγάλο ποσοστό στην ενήλικη ζωή, ενώ η ολική απώλεια οδόντων είναι πολύ συνηθισμένη στους ηλικιωμένους με σύνδρομο Down.

Η μερική ή η ολική απώλεια ακοής είναι συχνή. Η κακή ακουστική κατασκευή, οι δομικές ανωμαλίες στα εσωτερικά ότια και οι συχνές δυσπλασίες στο έσω ους οδηγούν σε ολική ή μερική κώφωση.¹¹ Οι χρόνιες ωτικές λοιμώξεις μπορεί επίσης να συμβάλλουν στην απώλεια ακοής.¹⁵ Η ανατομική δομή οδηγεί σε βαρηκοΐα αγωγιμότητας και διάτρηση τυμπάνου εξ αιτίας μικρής ευσταχιανής σάλπιγγας.¹⁶ Στα ηλικιωμένα άτομα με σύνδρομο Down το 17% παρουσιάζει σοβαρή απώλεια ακοής, το 53% μέτρια απώλεια και το 2% ολική απώλεια ακοής.¹²

3. ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΕΣ ΠΑΘΗΣΕΙΣ

Η συγγενής καρδιακή νόσος συνιστά την πιο συχνή καρδιαγγειακή πάθηση στα άτομα με σύνδρομο Down αποτελώντας τη συχνότερη αιτία θανάτου.^{17,18} Η στεφανιαία νόσος και η αθηροσκλήρωση, με βασικούς αιτιολογικούς παράγοντες τις κακές διατροφικές συνήθειες, την παχυσαρκία, τον χαμηλό μυϊκό τόνο και τον υποθυρεοειδισμό, καθιστούν τις καρδιαγγειακές νόσους στο συγκεκριμένο

σύνδρομο βασικό παράγοντα θνησιμότητας.¹⁴ Το έλλειμμα του κολλοκοιλιακού διαφράγματος (atrioventricular septal defect, AVSD) αποτελεί το 40% των συγγενών καρδιακών νοσημάτων των ηλικιωμένων ασθενών με σύνδρομο Down, λόγω της μετάλλαξης του γονιδίου *Hsa21*.¹⁹ Έλλειμμα μεσοκοιλιακού διαφράγματος (ventricular septal defect, VSD) παρατηρείται στο 32% των συγκεκριμένων ατόμων. Οι δύο αυτές ανωμαλίες ευθύνονται για >50% των συγγενών καρδιακών ανωμαλιών στους ηλικιωμένους με σύνδρομο Down.

Άλλες συγγενείς καρδιακές ανωμαλίες στα άτομα με σύνδρομο Down είναι το μεσοκολπικό έλλειμμα (στο 10% των ατόμων), η τετραλογία Fallot, που αποτελεί μια συγγενή καρδιοπάθεια και προκαλεί κυάνωση λόγω της εισροής φλεβικού μη οξυγονωμένου αίματος από τη δεξιά προς την αριστερή κοιλία και την αορτή (στο 6%), και ο ανοικτός αρτηριακός πόρος (patent ductus arteriosus, PDA) (στο 4% των ατόμων). Αξίζει να αναφερθεί ότι >30% των ατόμων με σύνδρομο Down έχουν πολλαπλά καρδιακά ελλείμματα, ειδικά στην τρίτη ηλικία.²⁰

4. ΓΑΣΤΡΕΝΤΕΡΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

Τα παιδιά και οι ενήλικες με σύνδρομο Down εμφανίζουν συχνά γαστρεντερολογικά προβλήματα, όπως έμετο, διάρροια, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος και δυσφορία, που υποχωρούν αυτόματα ή με ελάχιστη θεραπεία. Οι δομικές και οι λειτουργικές διαταραχές της γαστρεντερικής οδού και των σχετικών δομών είναι συχνές. Οι εκτιμήσεις συχνότητας γαστρεντερολογικών προβλημάτων στο συγκεκριμένο σύνδρομο ανέρχονται περίπου στο 10%.²¹ Πάνω από τα 3/4 των ατόμων είναι πιθανό να έχουν διά βίου γαστρεντερολογικά προβλήματα, περιλαμβανομένων των δυσκολιών στη σίτιση ή των αναπτυξιακών ανωμαλιών.²² Διαχρονικές μελέτες έδειξαν ότι το 6% των ατόμων στη Γαλλία και το 7,3% στη Σουηδία εμφανίζουν δυσπλασίες του γαστρεντερικού συστήματος, ατρησία του εντερικού σωλήνα και καρκίνο κατά τη διάρκεια της ζωής τους.²³ Ακόμη, δομικά προβλήματα μπορεί να επηρεάσουν τη γαστρεντερική οδό από τη στοματική κοιλότητα έως τον πρωκτό, με μεγαλύτερη ευπάθεια στους ενήλικες. Η ατρησία ή η στένωση του οισοφάγου, του δωδεκαδακτύλου και του λεπτού εντέρου, το δακτυλιοειδές πάγκρεας που προκαλεί απόφραξη του λεπτού εντέρου, η μερική στένωση του πρωκτικού σωλήνα και η νόσος Hirschsprung τείνουν να είναι πιο συχνά στο σύνδρομο Down απ' ό,τι στον γενικό πληθυσμό.²⁴ Μάλιστα, φαίνεται ότι η νόσος Hirschsprung προσβάλλει περίπου το 2% των ατόμων με σύνδρομο Down και εκδηλώνεται με διάταση της κοιλιάς, αύξηση βάρους, έμετο και δυσκοιλιότητα. Ωστόσο, η μικρή έκταση νόσος είναι δύσκολο να διαγνωστεί.²⁵

Η απόφραξη στον γαστρεντερικό σωλήνα μπορεί να ανιχνευτεί με απεικονιστικές μεθόδους πριν από τη γέννηση του παιδιού με σύνδρομο Down και, κατά συνέπεια, είναι εφικτή η προγραμματισμένη παρέμβαση αμέσως μετά τον τοκετό. Εάν η διάγνωση δεν έχει τεθεί πριν από τον τοκετό, η απόφραξη του εντέρου γίνεται αντιληπτή από την απουσία εντερικών ήχων, τους εμέτους και το κοιλιακό άλγος, που δηλώνουν την ανάγκη για επείγουσα χειρουργική επέμβαση.²⁶

Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση παρατηρείται τόσο σε ανήλικους όσο και σε ενήλικους με σύνδρομο Down. Ενδεικτική είναι η άβολη συμπεριφορά τους κατά τη διάρκεια ή αμέσως μετά το γεύμα. Φαίνεται ότι εννοχοποιητικός παράγοντας της γαστροοισοφαγικής παλινδρόμησης είναι η αδυναμία πολύωρης καθιστής θέσης, που έχει ως αποτέλεσμα τη μείωση του μυϊκού τόνου του κάτω οισοφαγικού σφιγκτήρα με συνέπεια την παλινδρόμηση. Οι αναπτυξιακές ανωμαλίες στο εντερικό νευρικό σύστημα και οι υπερβολικά υγρές τροφές διαδραματίζουν σημαίνοντα ρόλο, επιδεινώνοντας το πρόβλημα.²⁵ Η πνευμονία από εισρόφηση μπορεί επίσης να αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της παλινδρόμησης και, κατά συνέπεια, συστήνεται η έγκαιρη αξιολόγηση της οισοφαγικής λειτουργίας σε παιδιά με σύνδρομο Down και χρόνιο βήχα ή υποτροπιάζουσα πνευμονία. Η παλινδρόμηση μπορεί εύκολα να διαγνωστεί λανθασμένα ως άσθμα κι έτσι να παραμείνει διά βίου χωρίς θεραπεία. Οι ενήλικες φαίνεται ότι είναι πολύ επιρρεπείς σε ένα ευρύ φάσμα γαστρεντερικών προβλημάτων, όπως παλινδρόμηση, παχυσαρκία, δυσκοιλιότητα και διάρροια. Επί πλέον, στα άτομα αυτά η λοίμωξη με *H. pylori* καθώς και η έλλειψη ανοσίας στην ηπατίτιδα Α και Β φαίνεται να είναι πιο συχνές, αλλά επειδή οι επιπτώσεις τους δεν είναι σαφείς υπάρχει ανάγκη για τη σχετική ανοσοποίηση.²⁶

Η κοιλιοκάκη που σχετίζεται με το σύνδρομο Down μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Τα συμπτώματα σε παιδιά και ενήλικες περιλαμβάνουν καθυστέρηση ανάπτυξης, κακουχία, έμετο, διάταση της κοιλιάς, διάρροια και δυσκοιλιότητα, ανεξήγητη αναιμία, ανεπάρκεια σιδήρου και ασβεστίου. Σε μελέτες προσυμπτωματικού ελέγχου ο επιπολασμός της κοιλιοκάκης στο σύνδρομο Down ανέρχεται περίπου στο 5% και λόγω της ισχυρής αυτής συσχέτισης έχει προταθεί ο έλεγχος όλων των ατόμων για παρουσία αντισωμάτων έναντι της ιστικής τρανσγλουταμινάσης (human tissue transglutaminase antibodies, hTTGA) ή και έναντι του ενδομυϊού (anti-endomysium-antibodies, EMA).^{27,28} Ο προσυμπτωματικός έλεγχος καλό είναι να αρχίζει στην ηλικία των 3 ετών και να επαναλαμβάνεται κάθε 2–3 έτη διά βίου, καθώς μία μόνο αρνητική δοκιμασία δεν μπορεί να

αποκλείσει την εμφάνιση της κοιλιοκάκης σε μεγαλύτερη ηλικία. Ο προσυμπτωματικός έλεγχος έχει τη δυνατότητα να διαγνώσει όλες τις περιπτώσεις, ανεξαρτήτως συμπτωμάτων, αλλά δεν είναι σαφές αν συνιστά αποτελεσματική στρατηγική, επειδή όσα άτομα είναι ασυμπτωματικά ή έχουν ελάχιστα συμπτώματα είναι πιθανόν να αρνηθούν να υποβληθούν σε βιοψία λεπτού εντέρου για την επιβεβαίωση της διάγνωσης ή να πειστούν να τηρήσουν μια δίαιτα χωρίς γλουτένη. Προσδιορίζοντας τα HLA γονίδια των ατόμων με σύνδρομο Down και εξαιρώντας από το πρόγραμμα όσα δεν φέρουν τα HLA-DQ2 ή HLA-DQ8 (γονίδια απαραίτητα για την ανάπτυξη της κοιλιοκάκης) ο αριθμός των δοκιμών προσυμπτωματικού ελέγχου μπορεί να μειωθεί κατά 60%.²⁹

Μια άλλη στρατηγική διάγνωσης της κοιλιοκάκης στο σύνδρομο Down είναι η ανεύρεση των ατόμων με ανεξήγητη αναιμία, τρανσαμινασαιμία και θετικό οικογενειακό ιστορικό. Εάν υπάρχει υποψία για τη διάγνωση θα πρέπει να αναζητηθούν τα προαναφερθέντα ειδικά αντισώματα (hTTG, EMA) και επί θετικού αποτελέσματος συνιστάται βιοψία λεπτού εντέρου για την επιβεβαίωση της διάγνωσης.³⁰

5. ΕΝΔΟΚΡΙΝΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

5.1. Δυσλειτουργία του θυρεοειδούς

Η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς είναι η πλέον κοινή ενδοκρινική ανωμαλία στα άτομα με σύνδρομο Down. Σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό είναι 25–38 φορές πιο συχνή στον συγκεκριμένο πληθυσμό.³¹ Οι διαταραχές του θυρεοειδούς περιλαμβάνουν συγγενή υποθυρεοειδισμό (congenital hypothyroidism, CH), υποκλινικό υποθυρεοειδισμό (subclinical hypothyroidism, SCH), επίκτητο υποθυρεοειδισμό και υπερθυρεοειδισμό.³² Οι δοκιμασίες λειτουργίας του θυρεοειδούς (thyroid function tests, TFTs), όπως η θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (thyroid stimulating hormone, TSH), η ελεύθερη T4 (free thyroxine, FT4) και η ελεύθερη T3 (free triiodothyronine, FT3), χρησιμοποιούνται συνήθως για την αξιολόγηση της δυσλειτουργίας του θυρεοειδούς.³³ Η TSH είναι ένας πολύ ευαίσθητος δείκτης αλλαγών στην κατάσταση του θυρεοειδούς, γι' αυτό και οι σταδιακές μεταβολές των επιπέδων της FT4 οδηγούν σε λογαριθμικές αλλαγές στην έκκριση της TSH από την υπόφυση.³⁴ Η μέτρηση τόσο της TSH όσο και της FT4 συνιστάται για τον ακριβή προσδιορισμό της λειτουργίας του θυρεοειδούς και για την παρακολούθηση της θεραπείας.³⁵ Ο προσυμπτωματικός έλεγχος με χρήση TFT κατά τη γέννηση, στην ηλικία των 6 μηνών, στους 12 μήνες και στη συνέχεια ετησίως είναι το πρότυπο φροντίδας που θα πρέπει να ακολουθείται από τους θεράποντες ιατρούς.³⁶

5.2. Σακχαρώδης διαβήτης

Τα άτομα με σύνδρομο Down έχουν υψηλότερο επιπολασμό σακχαρώδους διαβήτη (ΣΔ) απ' ό,τι ο γενικός πληθυσμός. Οποιοσδήποτε τύπος ΣΔ (τύπου 1 ή τύπου 2) μπορεί να εμφανιστεί σε οποιαδήποτε ηλικία. Ο ΣΔ τύπου 1 (ΣΔ1) μπορεί να επηρεάσει έως και το 2% των παιδιών με σύνδρομο Down, ενώ ο κίνδυνος ανάπτυξης ΣΔ1 σε παιδιά με το σύνδρομο είναι τετραπλάσιος σε σύγκριση με αυτόν του γενικού πληθυσμού παρόμοιας ηλικίας.³⁷ Σε μια μελέτη αναφέρθηκε ότι άτομα με σύνδρομο Down ανέπτυξαν ΣΔ1 νωρίτερα σε σχέση με τον γενικό πληθυσμό, με μέσο χρόνο αιχμής ανάπτυξης περίπου τα 8 έτη, σε σύγκριση με τα 14 έτη στον γενικό πληθυσμό.³⁸ Σε άλλη μελέτη, το 22% των παιδιών με σύνδρομο Down ανέπτυξε ΣΔ1 πριν από την ηλικία των 2 ετών, σε σύγκριση με μόνο το 7% των παιδιών από τον γενικό πληθυσμό.³⁹ Η αιτιολογία του ΣΔ1 συνδέεται κυρίως με την αυξημένη υποκλινική αυτοανοσία των παγκρεατικών νησιδίων και τη χαμηλότερη συχνότητα των γονιδίων *HLA* υψηλού κινδύνου σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.⁴⁰ Δύο μελέτες ανέφεραν αυξημένα ποσοστά αυτοαντισωμάτων σχετιζόμενων με τον διαβήτη σε αυτά τα άτομα συγκριτικά με τον τυπικό πληθυσμό, χωρίς την αναμενόμενη αύξηση στους γονότυπους *HLA* που σχετίζονται με τον διαβήτη.⁴¹ Άλλοι παράγοντες, περιλαμβανομένων των μεταλλάξεων στο γονίδιο *AIRE*, το οποίο εδράζεται στο χρωμόσωμα 21 (περιοχή 21q22.3) και ρυθμίζει τη λειτουργία των T-κυττάρων και την αυτοαναγνώριση, μπορεί να οδηγήσουν σε αυτοανοσία και ΣΔ1.⁴² Τα παιδιά με ΣΔ1 και σύνδρομο Down έχουν συνήθως καλύτερο μεταβολικό έλεγχο, παρά τις χαμηλότερες απαιτούμενες δόσεις ινσουλίνης, και μικρότερα ποσοστά διαβητικών επιπλοκών.⁴³ Επί πλέον, ο ΣΔ1 συνδέεται συχνά και με άλλα αυτοάνοσα νοσήματα, κυρίως με αυτοάνοση θυρεοειδίτιδα και κοιλιοκάκη.⁴⁴

Αναφορικά με τον ΣΔ τύπου 2 (ΣΔ2), μελέτες έδειξαν ότι ο επιπολασμός του σε παιδιά με σύνδρομο Down κυμαίνεται από 0–3,6%.⁴⁵ Ωστόσο, η επίπτωσή του φαίνεται να αυξάνεται με την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος (ΔΜΣ), το οικογενειακό ιστορικό και το φύλο.⁴⁶ Έχει διαπιστωθεί μια άμεση σχέση μεταξύ συνδρόμου Down και διαφόρων μεταβολικών νοσημάτων, ιδιαίτερα του ΣΔ2 και της παχυσαρκίας, καθώς και του καθιστικού τρόπου ζωής.⁴⁷ Η περιφερική αντίσταση στην ινσουλίνη και η φθίνουσα λειτουργία των β-κυττάρων είναι οι κύριοι αιτιολογικοί παράγοντες εμφάνισης ΣΔ2 σε άτομα με σύνδρομο Down ανεξαρτήτως ηλικίας.⁴³

Το χαμηλό ανάστημα θεωρείται χαρακτηριστικό γνώρισμα του συνδρόμου σε όλες τις ηλικίες.⁴⁸ Τα νεογνά με σύνδρομο Down έχουν μικρότερο μήκος γέννησης, μικρό-

τερο βάρος σώματος και μικρότερη περίμετρο κεφαλής σε σύγκριση με τα νεογνά τυπικής ανάπτυξης. Το ύψος τους παραμένει χαμηλό μέχρι την εφηβεία, ενώ και η ταχύτητα ανάπτυξης μειώνεται σημαντικά κατά τη διάρκεια της επιταχυνόμενης ανάπτυξης κατά την εφηβεία. Τα αίτια του βραχέος αναστήματος σε παιδιά με σύνδρομο Down δεν είναι σαφή, μπορεί όμως να σχετίζονται με ανεπάρκεια της αυξητικής ορμόνης (growth hormone, GH) λόγω δυσλειτουργίας του υποθαλάμου ή της υπόφυσης.^{48,49} Ωστόσο, ορισμένες μελέτες ανέφεραν ανεπάρκεια του insulin-like growth factor-1 (IGF-1).⁵⁰ Άλλες παθήσεις, όπως η δυσλειτουργία του θυρεοειδούς, η κοιλιοκάκη, η αποφρακτική άπνοια ύπνου, οι καρδιακές παθήσεις και οι δυσκολίες σίτισης, ενδέχεται να συμβάλλουν στην επιβράδυνση της ανάπτυξης.⁵¹

Τα παιδιά με σύνδρομο Down είναι πιθανόν να είναι πιο υπέρβαρα ή περισσότερο παχύσαρκα συγκριτικά με τον γενικό παιδικό πληθυσμό. Μελέτες έδειξαν ότι ο συνδυασμένος επιπολασμός υπέρβαρου και παχυσαρκίας κυμαινόταν στο 23–70%.⁵⁰ Επίσης, η παχυσαρκία από μόνη της μπορεί να ανιχνευτεί στο 7–23% των ατόμων με σύνδρομο Down.⁵¹ Είναι δύσκολο να εντοπιστούν οι ακριβείς παράγοντες που οδηγούν σε αυξημένο κίνδυνο παχυσαρκίας στα άτομα αυτά. Ωστόσο, η παχυσαρκία μπορεί να αποδοθεί σε μειωμένη ενεργειακή δαπάνη ηρεμίας, αυξημένη λεπτίνη, μειωμένο μεταβολικό ρυθμό και σωματική δραστηριότητα, ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες και ενδοκρινικές παθήσεις, π.χ. υποθυρεοειδισμός, που έχουν αναφερθεί στα συγκεκριμένα άτομα ανεξαρτήτως ηλικίας.⁵⁰ Η παχυσαρκία σε παιδιά μπορεί να σχετίζεται με τις επακόλουθες επιπλοκές της, όπως είναι η αποφρακτική άπνοια ύπνου, η υπερινσουλιναιμία, η δυσλιπιδαιμία, ο ΣΔ2 και οι δυσκολίες στη βάρδιση.⁵¹

5.3. Ανεπάρκεια βιταμίνης D

Τα άτομα με σύνδρομο Down διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο έλλειψης ή ανεπάρκειας βιταμίνης D. Η αιτιολογία είναι πολυπαραγοντική, ενδεχομένως εξ αιτίας της ανεπαρκούς έκθεσης στον ήλιο, της ανεπαρκούς πρόσληψης βιταμίνης D, της δυσαπορρόφησής της λόγω κοιλιοκάκης ή της αυξημένης διάσπασής της ως συνέπεια της αντισημαστικής θεραπείας.⁵² Επομένως, μπορεί να απαιτηθούν περισσότερα συμπληρώματα βιταμίνης D για να επιτευχθεί η συνιστώμενη ημερήσια διατροφική δόση των 400 IU.

5.4. Χαμηλή οστική πυκνότητα

Μελέτες αποκάλυψαν ότι τα άτομα με σύνδρομο Down έχουν χαμηλότερη οστική πυκνότητα (bone mineral density,

BMD), ειδικά στην οσφυϊκή μοίρα της σπονδυλικής στήλης, σε σύγκριση με τα άτομα τυπικής ανάπτυξης.⁵³ Σύμφωνα με μελέτες, τα οστά φαίνεται να παράγονται με μη φυσιολογικό ρυθμό και η οστική πυκνότητα είναι χαμηλότερη στους νεαρούς ενήλικες.⁵⁴ Τα χαμηλά επίπεδα δραστηριότητας, η διατροφική ανεπάρκεια βιταμίνης D και ασβεστίου, η ανεπαρκής έκθεση στον ήλιο και η παρατεταμένη χρήση αντισπασμωδικών φαρμάκων ενδέχεται να συμβάλλουν στη χαμηλή οστική πυκνότητα αυτών των ατόμων. Επί πλέον, οι ενδοκρινικές διαταραχές (υποθυρεοειδισμός, υπογοναδισμός) και οι αυτοάνοσες νόσοι που συνδέονται συνήθως με το σύνδρομο Down μπορεί να συμμετέχουν στη μείωση της σκελετικής ωρίμανσης και της οστικής μάζας.⁵⁵ Οι επιλογές διαχείρισης περιλαμβάνουν τη λήψη συμπληρωμάτων διατροφής με ασβέστιο και βιταμίνη D, καθώς και προγράμματα άσκησης.⁵⁶

6. ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

6.1. Παροδική μυελοϋπερπλαστική διαταραχή

Η μυελοϋπερπλαστική διαταραχή αποτελεί μια μοναδική για τα νεογνά με σύνδρομο Down πάθηση και ορίζεται ως η μορφολογική ανίχνευση βλαστών σε νεογνά ηλικίας <3 μηνών. Η παροδική μυελοϋπερπλαστική διαταραχή έχει επίσης αναφερθεί και ως παροδική μη φυσιολογική μυελοποίηση (transient abnormal myelopoiesis, TAM) ή παροδική λευχαιμία (transient leukemia, TL). Ανιχνεύεται συνήθως κατά την πρώτη εβδομάδα της ζωής και υποχωρεί αυτόματα μέχρι την ηλικία των 3 μηνών. Εμφανίζεται μέχρι και στο 10% όλων των ατόμων με σύνδρομο Down, αν και πλέον πρόσφατες μελέτες αναφέρουν χαμηλότερα ποσοστά (3–6%). Η νόσος είναι υπεύθυνη για τον αιφνίδιο βρεφικό θάνατο.^{57–59} Ο εμβρυϊκός ύδρωπας και η ηπατοσπληνομεγαλία στο δεύτερο τρίμηνο της ενδομήτριας ζωής μπορεί να αποτελούν ενδείξεις μυελοϋπερπλαστικής διαταραχής σε έμβρυα με σύνδρομο Down.^{60,61}

6.2. Οξεία λευχαιμία

Το σύνδρομο Down σχετίζεται με αυξημένη επίπτωση τόσο της οξείας λεμφοκυτταρικής λευχαιμίας (ΟΛΛ) όσο και της οξείας μυελογενούς λευχαιμίας (ΟΜΛ). Κατά προσέγγιση, ένα στα 100–200 άτομα με το σύνδρομο εμφανίζει οξεία λευχαιμία, με περίπου παρόμοια συχνότητα ΟΛΛ και ΟΜΛ.⁶² Η ΟΛΛ που σχετίζεται με το σύνδρομο εμφανίζεται σε όλη την παιδική ηλικία, με διάμεση ηλικία τα <4 έτη,⁶² ενώ η αντίστοιχη ΟΜΛ εκδηλώνεται σε μια μέση ηλικία των 2 ετών, με διακύμανση από 6 μηνών έως και 5 ετών.⁶³

Οι οξείες λευχαιμίες που συνοδεύουν το σύνδρομο

Down έχουν εκδηλώσεις κυτταροπενίας παρόμοιες με εκείνες των λευχαιμιών του τυπικού πληθυσμού, με ορισμένες διαφορές: (α) Ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι μικρότερος, (β) στην ΟΜΛ ο αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων είναι μικρότερος και υπάρχει μεγαλύτερη συσχέτιση με προηγούμενο ατομικό ιστορικό μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου απ' ό,τι στα άτομα τυπικής ανάπτυξης και (γ) στην ΟΛΛ οι τιμές αιμοσφαιρίνης είναι υψηλότερες από τις αντίστοιχες της ΟΛΛ του τυπικού πληθυσμού.^{62,63}

7. ΝΕΥΡΟΓΝΩΣΤΙΚΟ ΕΛΛΕΙΜΜΑ

7.1. Νόσος Alzheimer

Το προσδόκιμο ζωής για τα άτομα με σύνδρομο Down έχει υπερδιπλασιαστεί τα τελευταία 30 έτη και αυτό έχει ως συνέπεια ο αυξημένος κίνδυνος για τη νόσο Alzheimer (NA) να απασχολεί τους γονείς και τους φροντιστές των συγκεκριμένων ατόμων. Σχεδόν όλοι οι ενήλικες με το σύνδρομο αναπτύσσουν νευροπαθολογία συμβατή με τη νόσο στα 40 έτη τους, ενώ στην ηλικία των 55–60 ετών τουλάχιστον το 70% θα εμφανίσει άνοια.⁶⁴ Έτσι, με τον επιπολασμό να κυμαίνεται μεταξύ 250.000–400.000 πασχόντων στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (ΗΠΑ) και με >5 εκατομμύρια πάσχοντες παγκοσμίως, το σύνδρομο Down αντιπροσωπεύει τη μεγαλύτερη ομάδα ατόμων με πρώιμης έναρξης NA (δηλαδή άτομα ηλικίας <65 ετών).

Η NA και το σύνδρομο Down ακολουθούν παρόμοια πορεία νευροεκφυλιστικής έκπτωσης. Ωστόσο, η διάγνωση της άνοιας στα άτομα αυτά παρουσιάζει προκλήσεις, με πλέον προφανή τη συννοσηρότητα με τη νοητική αναπηρία, που ποικίλλει ως προς τον τύπο και τη σοβαρότητα στον εν λόγω πληθυσμό. Ένα πρόβλημα είναι ότι οι καθολικοί κανόνες που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των δραστηριοτήτων της καθημερινής ζωής στη NA είναι δύσκολο να εφαρμοστούν κατά την αξιολόγηση των συγκεκριμένων ατόμων, γιατί ορισμένες εργασίες μπορεί να μην έχουν εκτελεστεί ποτέ στο παρελθόν από αυτούς, όπως η διαχείριση των δικών τους οικονομικών ή η οδήγηση αυτοκινήτου. Έτσι, οι αλλαγές στη λειτουργικότητα κατά την πραγματοποίηση των καθημερινών δραστηριοτήτων στο σύνδρομο Down πρέπει να βασίζεται μόνο στις δικές τους ικανότητες, σε αντίθεση με τα ζητούμενα από τις τρέχουσες τυποποιημένες δοκιμασίες. Οι γνωστικές αξιολογήσεις πρέπει επίσης να λαμβάνουν υπ' όψιν τη μεταβλητότητα της αναμενόμενης επίδοσης σε όλους τους γνωστικούς τομείς, επειδή ορισμένες γνωστικές διεργασίες επηρεάζονται περισσότερο από άλλες. Για παράδειγμα, ο γνωστικός φαινότυπος στα άτομα αυτά χαρακτηρίζεται από σχετικές αδυναμίες στη μορφοσύνταξη, στην οπτική βραχυπρόθεσμη μνήμη και στη

λεκτική μακροπρόθεσμη μνήμη, σε σύγκριση με την οπτικοχωρική βραχυπρόθεσμη μνήμη, τη συνειρμική μάθηση και τη μη λεκτική μακροπρόθεσμη μνήμη.⁶⁵⁻⁷⁰ Οι ενήλικες έχουν καλές γνωστικές δεξιότητες, σύμφωνα με το Arizona Cognitive Test Battery (ACTB), το οποίο αναπτύχθηκε με σκοπό την παροχή ενός εξατομικευμένου εργαλείου για την αξιολόγηση πιθανών βελτιώσεων στη γνωστική λειτουργία σε κλινικές δοκιμασίες και σε άτομα με συννοσηρότητα με νοητική αναπηρία.⁷¹ Ωστόσο, η πρόκληση της αξιολόγησης της γνωστικής ικανότητας σε αυτά τα άτομα εξακολουθεί να είναι μεγάλη, καθώς καθίσταται δυσχερής η αξιολόγησή τους, ειδικά στα αρχικά στάδια της νόσου.

Εξ αιτίας αυτής της δυσκολίας στην αξιολόγηση έχει υιοθετηθεί η μέθοδος της ανίχνευσης των βιοδεικτών. Οι βιοδείκτες έχουν τη δυνατότητα να συνδράμουν όχι μόνο στη διάγνωση της ΝΑ, αλλά και στην παρακολούθηση της εξέλιξης της νόσου από τα αρχικά της στάδια, καθώς και στη διερεύνηση της πιθανής αποτελεσματικότητας διαφορετικών θεραπειών. Ωστόσο, τα δεδομένα σχετικά με τους βιοδείκτες παραμένουν ελάχιστα σε αυτόν τον πληθυσμό, αν και η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (positron emission tomography, PET scan) φαίνεται να αποτελεί ένα βασικό μέσο ανίχνευσης αμυλοειδούς. Από τέτοιες μετρήσεις διαπιστώθηκε η εναπόθεση αμυλοειδούς νωρίτερα σε άτομα με σύνδρομο Down σε σχέση με τη ΝΑ όψιμης έναρξης.^{72,73} Έτσι, η σύνδεση γνωστικών μελετών και λειτουργικής απεικόνισης είναι πιθανόν να επιτρέπει την πρόβλεψη της γνωστικής έκπτωσης και να παρέχει πληροφορίες για έγκαιρη παρέμβαση. Άλλη τεχνική που φαίνεται ότι μπορεί να αξιοποιηθεί για την έγκαιρη διάγνωση της ΝΑ είναι η ηλεκτροεγκεφαλογραφία υψηλής ανάλυσης για τον προσδιορισμό της επιληπτικής δραστηριότητας, επειδή τα άτομα με σύνδρομο Down ή και ΝΑ παρουσιάζουν συχνές επιληπτικές κρίσεις.⁷⁴ Επί πλέον, η δομική και λειτουργική μαγνητική τομογραφία (magnetic resonance imaging, MRI) στον πληθυσμό αυτόν, όπως και στον γενικό πληθυσμό, μπορεί να ανιχνεύει την πρώιμη νευροπαθοφυσιολογία της ΝΑ.⁷⁵

Τα άτομα με σύνδρομο Down ηλικίας >45 ετών έχουν περισσότερες πιθανότητες να αναπτύξουν άνοια απ' ό,τι ο τυπικός πληθυσμός των ατόμων με επιληπτικές κρίσεις. Υπολογίζεται ότι το 5–13% των ατόμων έχουν επιληπτικές κρίσεις, ενώ έως και το 84% των ασθενών με άνοια έχουν ή θα εμφανίσουν τέτοιες κρίσεις κάποια στιγμή στη ζωή τους. Η εμφάνιση των κρίσεων ακολουθεί τη δικόρυφη κατανομή, με αποτέλεσμα το 40% των ατόμων αυτών να έχει επιληπτικές κρίσεις πριν από το πρώτο έτος και το 40% να εμφανίζει γενικά τονικοκλονικές ή μυοκλονικές κρίσεις μετά την τρίτη δεκαετία.^{76,77}

Η γεροντική μυοκλονική επιληψία φαίνεται να είναι η πλέον κοινή εκδήλωση άνοιας στο σύνδρομο Down, μιας και οι εν λόγω κρίσεις σχετίζονται με ταχεία γνωστική έκπτωση.^{78,79} Είναι εμφανής η χαρακτηριστική νευροπαθολογία της ΝΑ στους εγκεφάλους ατόμων με σύνδρομο Down έως την ηλικία των 40 ετών.⁸⁰ Τα ευρήματα περιλαμβάνουν τη συσσώρευση γεροντικών πλακών β-αμυλοειδούς και υπερφωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης tau. Στην πιο κοινή μορφή τρισωμίας 21 στο σύνδρομο Down υπάρχει υπέρκφραση του γονιδίου για το APP, από το οποίο προέρχεται το β-αμυλοειδές, δηλαδή η πρόδρομη πρωτεΐνη του αμυλοειδούς.^{81,82} Η ενδονευρική συσσώρευση του β-αμυλοειδούς φαίνεται να πυροδοτεί πληθώρα νευροεκφυλιστικών διεργασιών. Συνεπώς, η μη φυσιολογική ενδοκυττάρια επεξεργασία του β-αμυλοειδούς οδηγεί σε αυξημένη έκκριση αμυλοειδούς και στη δημιουργία ελεύθερων ριζών, αυξάνοντας έτσι το οξειδωτικό stress.⁷⁸

Η δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος έχει συσχετιστεί με την εμφάνιση ΝΑ.⁸³ Η ανοσιακή δυσλειτουργία αρχίζει ήδη από την παιδική ηλικία, όπως αντανακλάται σε ανωμαλίες που παρατηρούνται στην ανάλυση των υποπληθυσμών των Τ-λεμφοκυττάρων, των κυττάρων φυσικών φονέων και των κυτταροκινών του ορού.⁸⁴ Άλλα γονίδια στο χρωμόσωμα 21 που έχουν εμπλακεί στην παθογένεση της νόσου περιλαμβάνουν τη δισμουτάση υπεροξειδίου, τους μεταγραφικούς παράγοντες Ets-2 και τον επαγόμενο από stress παράγοντα κρίσιμης περιοχής SS.^{85,86}

8. ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ

Η μορφολογία του εγκεφάλου στο σύνδρομο Down είναι χαρακτηριστική της διαταραχής, περιλαμβάνοντας μειωμένο εγκεφαλικό βάρος με μειωμένες αναλογίες στους όγκους του μετωπιαίου και του κροταφικού λοβού. Οι εγκεφαλοι των ενηλίκων είναι περίπου 20% μικρότεροι από τους τυπικά αναπτυσσόμενους εγκεφάλους, ακόμη και όταν η μέτρηση διορθώνεται για μειωμένο μέγεθος σώματος. Αυτή η μείωση του μεγέθους του εγκεφάλου εμφανίζεται σε έμβρυα 4–5 μηνών και εξελίσσεται κατά τους τελευταίους 3 μήνες της κύησης. Οι μελέτες MRI δείχνουν μείωση του εγκεφαλικού μεγέθους κατά 17% περίπου μεταξύ 10 και 20 ετών. Επίσης, μελέτες MRI επιβεβαιώνουν την επιλεκτική μείωση των όγκων του ιππόκαμπου και των κροταφικών λοβών, με τον εγκεφαλο να είναι βραχυκεφαλικός με μικρή παρεγκεφαλίδα και στενή άνω κροταφική έλικα.⁸⁷ Τα ανατομικά αυτά ευρήματα έχουν επίσης παρατηρηθεί από μορφομετρικές μελέτες MRI του εγκεφάλου σε παιδιά και ενήλικες με σύνδρομο Down. Επιπρόσθετα, οι μελέτες MRI έδειξαν αξιοσημείωτη διατήρηση των δομών της υποφλοι-

ώδους φαιάς ουσίας εν όψει ενός γενικά μειωμένου όγκου εγκεφάλου, υποδηλώνοντας ότι πιθανόν να υπάρχει μια χρονική αποσύνδεση στην ανάπτυξη μεταξύ των περιοχών του φλοιού και του υποφλοιού. Αυτό μπορεί να είναι ένα παράδειγμα της διαταραχής του αναπτυξιακού χρονισμού και της ομοιόστασης που εμφανίζεται στο σύνδρομο Down και ενδεχομένως και σε άλλες καταστάσεις ανευπλοειδίας. Παρ' όλα αυτά, κατά έναν περιέργο τρόπο η παραίτητοκαμπεία έλικα ενδέχεται να είναι μεγαλύτερη από το κανονικό στο συγκεκριμένο σύνδρομο. Τέλος, η ακριβής επίδραση των προαναφερθεισών κυτταροδομικών ανωμαλιών στη γνωστική ανάπτυξη στο σύνδρομο Down δεν είναι σαφής, εν μέρει λόγω των ατομικών ηλικιακών διαφοροποιήσεων. Οι γλωσσικές δυσκολίες των ατόμων αυτών είναι διαρκείς και παρούσες διαχρονικά, αν και προϊούσης της ηλικίας παρατηρείται βελτίωση της επίδοσης στο λεξιλόγιο, στην κατανόηση των πραγματολογικών δεξιοτήτων, στις διαπροσωπικές σχέσεις και στην οπτική κινητική επεξεργασία.⁸⁸ Η κοινωνικοποίηση και η ικανότητα διαβίωσης στις καθημερινές δεξιότητες φαίνεται να βελτιώνονται μέχρι την ηλικία των 30 ετών.⁸⁸⁻⁹⁰ Τα άτομα με σύνδρομο Down παρουσιάζουν προφίλ μνήμης που διαφέρει από άλλα

σύνδρομα, όπως π.χ. το Williams και το εύθραυστο-Χ, καθώς το σύνδρομο Down χαρακτηρίζεται από καλή άμεση οπτική μνήμη και ταχεία φωνολογική ανάκτηση με πτωχές δεξιότητες λεκτικής επεξεργασίας.^{91,92}

9. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά, τα άτομα με σύνδρομο Down συνιστούν μια κλινική κατηγορία πληθυσμού η οποία χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερο γνωστικό και κλινικό φαινότυπο. Κατά τη διαδικασία της γήρανσης επηρεάζονται το οφθαλμολογικό και το ωτορινολαρυγγολογικό σύστημα, εμφανίζονται γαστρεντερολογικά και καρδιολογικά προβλήματα, επιρρέπεια στην εκδήλωση νόσου από τους ενδοκρινείς αδένες και το αιμοποιητικό σύστημα, τόσο κατά τη βρεφική-παιδική ηλικία όσο και κατά την ενηλικίωση, ενώ επιδεινώνονται τα νευρολογικά και τα νευρογνωστικά χαρακτηριστικά τους. Τελικά, τα άτομα με σύνδρομο Down εμφανίζουν επιταχυνόμενη γήρανση και συνεπώς η στροφή προς τη βελτιστοποίηση της ποιότητας ζωής τους με εξατομικευμένες στρατηγικές και διατομικές παρεμβάσεις, τόσο σε σωματικό όσο και σε γνωστικό επίπεδο, κρίνεται αναγκαία.

ABSTRACT

Aging in Down syndrome: Neurocognitive and clinical profile

E. MANTSOS,¹ D. KATSAROU,^{2,3} V. ZISI¹

¹Department of Physical Education and Sport Science, University of Thessaly, Trikala, ²Department of Preschool Education and Educational Design, University of the Aegean, Rhodes, ³School of Education, University of Nicosia, Nicosia, Cyprus

Archives of Hellenic Medicine 2024, 41(1):7-16

Down syndrome is a dominant neurodevelopmental disorder with a characteristic cognitive and clinical phenotype. Aging follows a special course and the phenomenon of accelerated aging is prevalent. Individuals, i.e., at the age of 25, begin to show cognitive declines, while their neurophysiological development is corresponding. This study attempts a complex approach to the key elements that contribute to the accelerated aging of this population. A synthesis of current research findings in the fields of otolaryngology, cardiology, gastroenterology, endocrinology, hematology, neurocognition and neurology is carried out and conclusions, useful for practical applications, are drawn.

Key words: Aging, Alzheimer, Cognitive decline, Down syndrome, Neurodevelopmental disorder

Βιβλιογραφία

- ROBERTS JE, PRICE J, MALKIN C. Language and communication development in Down syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2007, 13:26-35
- HODAPP RM, ZIGLER E. Applying the developmental perspective to individuals with Down syndrome. In: Cicchetti D, Beeghly M (eds) *Children with Down syndrome: A developmental perspective*. Cambridge University Press, New York, NY, 1990:1-28
- DOWN SYNDROME ASSOCIATION. Intellectual disability and health: Down's syndrome. University of Hertfordshire, Hatfield, 2021
- MACHO V, COELHO V, AREIAS C, MACEDO P, ANDRADE D. Craniofacial features and specific oral characteristics of Down syn-

- drome children. *Oral Health Dent Manag* 2014, 13:408–411
5. PERKINS A. The lowdown on Down syndrome. In: Bellomo T, Chichminski L, Clarke C, Contreras G, Crawford D, DellAntonio J et al (eds). *Nursing made incredibly easy!* Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 2017:40–46
 6. ESIRI MM. Ageing and the brain. *J Pathol* 2007, 211:181–187
 7. LOTT IT, HEAD E. Dementia in Down syndrome: Unique insights for Alzheimer disease research. *Nat Rev Neurol* 2019, 15:135–147
 8. HARDY J. The discovery of Alzheimer-causing mutations in the *APP* gene and the formulation of the “amyloid cascade hypothesis”. *FEBS J* 2017, 284:1040–1044
 9. HARTLEY D, BLUMENTHAL T, CARRILLO M, DiPAOLO G, ESRALEW L, GARDINER K ET AL. Down syndrome and Alzheimer’s disease: Common pathways, common goals. *Alzheimers Dement* 2015, 11:700–709
 10. BALLARD C, MOBLEY W, HARDY J, WILLIAMS G, CORBETT A. Dementia in Down’s syndrome. *Lancet Neurol* 2016, 15:622–636
 11. DIAMANDOPOULOS K, GREEN J. Down syndrome: An integrative review. *J Neonatal Nurs* 2018, 24:235–241
 12. ESBENSEN AJ. Health conditions associated with aging and end of life of adults with Down syndrome. In: Urbano R (ed) *International review of research in mental retardation: Health issues among persons with Down syndrome*. Elsevier, San Diego, 2010:107–126
 13. MERRICK J, KOSLOWE K. Refractive errors and visual anomalies in Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract* 2001, 6:131–133
 14. KORLIMARLA A, HART SJ, SPIRIDIGLIOZZI GA, KISHNANI PS. Down syndrome. In: Carey JC, Cassidy SB, Battaglia A, Viskochil D (eds) *Cassidy and Allanson’s management of genetic syndromes*. Wiley-Blackwell, Hoboken, 2020:355–388
 15. BULL MJ, TROTTER T, SANTORO SL, CHRISTENSEN C, GROU RW; COUNCIL ON GENETICS ET AL. Health supervision for children and adolescents with Down syndrome. *Pediatrics* 2022, 149:e2022057010
 16. SHOTT SR. Down syndrome: Common otolaryngologic manifestations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 2006, 142:131–140
 17. MALT EA, DAHL RC, HAUGSAND TM, ULVESTAD IH, EMILSEN NM, HANSEN B ET AL. Health and disease in adults with Down syndrome. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2013, 133:290–294
 18. TORR J, STRYDOM A, PATTI P, JOKINEN N. Aging in Down syndrome: Morbidity and mortality. *J Policy Pract Intellect Disabil* 2010, 7:70–81
 19. ASIM A, KUMAR A, MUTHUSWAMY S, JAIN S, AGARWAL S. Down syndrome: An insight of the disease. *J Biomed Sci* 2015, 22:41
 20. BENHAOURECH S, DRIGHIL A, EL HAMMIRI A. Congenital heart disease and Down syndrome: Various aspects of a confirmed association. *Cardiovasc J Afr* 2016, 27:287–290
 21. YAM WKL, TSE PWT, YU CM, CHOW CB, BUT WM, LI KY ET AL. Medical issues among children and teenagers with Down syndrome in Hong Kong. *Downs Syndr Res Pract* 2008, 12:138–140
 22. SPAHIS JK, WILSON GN. Down syndrome: Perinatal complications and counseling experiences in 216 patients. *Am J Med Genet* 1999, 89:96–99
 23. FRID C, DROTT P, LUNDELL B, RASMUSSEN F, ANNERÉN G. Mortality in Down’s syndrome in relation to congenital malformations. *J Intellect Disabil Res* 1999, 43:234–241
 24. BUCHIN PJ, LEVY JS, SCHULLINGER JN. Down’s syndrome and the gastrointestinal tract. *J Clin Gastroenterol* 1986, 8:111–114
 25. MOORE SW. Down syndrome and the enteric nervous system. *Pediatr Surg Int* 2008, 24:873–883
 26. WALLACE RA. Clinical audit of gastrointestinal conditions occurring among adults with Down syndrome attending a specialist clinic. *J Intellect Dev Disabil* 2007, 32:45–50
 27. MÅRILD K, STEPHANSSON O, GRAHNQUIST L, CNATTINGIUS S, SÖDERMAN G, LUDVIGSSON JF. Down syndrome is associated with elevated risk of celiac disease: A nationwide case-control study. *J Pediatr* 2013, 163:237–242
 28. WOUTERS J, WEIJERMAN ME, VAN FURTH AM, SCHREURS MWJ, CRUSIUS JBA, VON BLOMBERG BME ET AL. Prospective human leukocyte antigen, endomysium immunoglobulin A antibodies, and transglutaminase antibodies testing for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr* 2009, 154:239–242
 29. CSIZMADIA CG, MEARIN ML, OREN A, KROMHOUT A, CRUSIUS JB, VON BLOMBERG BM ET AL. Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr* 2000, 137:756–761
 30. HUSBY S, KOLETZKO S, KORPONAY-SZABÓ IR, MEARIN ML, PHILLIPS A, SHAMIR R ET AL. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition guidelines for the diagnosis of coeliac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012, 54:136–160
 31. GRABER E, CHACKO E, REGELMANN MO, COSTIN G, RAPAPORT R. Down syndrome and thyroid function. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2012, 41:735–745
 32. MOOSA S, SEGAL DG, CHRISTIANSON AL, GREGERSEN NE. Thyroid dysfunction in a cohort of South African children with Down syndrome. *S Afr Med J* 2013, 103(Suppl 12):966–970
 33. KLUESNER JK, BECKMAN DJ, TATE JM, BEAUVAIS AA, KRAVSHENKO MI, WARDIAN JL ET AL. Analysis of current thyroid function test ordering practices. *J Eval Clin Pract* 2018, 24:347–352
 34. BIONDI B, CAPPOLA AR, COOPER DS. Subclinical hypothyroidism: A review. *JAMA* 2019, 322:153–160
 35. BULL MJ; COMMITTEE ON GENETICS. Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics* 2011, 128:393–406
 36. VAN CLEVE SN, COHEN WI. Part I: Clinical practice guidelines for children with Down syndrome from birth to 12 years. *J Pediatr Health Care* 2006, 20:47–54
 37. OHYAMA Y, UTSUGI T, UCHIYAMA T, HANAOKA T, TOMONO S, KURABAYASHI M. Prevalence of diabetes in adult patients with Down’s syndrome living in a residential home. *Diabetes Care* 2000, 23:705–706
 38. ROHRER TR, HENNES P, THON A, DOST A, GRABERT M, RAMI B ET AL. Down’s syndrome in diabetic patients aged <20 years: An analysis of metabolic status, glycaemic control and autoimmunity in comparison with type 1 diabetes. *Diabetologia* 2010, 53:1070–1075
 39. MORTIMER GL, GILLESPIE KM. Early onset of autoimmune diabetes in children with Down syndrome – two separate aetiologies or an immune system pre-programmed for autoimmunity? *Curr Diab Rep* 2020, 20:47
 40. GILLESPIE KM, DIX RJ, WILLIAMS AJ, NEWTON R, ROBINSON ZF, BINGLEY PJ ET AL. Islet autoimmunity in children with Down’s syndrome. *Diabetes* 2006, 55:3185–3188

41. AITKEN RJ, MEHERS KL, WILLIAMS AJ, BROWN J, BINGLEY PJ, HOLL RW ET AL. Early-onset, coexisting autoimmunity and decreased HLA-mediated susceptibility are the characteristics of diabetes in Down syndrome. *Diabetes Care* 2013, 36:1181–1185
42. JOHNSON MB, DE FRANCO E, GREELEY SAW, LETOURNEAU LR, GILLESPIE KM; INTERNATIONAL DS-PNDM CONSORTIUM ET AL. Trisomy 21 is a cause of permanent neonatal diabetes that is autoimmune but not HLA associated. *Diabetes* 2019, 68:1528–1535
43. BUTLER AE, SACKS W, RIZZA RA, BUTLER PC. Down syndrome-associated diabetes is not due to a congenital deficiency in β cells. *J Endocr Soc* 2017, 1:39–45
44. ONGE ES, MILLER SA, MOTYCKA C, DeBERRY A. A review of the treatment of type 2 diabetes in children. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2015, 20:4–16
45. ARNELL H, GUSTAFSSON J, IVARSSON SA, ANNERÉN G. Growth and pubertal development in Down syndrome. *Acta Paediatr* 1996, 85:1102–1106
46. PIRO E, PENNINO C, CAMMARATA M, CORSELLO G, GRENCI A, GIUDICE CL ET AL. Growth charts of Down syndrome in Sicily: Evaluation of 382 children 0–14 years of age. *Am J Med Genet Suppl* 1990, 7:66–70
47. BERTAPELLI F, SAMUR-SAN MARTIN JE, GONÇALVES EM, DE OLIVEIRA BARBETA VJ, GUERRA-JÚNIOR G. Growth curves in Down syndrome: Implications for clinical practice. *Am J Med Genet A* 2014, 164:844–847
48. CASTELLS S, BEAULIEU I, TORRADO C, WISNIEWSKI KE, ZARNY S, GELATO MC. Hypothalamic versus pituitary dysfunction in Down's syndrome as cause of growth retardation. *J Intellect Disabil Res* 1996, 40:509–517
49. VAN GAMEREN-OOSTEROM HBM, VAN DOMMELEN P, OUDESLUYS-MURPHY AM, BUITENDIJK SE, VAN BUUREN S, VAN WOUWE JP. Healthy growth in children with Down syndrome. *PLoS One* 2012, 7:e31079
50. BERTAPELLI F, PITETTI K, AGIOVLASITIS S, GUERRA-JÚNIOR G. Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome – prevalence, determinants, consequences, and interventions: A literature review. *Res Dev Disabil* 2016, 57:181–192
51. BASIL JS, SANTORO SL, MARTIN LJ, HEALY KW, CHINI BA, SAAL HM. Retrospective study of obesity in children with Down syndrome. *J Pediatr* 2016, 173:143–148
52. STAGI S, LAPI E, ROMANO S, BARGIACCHI S, BRAMBILLA A, GIGLIO S ET AL. Determinants of vitamin D levels in children and adolescents with Down syndrome. *Int J Endocrinol* 2015, 2015:896758
53. SAKADAMIS A, ANGELOPOULOU N, MATZIARI C, PAPAMELETIOU V, SOUFTAS V. Bone mass, gonadal function and biochemical assessment in young men with trisomy 21. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002, 100:208–212
54. FOWLERTW, MCKELVEY KD, AKEL NS, SCHILDEN JV, BACON AW, BRACEY JW ET AL. Low bone turnover and low BMD in Down syndrome: Effect of intermittent PTH treatment. *PLoS One* 2012, 7:e42967
55. CARFI A, LIPEROTI R, FUSCO D, GIOVANNINI S, BRANDIV, VETRANO DL ET AL. Bone mineral density in adults with Down syndrome. *Osteoporos Int* 2017, 28:2929–2934
56. MCKELVEY KD, FOWLER TW, AKEL NS, KELSAY JA, GADDY D, WENDER GR ET AL. Low bone turnover and low bone density in a cohort of adults with Down syndrome. *Osteoporos Int* 2013, 24:1333–1338
57. ZIPURSKY A, BROWN E, CHRISTENSEN H, SUTHERLAND R, DOYLE J. Leukemia and/or myeloproliferative syndrome in neonates with Down syndrome. *Semin Perinatol* 1997, 21:97–101
58. ZIPURSKY A, BROWN EJ, CHRISTENSEN H, DOYLE J. Transient myeloproliferative disorder (transient leukemia) and hematologic manifestations of Down syndrome. *Clin Lab Med* 1999, 19:157–167, vii
59. HENRY E, WALKER D, WIEDMEIER SE, CHRISTENSEN RD. Hematological abnormalities during the first week of life among neonates with Down syndrome: Data from a multihospital healthcare system. *Am J Med Genet A* 2007, 143A:42–50
60. AWASTHI A, DAS R, VARMA N, AHLUWALIA J, GUPTA A, MARWAHA RK ET AL. Hematological disorders in Down syndrome: Ten-year experience at a Tertiary Care Centre in North India. *Pediatr Hematol Oncol* 2005, 22:507–512
61. SMRCEK JM, BASCHAT AA, GERMER U, GLOECKNER-HOFMANN K, GEMBRUCH U. Fetal hydrops and hepatosplenomegaly in the second half of pregnancy: A sign of myeloproliferative disorder in fetuses with trisomy 21. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001, 17:403–409
62. ROSS JA, SPECTOR LG, ROBISON LL, OLSHAN AF. Epidemiology of leukemia in children with Down syndrome. *Pediatr Blood Cancer* 2005, 44:8–12
63. LANGE B. The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. *Br J Haematol* 2000, 110:512–524
64. WILCOCK DM, GRIFFIN WST. Down's syndrome, neuroinflammation, and Alzheimer neuropathogenesis. *J Neuroinflammation* 2013, 10:84
65. KATSAROU D, ANDREOU G. Bilingualism in Down syndrome: A Greek study. *Int J Disabil Dev Educ* 2019, 68:376–382
66. MALEGIANNAKI AC, KATSAROU D, LIOLIOS A, ZISI V. Ageing and Down syndrome: Neurocognitive characteristics and pharmacological treatment. *Hell J Nucl Med* 2019, 22(Suppl):123–132
67. KATSAROU D, ANDREOU G. Phonological patterns in Greek language in toddlers and children with Down syndrome and children with language impairment. *Br J Spec Educ* 2022, 49:420–237
68. KATSAROU D, ANDREOU G. Morphosyntactic abilities in young children with Down syndrome: Evidence from the Greek language. *Int J Lang Commun Disord* 2022, 57:937–947
69. KATSAROU D, ZISI V. Down syndrome: Verbal short-term memory from preschool years to old age. *Arch Hellen Med* 2022, 39:54–59
70. LOTT IT. Neurological phenotypes for Down syndrome across the life span. *Prog Brain Res* 2012, 197:101–121
71. EDGIN JO, MASON GM, ALLMAN MJ, CAPONE GT, DELEON I, MASLEN C ET AL. Development and validation of the Arizona Cognitive Test Battery for Down syndrome. *J Neurodev Disord* 2010, 2:149–164
72. LANDT J, D'ABRERA JC, HOLLAND AJ, AIGBIRHIO FI, FRYER TD, CANALES R ET AL. Using positron emission tomography and Carbon 11-labeled Pittsburgh Compound B to image brain fibrillar β -amyloid in adults with Down syndrome: Safety, acceptabil-

- ity, and feasibility. *Arch Neurol* 2011, 68:890–896
73. SABBAGH MN, FLEISHER A, CHEN K, ROGERS J, BERK C, REIMAN E ET AL. Positron emission tomography and neuropathologic estimates of fibrillar amyloid- β in a patient with Down syndrome and Alzheimer disease. *Arch Neurol* 2011, 68:1461–1466
 74. MENENDEZ M. Down syndrome, Alzheimer's disease and seizures. *Brain Dev* 2005, 27:246–252
 75. MULLINS D, DALY E, SIMMONS A, BEACHER F, FOY SM, LOVESTONE S ET AL. Dementia in Down's syndrome: an MRI comparison with Alzheimer's disease in the general population. *J Neurodev Disord* 2013, 5:19–20
 76. ARYA R, KABRA M, GULATI S. Epilepsy in children with Down syndrome. *Epileptic Disord* 2011, 13:1–7
 77. LIJIC L, BOSNIAK VM, DELIN S, DURANOVIC V, KRAKAR G. Infantile spasms in children with Down syndrome. *Coll Antropol* 2011, 35:213–218
 78. DE SIMONE R, PUIG XS, GELISSE P, CRESPEL A, GENTON P. Senile myoclonic epilepsy: Delineation of a common condition associated with Alzheimer's disease in Down syndrome. *Seizure* 2010, 19:383–389
 79. LOTT IT, DORAN E, NGUYEN VQ, TOURNAY A, MOVSESYAN N, GILLEN DL. Down syndrome and dementia: Seizures and cognitive decline. *J Alzheimer Dis* 2012, 22:343–349
 80. ZIGMAN WB, LOTT IT. Alzheimer's disease in Down syndrome: Neurobiology and risk. *Ment Retard Dev Disabil Res Reviews* 2007, 13:237–246
 81. RUMBLE B, RETALLECK R, HILBICH C, MULTHAUP G, MARTINS R. Amyloid A4 protein and its precursor in Down's syndrome and Alzheimer's disease. *N Engl J Med* 1989, 320:1446–1452
 82. HEAD E, LOTT IT. Down syndrome and beta-amyloid deposition. *Curr Opin Neurol* 2004, 17:95–100
 83. KUSTERS MA, VERSTEGEN RH, GEMEN EF, DE VRIES E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: A review. *Clin Exp Immunol* 2009, 156:189–193
 84. CETINER S, DEMIRHAN O, INAL TC, TASTEMIR D, SERTDEMIR Y. Analysis of peripheral blood T-cell subsets, natural killer cells and serum levels of cytokines in children with Down syndrome. *Int J Immunogenet* 2010, 37:233–237
 85. MARTIN LJ. DNA damage and repair: Relevance to mechanisms of neurodegeneration. *J Neuropathol Exp Neurol* 2008, 67:377–387
 86. VASUDEVARAJU P, BHARATHI P, GARRUTO RM, SAMBAMURTI K, RAO KS. Role of DNA dynamics in Alzheimer's disease. *Brain Res Rev* 2008, 58:136–148
 87. PINTER ID, BROWN WE, ELIEZ S, SCHMITT JE, CAPONE GT, REISS AL. Amygdala and hippocampal volumes in children with Down syndrome: A high-resolution MRI study. *Neurology* 2001, 56:972–974
 88. COYLE JT, OSTER- GRANITE ML, GEARHART JD. The neurobiologic consequences of Down syndrome. *Brain Res Bull* 1986, 16:773–787
 89. TEIPEL SJ, SCHAPIRO MB, ALEXANDER GE, KRASUSKI JS, HORWITZ COUZENS D, CYSKELLY M ET AL. Cognitive development and Down syndrome: Age-related change on the Stanford-Binet test (fourth edition). *Am J Intellect Dev Disabil* 2011, 116:181–204
 90. TSAO R, KINDELBERGER C. Variability of cognitive development in children with Down syndrome: Relevance of good reasons for using the cluster procedure. *Res Dev Disabil* 2009, 30:426–432
 91. EDGIN JO, PENNINGTON BF, MERVIS CB. Neuropsychological components of intellectual disability: The contributions of immediate, working, and associative memory. *J Intellect Disabil Res* 2010, 54:406–417
 92. CONNERS FA, MOORE MS, LOVEALL SJ, MERRILL EC. Memory profiles of Down, Williams, and fragile X syndromes: Implications for reading development. *J Dev Behav Pediatr* 2011, 32:405–417
- Corresponding author:*
V. Zisi, Karyes Trikala, 421 00 Trikala, Greece
e-mail: vzisi@uth.gr
-