

## RECENSIONE DI ARTICOLI SULLA SINDROME DI DOWN PUBBLICATI NEL 2021

A cura di Anna Conti, Università Federico II, Napoli

Sono stati selezionati 38 articoli pubblicati nel 2021 che affrontano vari aspetti speculativi e pragmatici relativi alla sindrome di Down. Il testo completo (in inglese) di tutti gli articoli può essere scaricato gratuitamente dal web (utilizzando il codice PMID indicato nella bibliografia di tutti gli articoli). In particolare 9 articoli riguardano problematiche inerenti **il linguaggio e la comunicazione**, 5 riguardano i **disturbi del sonno** (inclusa l'apnea notturna), 2 affrontano problemi relativi a **bocca, denti e ossa**, 6 approfondiscono problemi relativi ad **alcune patologie** spesso associate alla sindrome, 7 riguardano i problemi **relativi all'invecchiamento precoce e la tendenza a sviluppare la malattia di Alzheimer**, 5 articoli approfondiscono trattamenti terapeutici dei sintomi includendo anche aspetti **fisioterapici e psicoterapici**, e infine 3 descrivono **aspetti fenotipici** e caratteristiche utili per predire l'insorgenza di alcuni sintomi della sindrome di Down.

Questa rassegna si apre con un articolo che contiene una sintesi di tutto ciò che si è discusso nel terzo convegno della società di ricerca T21 (T21RS) circa le possibili future terapie per la sindrome di Down, che si è tenuto a Barcellona nel Giugno del 2019 (*Dierssen et al., 2021*). Il convegno ha riunito scienziati, famiglie e rappresentanti dell'industria allo scopo di condividere le più recenti scoperte sui meccanismi cellulari e molecolari alla base della sindrome, di definire aspetti cognitivi e comportamentali e approfondire patologie associate alla sindrome di Down incluse la malattia di Alzheimer e la leucemia. La presentazione di risultati all'avanguardia in neuroscienze, neurologia, modelli per lo studio, psicologia, cancro, marcatori e approcci farmacologici e terapeutici hanno dimostrato il crescente interesse e i continui progressi che si sono ottenuti nell'ambito della comprensione e del miglioramento della condizione associata alla sindrome di Down.

Alcune relazioni riguardavano problemi cognitivi e di linguaggio. E' stato messo in evidenza che benchè siano necessari degli interventi mirati al linguaggio e alla comunicazione che possono anche peggiorare quando si manifestano i primi sintomi di Alzheimer, i sistemi di valutazione attuali sono generalmente inadeguati. Si sono quindi costituiti dei gruppi di studio per la standardizzazione di metodi validi in diverse età. Si è discusso anche sulla necessità di valutare il cambiamento delle capacità cognitive distinguendo soggetti che non presentano demenza dai soggetti con demenza allo scopo di meglio valutare lo stato di demenza. Esistono per questo una varietà di test neuropsicologici. E' stata messa in evidenza la necessità di elaborare un modello di supporto che includa counseling, sorveglianza medica e psicologica, adeguamento continuo dei piani di cura e sostegno dei caregivers. Per quanto riguarda l'insorgenza di Alzheimer si è parlato dell'utilità di una serie di strumenti radiologici come PET e risonanza magnetica nella valutazione preclinica dell'insorgenza di Alzheimer e successivamente dello stadio della malattia. La stima della evoluzione della malattia migliora se si associa alla analisi del neurofilamento leggero plasmatico (NFL) e di altri parametri sia nel sangue che nel liquido cerebrospinale.

La T21RS è una società scientifica fondata nel 2014 per stimolare e facilitare le ricerche cliniche e pre-cliniche sulla sindrome di Down, sostenere giovani ricercatori e promuovere l'interazione fra scienziati, pazienti e famiglie. Il prossimo convegno si terrà a Giugno 2022 in California.

Per approfondire:

- *Dierssen M, Herault Y, Helguera P, et al. Building the Future Therapies for Down Syndrome: The Third International Conference of the T21 Research Society. Mol Syndromol. 2021 Jul;12(4):202-218. doi: 10.1159/000514437 PMID: PMC8339505 PMID: 34421499*

### LINGUAGGIO, COMUNICAZIONE E COMPORTAMENTO

Molti adulti con sindrome di Down (DS) hanno difficoltà a parlare e sono comuni problemi di intelligibilità e interruzioni della comunicazione. E' possibile fornire un supporto mediante interventi di comunicazioni

alternative che devono essere personalizzati per raggiungere gli obiettivi, i punti di forza e le esigenze dell'individuo. Babb e coll. (**Babb et al., 2021**) descrivono un intervento personalizzato per un giovane adulto con DS il cui discorso era spesso incomprensibile. L'intervento ha utilizzato un approccio di visualizzazione di scene visive video (VSD) mediante un tablet e una app ed è stato studiato in due contesti chiave della comunità: un programma di istruzione post-secondaria e una attività di acquisti. Il partecipante ha dimostrato forti miglioramenti nella comunicazione e nella partecipazione in entrambi i contesti dopo l'introduzione del video, e sia il partecipante che le parti chiave interessate hanno visto l'intervento in modo positivo. I risultati forniscono prove preliminari che l'intervento personalizzato di comunicazione alternativa, compreso l'uso di un approccio video, può fornire importanti supporti per la comunicazione e la partecipazione in contesti comunitari per adulti con DS e bisogni comunicativi complessi.

Utilizzando un software di fonetica (GraphoGame), Nakeva von Mentzer e coll. (**Nakeva von Mentzer et al., 2021**) hanno esaminato indipendenza e miglioramento nella elaborazione fonologica, conoscenza delle parole, decodifica delle parole e strategie di lettura in 17 bambini con sindrome di Down fra 5 e 16 anni durante 8 settimane con 3 sessioni di test separate da 4 settimane. Alcuni di questi bambini utilizzavano strumenti computerizzati di fonetica, altri il regolare apprendimento scolastico. Lo studio ha dimostrato che a livello individuale l'utilizzo del sistema computerizzato può essere di aiuto nel percorso didattico in molti casi.

Naess e coll. (**Naess et al., 2021**) hanno approfondito le relazioni fra fluidità del parlato e abilità linguistiche confrontando le caratteristiche del parlato in 43 bambini di 6 anni con sindrome di Down con quelle di 57 bambini senza la sindrome. E' stata rilevata, mediante test statistici, una diminuzione della fluidità del parlato nei bambini con sindrome di Down insieme con una stretta associazione fra le difficoltà nel parlare e il livello linguistico in termini di vocabolario e fonetica. Bisognerebbe tener conto di questo quando si pianifica un intervento su bambini con sindrome di Down.

In un altro studio Naess e coll. (**Naess et al., 2021**) hanno indagato l'abilità nella lettura che è cruciale per lo sviluppo sociale e scolastico. Lo studio è stato condotto su 43 bambini norvegesi con sindrome di Down. Lo scopo era quello di trovare le caratteristiche che distinguevano i bambini che imparavano a leggere prima da quelli che imparavano più tardi. Sono state valutate capacità di decodificare, consapevolezza fonologica, abilità mentale non verbale, vocabolario, memoria verbale a breve termine, conoscenza delle lettere dell'alfabeto. Lo studio ha dimostrato che un training precoce focalizzato su vocabolario e conoscenza delle lettere può essere particolarmente efficace nello sviluppo della capacità di leggere nei bambini con sindrome di Down.

Un ulteriore studio dello stesso gruppo di ricercatori (**Naess et al., 2021**) ha esaminato le potenziali differenze di fattori predittivi dello sviluppo del vocabolario espressivo fra 43 bambini con e 57 senza sindrome di Down allo scopo di supportare la preparazione di interventi. La valutazione è stata fatta in 3 momenti. Entrambi i gruppi hanno fatto progressi nel vocabolario espressivo con una crescita più rapida nei bambini senza la sindrome. In entrambi i gruppi, il vocabolario ricettivo, la memoria auditiva e l'ambiente di alfabetizzazione domestica sono stati fattori predittivi significativi anche se nel gruppo con sindrome di Down sono stati anche significative la consapevolezza fonologica e la motricità orale. In definitiva, vocabolario ricettivo, memoria auditiva e motricità orale sono stati i fattori più significativi nel gruppo con sindrome di Down il che significa che questi bambini richiedono importanti interventi precoci sul vocabolario espressivo.

Dietz-Itza e coll. (**Diez-Itza et al., 2021**) hanno notato che ci sono pochi studi per valutare lo sviluppo fonologico nei disordini del neurosviluppo, specialmente nei primi anni di vita. Hanno quindi intrapreso uno studio per esplorare i profili fonologici di bambini e adolescenti con sindrome di Down e paragonarli a quelli di una popolazione pediatrica di pari età verbale. E' stato valutato l'effetto di due metodi di studio, un test di articolazione e un campionamento del parlato spontaneo, oltre alle differenze fra diverse posizioni a livello sillabico. Lo studio ha rivelato che vi sono traiettorie atipiche dello sviluppo fonologico nella sindrome di Down, superiori a quanto ci si potrebbe aspettare. D'altra parte, il problema è complesso in quanto è molto difficile effettuare queste misurazioni in maniera obiettiva e riproducibile, come dimostra lo studio successivo.

Schworer e coll. (**Schworer et al., 2021**) hanno esaminato la fluidità verbale di 97 bambini e adolescenti con sindrome di Down, di età compresa fra 6 e 19 anni, in 2 momenti diversi nel corso di 2 settimane e utilizzando 2 criteri diversi. Il test ha dimostrato una eterogeneità delle valutazioni fra i 2 metodi, ma anche,

indipendentemente dal metodo, fra le due valutazioni a distanza di 2 settimane. Ciò mette in evidenza il fatto che è necessaria un'attenzione aggiuntiva per determinare l'affidabilità della risposta dei soggetti esaminati. I bambini con sindrome di Down hanno problemi nutrizionali con implicazioni ancora sconosciute oltre alla aumentata tendenza all'obesità. Per questo, Roccatello e coll. (**Roccatello et al., 2021**) hanno studiato le abitudini alimentari di 34 bambini con sindrome di Down fra 2 e 16 anni analizzando anche condizioni mediche e trattamenti, grado di sviluppo e attività fisica per 6 mesi. Lo studio ha dimostrato che in epoca prescolare i bambini introducevano quantità normali di nutrienti e calorie mentre i bambini in età scolare e gli adolescenti non raggiungevano i valori raccomandati. Tutti i bambini odiavano proteine e grassi saturi, preferendo pasta, pane, succhi di frutta, carne e affettati. Stranamente, tutti mangiavano regolarmente legumi e pesce. 5 bambini erano sovrappeso. In conclusione, gli eccessi alimentari dei bambini con sindrome di Down non differiscono molto da quelli della popolazione pediatrica. Le abitudini alimentari sono migliori nei primi anni di vita. Sarebbe utile che i bambini con sindrome di Down seguissero uno schema di cure che includa una educazione alimentare corretta che potrebbe migliorare tutti i parametri di sviluppo. Infine, in considerazione della alta variabilità intra-individuale del fenotipo Down è stato elaborato il 'Down Syndrome Cognition Project' (**Channell et al., 2021**). Il progetto si propone di analizzare questa variabilità sviluppando un database nazionale di informazioni cognitive, comportamentali, sanitarie e genetiche di soggetti con sindrome di Down fra 6 e 25 anni. Sono state identificate diverse classi in un campione di 314 soggetti in base al livello cognitivo, alla capacità o incapacità di adattamento, alla presenza di spettro autistico. I risultati hanno fornito un modello a tre classi. La classe normativa, la più numerosa (153 soggetti), mostrava un profilo relativamente coerente di cognizione e capacità di adattamento con un basso livello di mal adattamento e di segni autistici. La classe cognitiva (109 soggetti) mostrava un livello cognitivo e di adattamento più basso e un numero maggiore di segni autistici. La classe comportamentale (52 soggetti) mostrava una maggiore incapacità di adattamento ed una sintomatologia autistica, ma con livelli cognitivi simili alla classe normativa. Tipizzare il fenotipo cognitivo e comportamentale nella sindrome di Down può essere di aiuto nel programmare interventi futuri.

Per approfondire:

- **Babb S, Jung S, Ousley C, McNaughton D, Light J. Personalized AAC Intervention to Increase Participation and Communication for a Young Adult with Down Syndrome. Top Lang Disord. 2021;41(3):232-248. PMID: PMC8375492 PMID: 34421169**
- **Nakeva von Mentzer C, Kalnak N, Jennische M. Intensive computer-based phonics training in the educational setting of children with Down syndrome: An explorative study. J Intellect Disabil. 2021 Dec;25(4):636-660. doi: 10.1177/1744629520911297 PMID: 32253962**
- **Naess KB, Nygaard E, Hofslundsengen H, Yaruss JS. The Association between Difficulties with Speech Fluency and Language Skills in a National Age Cohort of Children with Down Syndrome. Brain Sci. 2021 May 26;11(6):704. doi: 10.3390/brainsci11060704 PMID: PMC8226845 PMID: 34073641**
- **Naess KB, Nygaard E, Smith E. Occurrence of Reading Skills in a National Age Cohort of Norwegian Children with Down Syndrome: What Characterizes Those Who Develop Early Reading Skills? Brain Sci. 2021 Apr 21;11(5):527. doi: 10.3390/brainsci11050527 PMID: PMC8143097 PMID: 33919232**
- **Naess KB, Ostad J, Nygaard E. Differences and Similarities in Predictors of Expressive Vocabulary Development between Children with Down Syndrome and Young Typically Developing Children. Brain Sci. 2021 Mar 2;11(3):312. doi: 10.3390/brainsci11030312. PMID: PMC7998706 PMID: 33801558**
- **Diez-Itza E, Vergara P, Barros M, Miranda M, Martinez V. Assessing Phonological Profiles in Children and Adolescents With Down Syndrome: The Effect of Elicitation Methods. Front Psychol. 2021 May 12;12:662257. doi: 10.3389/fpsyg.2021.662257 PMID: PMC8149804 PMID: 34054666**
- **Schworer EK, Belizaire S, Hoffman EK, Esbensen AJ. Semantic Verbal Fluency in Youth with Down Syndrome: Analysis of Conventional and Contextual Cluster Formation. Brain Sci. 2021 Dec 23;12(1):9. doi: 10.3390/brainsci12010009 PMID: PMC8773708 PMID: 35053754**

- Roccatello G, Cocchi G, Dimastromatteo RT, Cavallo A, Biserni GB, Selicati M, Forchielli ML. **Eating and Lifestyle Habits in Youth With Down Syndrome Attending a Care Program: An Exploratory Lesson for Future Improvements.** *Front Nutr.* 2021 Sep 8;8:641112. doi: 10.3389/fnut.2021.641112 PMID: 34568399
- Channell MM, Mattie LJ, Hamilton DR, Capone GT, Mahone EM, Sherman SL, Rosser TC, Reeves RH, Kalb LG; **Down Syndrome Cognition Project. Capturing cognitive and behavioral variability among individuals with Down syndrome: a latent profile analysis.** *J Neurodev Disord.* 2021 Apr 19;13(1):16. doi: 10.1186/s11689-021-09365-2

## DISTURBI DEL SONNO

Molti articoli nel 2021 approfondiscono problemi legati a disturbi del sonno in soggetti con sindrome di Down. Due di questi riguardano l'apnea notturna ostruttiva (OSA).

Gimenez e coll. (**Giménez et al., 2021**) riportano che sebbene molto frequenti in adulti con sindrome di Down i disturbi del sonno non vengono diagnosticati a causa di una scarsa preparazione di familiari e medici e assenza di linee guida. Essi però, se non trattati, hanno un impatto negativo sulla salute fisica e mentale, sul comportamento e sull'aspetto cognitivo, fino ad accelerare l'avanzamento della malattia di Alzheimer. E' quindi necessaria una migliore conoscenza di questi disturbi per poterli trattare, migliorando così le qualità di vita e prevenire altre patologie. Gli autori riportano le conoscenze attuali sui principali disturbi del sonno negli adulti con sindrome di Down, evidenziano le attuali lacune e discutono i suggerimenti per migliorarne diagnosi e trattamento. (Questo articolo è nel numero speciale *Aging in Down Syndrome: Latest Clinical Advances and Prospects*, citato in seguito)

Gastelum e coll. (**Gastelum et al., 2021**) ribadiscono che i bambini con sindrome di Down hanno un più alto rischio di apnea notturna ostruttiva che incide negativamente su salute, comportamento e sviluppo cognitivo e va quindi trattata. I trattamenti generalmente includono adeno-tonsillectomia o l'applicazione di una pressione positiva continua sulle vie aeree, ma se questi falliscono bisogna cercare un miglioramento (ad esempio ottimizzare l'applicazione di pressione positiva) o considerare altre terapie mediche o chirurgiche. Nasce quindi la necessità di attuare a questo scopo trial randomizzati più robusti per elaborare linee guida diverse da quelle attuate in bambini con apnee notturne, ma senza sindrome di Down.

Sempre nel tema delle apnee notturne, De Lausnay e coll. (**De Lausnay et al., 2021**) si sono proposti di studiare i rapporti fra apnea e anomalie delle basse vie aeree, che sono entrambe frequenti nei soggetti con sindrome di Down, e di studiarne l'impatto sulla gravità dell'apnea e sull'efficacia dei trattamenti. Lo studio è stato effettuato mediante un'analisi retrospettiva di dati provenienti da endoscopie delle vie aeree e polisonnografia in un gruppo di 70 bambini con sindrome di Down (età media 3,5 anni) non obesi e con apnea notturna grave. Di questi bambini, 49 hanno mostrato anomalie del faringe o della trachea o entrambe, ma la gravità dell'apnea e l'efficacia dei trattamenti è stata simile a quella dei bambini senza anomalie.

Lovos e coll. (**Lovos et al., 2021**) hanno invece indagato se, oltre ai problemi del sonno, nei soggetti con sindrome di Down vi siano anche alterazioni del ritmo circadiano e se queste correlino in qualche modo con gli aspetti cognitivi. I ritmi circadiani di 58 bambini, adolescenti e giovani con sindrome di Down e 43 controlli sono stati studiati mediante actigrafia. Questa metodica permette un monitoraggio protratto della condizione di movimento (veglia) e di marcata riduzione di movimento (sonno) e rappresenta un indice sufficientemente oggettivo del ritmo sonno-veglia. I dati cognitivi e comportamentali sono stati indagati mediante uno strumento touch screen ed un questionario ai parenti. I risultati dello studio hanno dimostrato che i soggetti con DS dormivano lo stesso numero di ore dei controlli ma notevoli differenze sono state invece registrate nei ritmi, che erano più salutarie nei bambini di tutti i gruppi, mentre risultavano peggiori negli adulti con sindrome di Down. L'analisi delle correlazioni fra qualità del sonno, ritmi e livello cognitivo ha mostrato che una maggiore stabilità giornaliera correlava positivamente con il tempo di reazione e negativamente con i ricordi visivi e verbali. Il che potrebbe incredibilmente indicare che una maggiore stabilità correla con esiti cognitivi più scarsi. Questi risultati suggeriscono che la valutazione dei disturbi del sonno deve tener conto dell'età dei soggetti studiati e dei ritmi circadiani per capire meglio le relazioni fra sonno e sviluppo cognitivo.

Anche Fucà e coll. (Fucà *et al.*,) hanno affrontato lo stesso argomento studiando i disturbi del sonno in un gruppo di 71 bambini e adolescenti con sindrome di Down e le correlazioni con parametri cognitivi e comportamentali mediante una valutazione neuropsicologica ed un questionario in cui i genitori riportavano dati sul sonno e problemi emozionali e comportamentali. Non è stata riscontrata alcuna associazione fra disturbi del sonno e sesso, quoziente di intelligenza (IQ) non verbale e capacità di adattamento. Comunque, l'età è risultata associata positivamente con le difficoltà ad addormentarsi e restare addormentati e con l'eccessiva sonnolenza mentre l'indice di massa corporea correlava con quest'ultima. È stata osservata anche una relazione fra integrazioni visivo-motorie e le difficoltà ad addormentarsi ed associazioni multiple fra disturbi del sonno e problemi psicopatologici e comportamentali. Gli autori concludono che una caratterizzazione dei disturbi del sonno deve accompagnare il processo di valutazione clinica specialmente per gli aspetti psicopatologici.

Per approfondire:

- Giménez S, Altuna M, Blessing E, Osorio RM, Fortea J **Sleep Disorders in Adults with Down Syndrome** *J. Clin. Med.* 2021, 10(14), 3012; doi:10.3390/jcm10143012
- Gastelum E, Cummins M, Singh A, Montoya M, Urbano GL, Tablizo MA. **Treatment Considerations for Obstructive Sleep Apnea in Pediatric Down Syndrome.** *Children (Basel).* 2021 Nov 22;8(11):1074. doi: 10.3390/children8111074. PMID: 34828787
- De Lausnay M, Verhulst S, Van Hoorenbeek K, Boudewyns A. **Obstructive Sleep Disorders in Down Syndrome's Children with and without Lower Airway Anomalies.** *Children (Basel).* 2021 Aug 12;8(8):693. doi: 10.3390/children8080693 PMID: 34438584
- Lovos A, Bottrill K, Sakhon S, Nyhuis C, Egleson E, Luongo A, Murphy M, Thurman AJ, Abbeduto L, Lee NR, Hughes K, Edgin J. **Circadian Sleep-Activity Rhythm across Ages in Down Syndrome.** *Brain Sci.* 2021 Oct 25;11(11):1403. doi: 10.3390/brainsci11111403. PMID: 34827402
- Fucà E, Costanzo F, Celestini L, Mandarino A, Vicari S. **Characterization of Sleep Disturbances in Children and Adolescents with Down Syndrome and Their Relation with Cognitive and Behavioral Features.** *Int J Environ Res Public Health.* 2021 May 9;18(9):5001. doi: 10.3390/ijerph18095001 PMID: 34065045

## BOCCA, DENTI E OSSA

I soggetti con sindrome di Down hanno spesso problemi che riguardano bocca e apparato scheletrico.

Vocale e coll. (Vocale *et al.*, 2021) riportano che i soggetti con sindrome di Down sono più suscettibili a gravi patologie parodontali in epoca precoce mentre hanno un minor rischio di carie. Gli autori hanno quindi studiato la presenza di patogeni parodontali nella placca subgingivale dei denti decidui (quelli che si cambiano) in 30 bambini con sindrome di Down senza segni di parodontite dimostrando che essi mostrano già una chiara presenza di patogeni parodontali nella dentizione decidua. Sembrerebbe esserci una predisposizione anche se i motivi non sono chiari. Lo studio suggerisce che è necessario operare sempre un costante monitoraggio della situazione parodontale e adottare tutti i metodi di prevenzione fra cui igiene orale e l'uso di probiotici e antisettici.

Circa il 15-20% dei bambini con sindrome di Down presentano instabilità atlanto-assiale (una anomalia delle prime vertebre cervicali), ma solo il 2% di questi soggetti avrà problemi da questa anomalia, se non si praticano sport a rischio. Nei casi in cui ci siano sintomi si dovrebbe ricorrere ad un intervento chirurgico, ma si verificano complicazioni in un numero altissimo di casi.

Takeoka e coll. (Takeoka *et al.*, 2021) hanno valutato le complicanze dell'intervento chirurgico di fusione posteriore in un gruppo di 20 bambini con sindrome di Down. Gli interventi hanno avuto una durata di 4-5 ore e si sono verificate complicanze in 6 casi (circa 30%) anche se non sono state gravissime. Questi autori (in contrasto con altri che sono di diverso avviso) consigliano comunque di effettuare l'intervento precocemente anche in assenza di sintomi per evitare problemi successivi, ritenendo che si possono migliorare i trattamenti intra e peri-operatori per limitare i rischi di complicanze.

Per approfondire:

- *Vocale C, Montevicchi M, D'Alessandro G, Gatto M, Piana G, Nibali L, Re MC, Sambri V. Subgingival periodontal pathogens in Down syndrome children without periodontal breakdown. A case-control study on deciduous teeth. Eur J Paediatr Dent. 2021 Dec;22(4):309-313. doi: 10.23804/ejpd.2021.22.04.9 PMID: 35034460*
- *Takeoka Y, Kakutani K, Miyamoto H, Suzuki T, Yurube T, Komoto I, Ryu M, Satsuma S, Uno K. Complications of Posterior Fusion for Atlantoaxial Instability in Children With Down Syndrome. Neurospine 2021 Dec;18(4):778-785. doi: 10.14245/ns.2142720.360. PMID: 35000332*

## PATOLOGIE ASSOCIATE

Vi sono numerose patologie associate alla sindrome di Down. Fra queste: patologie infiammatorie, autoimmuni, oculari, metaboliche o neuropsichiatriche.

L'artrite infiammatoria (*Jones et al., 2021*) è una delle caratteristiche fenotipiche eterogenee della sindrome di Down, descritta per la prima volta nel 1984. È una patologia sottostimata e diagnosticata con notevole ritardo. La maggior parte dei pazienti presenta 5 o più giunture con artrite ed è negativa per il fattore reumatoide e gli anticorpi anti-nucleo. Sebbene questa patologia sia più frequente dell'artrite idiopatica giovanile, l'Accademia Americana dei Pediatri non prevede uno screening per l'artrite fra i controlli clinici per i bambini con sindrome di Down. Alcuni reumatologi per valutare l'artrite infiammatoria usano una combinazione di storia clinica, test di laboratorio, esami fisici e diagnostica da immagini, senza che vi sia un approccio standardizzato né per la diagnosi né per le cure. Questo articolo descrive alcuni approcci in questa direzione e conclude con il suggerimento di approfondire la ricerca su questa patologia allo scopo di ottimizzare l'approccio diagnostico e l'educazione familiare per il riconoscimento dell'artrite infiammatoria in soggetti con la sindrome di Down.

I soggetti con sindrome di Down mostrano una maggiore frequenza di condizioni autoimmuni rispetto al resto della popolazione, anche per quello che riguarda patologie tiroidee autoimmuni, celiachia, dermatopatie autoimmuni e artropatie (*Pham et al., 2021*). Sebbene sia ben noto che la trisomia 21 causa una iperattivazione dei segnali fra interferone e chinasi Janus, il valore terapeutico di questa osservazione non è ben chiaro. Gli autori riportano un caso in cui un soggetto con sindrome di Down è stato trattato con successo con il Tofacitinib, un inibitore della chinasi Janus, come terapia di prima linea per una artrite psoriasica molto debilitante.

Fra le molte patologie associate con la sindrome di Down sono molto frequenti i problemi oculari come allineamento oculare e disturbi della motilità, ambliopia, anomalie del nervo ottico e altre anomalie che portano tutti ad una riduzione della acuità visiva (*Postolache et al., 2021*). Alcuni soggetti hanno più di un difetto visivo per cui è difficile stabilire l'impatto di ciascuna anomalia sulla riduzione della vista. Anche in bambini con sindrome di Down che non sembrano avere difetti della vista si è riscontrata una acuità visiva minore. Questo può ostacolare lo sviluppo intellettuale. Un accurato esame oftalmologico deve essere una componente critica dell'approccio multidisciplinare per prevenire e trattare complicanze oculari e migliorare le capacità visive in bambini con sindrome di Down. Postolache e coll. fanno una panoramica dei lavori su questo argomento per una migliore comprensione delle manifestazioni neuro-oftalmologiche e discutono i trattamenti oftalmologici attualmente applicati ai bambini con sindrome di Down. Ad esempio, se riconosciute precocemente, anomalie come cataratta, strabismo, errori rifrattivi e ambliopia possono essere trattate prima che si manifestino danni più gravi; l'esotropia e l'exotropia possono essere trattate chirurgicamente. Infine, una accurata analisi dei segmenti anteriore e posteriore dell'occhio può consentire il trattamento di patologie oculari come il cheratocono o il distacco della retina, che possono condurre a cecità.

Drachmann e coll. (*Drachmann et al., 2021*) hanno condotto uno studio sulla ipoglicemia chetotica chiamata idiopatica perché non ha basi metaboliche o ormonali identificabili. La sua frequenza non è nota ma è la causa più frequente di ipoglicemia al di là del periodo neonatale e non era stata ancora descritta in soggetti con sindrome di Down. Gli autori hanno fatto una ricerca servendosi di una organizzazione internazionale

per la ipoglicemia chetotica. In 139 pazienti studiati ne sono stati trovati 10 con sintomi compatibili con l'ipoglicemia chetotica. Questa ricerca dimostra che bisogna porre una maggiore attenzione nell'identificare in soggetti con DS questa ipoglicemia i cui attacchi possono essere evitati con trattamenti semplici con amido di mais, proteine e pasti frequenti che sono in grado anche di migliorare la crescita e prevenire sovr'alimentazione e obesità.

A proposito di obesità, Moreau e coll. (**Moreau et al., 2021**) affrontano il problema delle comorbidità e complicanze che possono insorgere in considerazione della prolungata aspettativa di vita dei soggetti con sindrome di Down. Fra questi vi sono obesità e diabete che vanno contrastati per migliorare la qualità della vita. Gli autori discutono le basi dei meccanismi che legano la sindrome di Down ai disordini metabolici. In particolare, il diabete di tipo 1 insorge più precocemente e più frequentemente, probabilmente per difetti del sistema immunitario, mentre il diabete di tipo 2 è relativamente più frequente per problemi legati a obesità, processi infiammatori e invecchiamento precoce. Gli autori discutono il ruolo di alcuni geni che si trovano sul cromosoma 21. La comprensione di questi meccanismi può consentire l'identificazione di nuovi bersagli per i farmaci e proporre nuove soluzioni terapeutiche per limitare problemi metabolici nella sindrome di Down.

Infine, Altuna e coll. (**Altuna et al., 2021**) riportano che i soggetti con sindrome di Down hanno un rischio aumentato di epilessia per tutta la vita, ma specialmente dopo i 40 anni. Questo problema oggi è più evidente per le prolungate aspettative di vita. Anche questo problema è sottostimato e non adeguatamente trattato. L'epilessia tardiva è legata allo sviluppo dei sintomi di Alzheimer, interessando circa il 50% dei soggetti Down con Alzheimer con una presentazione clinica specifica sotto forma di epilessia mioclonica generalizzata (LOMEDS). Questa epilessia peggiora la qualità di vita e gli aspetti cognitivi e funzionali ed ha un impatto sulla mortalità. Gli autori riassumono le conoscenze attuali su diagnosi e trattamento delle convulsioni epilettiche, specialmente LOMEDS in soggetti con sindrome di Down evidenziando che una migliore conoscenza e consapevolezza da parte di clinici e familiari permetterebbe più rapide diagnosi e migliori trattamenti.

Per approfondire:

- Jones JT, Smith C, Talib N. **Assessment of Down Syndrome-Associated Arthritis: A Survey of Down Syndrome Clinic Providers.** *Glob Pediatr Health.* 2021 Mar 18;8:2333794X21999134. doi: 10.1177/2333794X21999134 PMCID: PMC7983412 PMID: 33796632
- Pham AT, Rachubinski AL, Enriquez-Estrada B, Worek K, Griffith M, Espinosa JM. **JAK inhibition for treatment of psoriatic arthritis in Down syndrome.** *Rheumatology (Oxford).* 2021 Sep 1;60(9):e309-e311. doi: 10.1093/rheumatology/keab203 PMCID: PMC8410001 PMID: 33630031
- Postolache L, Monier A, Lhoir S. **Neuro-Ophthalmological Manifestations in Children with Down Syndrome: Current Perspectives.** *Eye Brain.* 2021 Jul 21;13:193-203. doi: 10.2147/EB.S319817. PMID: 34321946 PMCID: PMC8311006
- Drachmann D, Carrigg A, Weinstein DA, Petersen JS, Christesen HT. **Ketotic hypoglycemia in patients with Down syndrome.** *JIMD Rep.* 2021 Jul 28;62(1):70-73. doi: 10.1002/jmd2.12241. PMCID: PMC8574179 PMID: 34765400
- Moreau M, Benhaddou S, Dard R, Tolu S, Hamz R, Vialard F, Movassat J, Janel N. **Metabolic Diseases and Down Syndrome: How Are They Linked Together?** *Biomedicines.* 2021 Feb 22;9(2):221. doi: 10.3390/biomedicines9020221 PMCID: PMC7926648 PMID: 33671490
- Altuna M, Giménez S, Fortea J **Epilepsy in Down Syndrome: A Highly Prevalent Comorbidity** *J. Clin. Med.* 2021, 10(13), 2776; doi:10.3390/jcm10132776

## INVECCHIAMENTO E ALZHEIMER

Dopo una certa età, la malattia di Alzheimer è costantemente associata alla sindrome di Down.

Martini e coll (**Martini et al., 2021**) hanno presentato un numero speciale del *Journal of Clinical Medicine* in cui sono raccolti 14 articoli, alcuni dei quali citati in questa rassegna, che affrontano il problema dell'invecchiamento precoce nella sindrome di Down e di una patologia molto spesso associata, la malattia di Alzheimer.

In questo numero speciale, Alldred e coll. (**Alldred et al., 2021**) riassumono i punti salienti delle ricerche su accumulo di amiloidi, stress ossidativo, perdita di neuroni e neuroinfiammazione nel cervello di soggetti con sindrome di Down e riportano a che punto siamo oggi, quali ricerche possono essere considerate essenziali in futuro e mettono in evidenza gruppi di ricerca in USA e in Europa che stanno portando avanti ricerche cliniche sull'argomento.

Montoliu-Gaya e coll. (**Montoliu-Gaya et al., 2021**), nello stesso numero, indicano invece esami ematici poco costosi per individuare la malattia di Alzheimer in soggetti con sindrome di Down che ne mostrano i segni neuropatologici a partire dai 40 anni. Una diagnosi clinica è difficile a causa della preesistente disabilità intellettiva e altre analisi come la PET sono costose e invasive. Invece la valutazione di amiloide- $\beta$ , tau e tau fosforilato, e di NfL oltre a quella di biomarcatori come ad esempio processi infiammatori, sbilancio energetico o stress ossidativo possono essere di aiuto.

Hendrix e coll. stanno conducendo uno studio, il LIFE-DSR, che si propone di valutare 270 adulti con sindrome di Down che hanno più di 25 anni, per caratterizzare l'evoluzione dei cambiamenti nella sindrome associati a malattia di Alzheimer (DS-AD). Sono pronti i risultati dei primi 90 soggetti studiati (**Hendrix et al., 2021**) in cui sono stati valutati i biomarcatori plasmatici come amiloide- $\beta$ , tau fosforilato e NfL oltre a misurazioni dello stato cognitivo. Questi dati mostrano una progressione DS-AD che comincia a 40 anni circa. Lo studio fornirà importanti informazioni circa l'esordio, la progressione e i profili clinici della fisiopatologia dell'Alzheimer nella sindrome di Down.

Lai e coll. (**Lai et al., 2021**) hanno associato la presenza di ipotiroidismo in soggetti Down all'età di esordio della malattia di Alzheimer. Gli autori hanno studiato 232 soggetti con sindrome di Down dividendoli in 3 gruppi in base all'età di esordio di Alzheimer: precoce (<47 anni), tipica (48-59), tardiva (>59). In base ai parametri registrati, anche tenendo conto della presenza dell'allele APOE- $\epsilon$ 4 (una mutazione genica che predispone all'Alzheimer) e di altri fattori, è stata osservata una correlazione fra insorgenza di ipotiroidismo e età di esordio di Alzheimer. Bisogna quindi considerare l'importanza dell'ipotiroidismo e dei meccanismi ad esso associati nel rischio di Alzheimer in soggetti Down.

I soggetti con sindrome di Down mostrano precocemente i segni dell'invecchiamento. Anche il sistema immunitario invecchia presto aumentando la suscettibilità alle infezioni e ai processi auto-immuni. Questi dati indicano che la trisomia del cromosoma 21 aumenta l'età biologica dei tessuti. Marcovecchio e coll. (**Marcovecchio et al., 2021**) ipotizzano che l'invecchiamento cellulare contribuisca ad una precoce involuzione del timo e alla disregolazione del sistema immunitario. Gli autori hanno fatto una analisi del trascrittoma delle cellule epiteliali del timo di 3 bambini Down. L'analisi funzionale dei geni espressi in maniera disregolata in questi campioni ha mostrato la presenza di una maggiore quantità di geni coinvolti nella risposta cellulare allo stress, in modifiche epigenetiche e nell'invecchiamento. L'analisi dei marcatori per l'invecchiamento e lo stress ossidativo nelle cellule del timo e nelle cellule T periferiche hanno confermato questo andamento, supportando il ruolo chiave dell'invecchiamento cellulare nella patogenesi del difetto immunitario nella sindrome di Down ed ha aggiunto nuovi elementi come la regolazione epigenetica e l'aumentato stress ossidativo.

Anche il sistema olfattivo è particolarmente vulnerabile nel cervello che invecchia e questo evento è più pronunciato nei soggetti con sindrome di Down anche se non sono chiari l'età di esordio e i meccanismi coinvolti. Manan e coll. (**Manan et al., 2021**) riassumono le informazioni disponibili su questo argomento e pongono domande su problemi ancora irrisolti che possono essere oggetto di ricerche future. Gli autori hanno raccolto articoli su trisomia 21 e sistema olfattivo dai principali database e li hanno classificati e considerati in base agli effetti dell'invecchiamento sui tre domini olfattivi: soglia, discriminazione e identificazione. I soggetti con trisomia 21 mostravano un esordio precoce dei disturbi olfattivi che erano pienamente espressi a partire dai 30 anni per tutti e tre i domini. Una sfida per il futuro consisterà nel valutare quantitativamente la funzione olfattiva in tutte le età con misurazioni più dettagliate per cercare di capire la fisiopatologia di questo deterioramento cerebrale.

Per approfondire:



- Martini AC, Alldred MJ, Granholm AC. **Aging in Down Syndrome: Latest Clinical Advances and Prospects.** *J Clin Med.* 2021 Oct 28;10(21):5037. doi: 10.3390/jcm10215037. PMID: 34768560
- Alldred MJ, Martini AC, Patterson D, Hendrix J, Granholm AC. **Aging with Down Syndrome—Where Are We Now and Where Are We Going?** *J. Clin. Med.* 2021, 10(20), 4687; doi: 10.3390/jcm10204687
- Montoliu-Gaya L, Strydom A, Blennow K, Zetterberg H, Ashton NJ. **Blood Biomarkers for Alzheimer's Disease in Down Syndrome** *J. Clin. Med.* 2021, 10(16), 3639; doi:10.3390/jcm10163639
- Hendrix JA, Airey DC, Britton A, Burke AD, et al. **Cross-Sectional Exploration of Plasma Biomarkers of Alzheimer's Disease in Down Syndrome: Early Data from the Longitudinal Investigation for Enhancing Down Syndrome Research (LIFE-DSR) Study.** *J Clin Med.* 2021 Apr 28;10(9):1907. doi: 10.3390/jcm10091907 PMID: PMC8124643 PMID: 33924960
- Lai F, Mercaldo ND, Wang CM, Hersch MS, Hersch GG, Rosas HD **Association between Hypothyroidism Onset and Alzheimer Disease Onset in Adults with Down Syndrome.** *Brain Sci.* 2021 Sep 16;11(9):1223. doi: 10.3390/brainsci11091223 PMID: PMC8468431 PMID: 34573243
- Marcovecchio GE, Ferrua F, Fontana E, et al. **Premature Senescence and Increased Oxidative Stress in the Thymus of Down Syndrome Patients.** *Front Immunol.* 2021 Jun 1;12:669893. doi: 10.3389/fimmu.2021.669893 PMID: PMC8204718 PMID: 34140950
- Manan HA, Yahya N. **Ageing and Olfactory Dysfunction in Trisomy 21: A Systematic Review.** *Brain Sci.* 2021 Jul 20;11(7):952. doi: 10.3390/brainsci11070952 PMID: PMC8305843 PMID: 34356186

## FISIOTERAPIA, PSICOTERAPIA E TRATTAMENTI

Nell'ultimo secolo l'aspettativa di vita per un soggetto con sindrome di Down è aumentata dai 9 ai 60 anni ed entro una generazione potrebbe raggiungere quella della popolazione generale. Questo grazie alla correzione chirurgica dei difetti cardiaci, e al miglioramento delle cure. Questo successo è però contrastato dall'aumento del rischio di patologie croniche e del declino cognitivo che inizia dai 40 anni. In base alle attuali linee guida, è fortemente raccomandato lo screening della demenza tipo Alzheimer dai 40 anni, ma non ci sono linee guida su possibili interventi fisioterapici. Shields (**Shields et al., 2021**) ripercorre le informazioni disponibili dal 2000 a oggi per guidare i fisioterapisti nel trattamento della sindrome di Down, esaminando trial controllati e valutando gli interventi che sono o possono diventare parte della pratica del fisioterapista in diverse fasi dello sviluppo, mirati a migliorare la struttura corporea, la forza muscolare e le attività. Poiché sembra che l'esercizio possa influire anche sul piano cognitivo, sono necessari trial a lungo termine per valutare se l'esercizio sistematico possa contrastare il declino cognitivo e se esista una relazione dose risposta.

Sebbene la sindrome di Down coinvolga contemporaneamente i sistemi cardiovascolare e respiratorio, non ci sono ricerche che abbiano studiato l'accoppiamento dei due sistemi durante gli esercizi cardio-respiratori in soggetti con sindrome di Down. Oviedo e coll. (**Oviedo et al., 2021**) hanno studiato la coordinazione cardiorespiratoria, in 15 soggetti con sindrome di Down e 15 senza, durante esercizi su tapis roulant. La pendenza e la velocità sono state aumentate regolarmente finché i partecipanti non erano esausti. Sono state valutate e comparate statisticamente 6 variabili come la ventilazione, l'ossigeno espirato, la CO<sub>2</sub> espirata, la frequenza cardiaca, la pressione sistolica e diastolica. I risultati di questo studio hanno mostrato che gli adulti con sindrome di Down mostrano una più bassa efficienza della funzione respiratoria durante gli esercizi rispetto ai partecipanti senza disabilità. Lo studio della coordinazione cardiorespiratoria si è mostrato adeguato per ottenere questo tipo di informazione.

I soggetti con sindrome di Down possono adattarsi più lentamente ai compiti motori e ai cambiamenti ambientali, a causa della ridotta capacità motoria. Su questo assunto, Stander e coll. (**Stander et al., 2021**) hanno condotto uno studio per determinare l'efficacia della terapia con realtà virtuale (VRT) con Nintendo Wii combinata con fisioterapia e terapia occupazionale per migliorare la capacità motoria in confronto alla fisioterapia tradizionale o a nessun intervento. Sono stati utilizzati dati ricavati da studi sperimentali e trial controllati che includevano 345 partecipanti. La capacità motoria veniva valutata in base a equilibrio, coordinazione, forza e agilità per un periodo superiore a 24 settimane. L'agilità e la forza miglioravano già

dopo 5-6 settimane e la coordinazione dopo 24. L'equilibrio migliorava dopo 6 settimane nei bambini, ma dava risultati inconcludenti negli adulti. Lo studio dimostra in definitiva che l'uso della VRT in aggiunta alla terapia standard o alla terapia occupazionale dà risultati più soddisfacenti nel migliorare le capacità motorie nella sindrome di Down.

La radioterapia è importante nel trattamento di molti tumori, ma può essere problematica nei bambini che devono resistere 30-45 min lontano dai genitori, immobilizzati su di un tavolo o su altri supporti. A causa dell'ansia, paura e agitazione che ne conseguono, bisogna sedarli. Il problema è ancora più sentito in caso di pazienti con sindrome di Down il cui deficit cognitivo può interferire con la comprensione delle procedure e creare maggiore ansietà. Perciò i pazienti con sindrome di Down quando devono essere sottoposti a radiografie, chemioterapia o terapia radiante richiedono una anestesia che può essere rischiosa in pazienti che spesso presentano difetti cardiaci, o anomalie esofagee, gastrointestinali e/o del tratto urinario. Inoltre, i soggetti con sindrome di Down possono presentare instabilità atlantoassiale che aumenta il rischio di danni spinali durante l'intubazione. Gutkin e coll. (**Gutkin et al., dic.2020**) riportano la loro positiva esperienza in un bambino con sindrome di Down in cui utilizzando il sistema audio-visivo AVATAR, che permetteva al paziente di guardare video in streaming durante la radioterapia, è stato possibile eliminare la necessità dell'anestesia.

Partendo dal presupposto che essere parte di un team di calcio influenza la qualità della vita dei partecipanti in quanto la loro percezione di se stessi è migliorata da fattori come l'autodeterminazione, l'inclusione sociale, il benessere emozionale, fisico e materiale, sviluppo personale e relazioni interne, Camacho e coll. (**Camacho et al., 2021**) hanno valutato la qualità della vita in 39 persone con sindrome di Down usando la loro autopercezione e la percezione di familiari e maestri. Ci sono state differenze di opinione tra i partecipanti con sindrome di Down e i familiari. Infatti i risultati erano più alti in termini di percezione per i primi, che percepivano anche una riduzione del benessere con l'aumentare dell'età, cosa non percepita dai familiari. Sebbene i familiari possano dare importanti informazioni sulla qualità della vita dei loro congiunti, è sempre importante tener conto anche della autovalutazione dei partecipanti con sindrome di Down.

Per approfondire:

- **Shields N** *Physiotherapy management of Down syndrome. J Physiother.* 2021 Oct;67(4):243-251. doi: 10.1016/j.jphys.2021.08.016 PMID: 34511385
- **Oviedo GR, Garcia-Retortillo S, Carbó-CarretéM, Guerra-Balic M, Balagué N, Javierre C, Guàrdia-Olmos J.** *Cardiorespiratory Coordination During Exercise in Adults With Down Syndrome. Front Physiol.* 2021 Sep 8;12:704062. doi: 10.3389/fphys.2021.704062 PMCID: PMC8455928 PMID: 34566677
- **Stander J, du Preez JC, Kritzinger C, Obermeyer NM, Struwig S, van Wyk N, Zaayman J, Burger M.** *Effect of virtual reality therapy, combined with physiotherapy for improving motor proficiency in individuals with Down syndrome: A systematic review. S Afr J Physiother.* 2021 May 20;77(1):1516. doi: 10.4102/sajp.v77i1.1516 PMID: 34192206 PMCID: PMC8182459
- **Gutkin PM, Donaldson SS, Skinner L, Callejas M, Cimino J, Lore J, Bush K, Hiniker SM.** *Use of Audiovisual Assisted Therapeutic Ambience in Radiotherapy (AVATAR) for Anesthesia Avoidance in a Pediatric Patient With Down Syndrome. Adv Radiat Oncol.* 2020 Dec 10;6(2):100637. doi: 10.1016/j.adro.2020.100637 PMCID: PMC7941013 PMID: 33732961
- **Camacho R, Castejan-Riber C, Requena F, Camacho J, Escribano BM, Gallego A, Espejo R, De Miguel-Rubio A, Aguera El.** *Quality of Life: Changes in Self-Perception in People with down Syndrome as a Result of Being Part of a Football/Soccer Team. Self-Reports and External Reports. Brain Sci.* 2021 Feb 12;11(2):226. doi: 10.3390/brainsci11020226 PMCID: PMC7918076 PMID: 33673165

## FENOTIPO E ELEMENTI PROGNOSTICI

La sindrome di Down è responsabile di deficit sia nella funzione intellettiva che in quella adattativa. I soggetti con la sindrome raggiungono traguardi dello sviluppo (ad esempio, stare seduti, camminare e balbettare)

nello stesso ordine dei loro coetanei non Down, ma più tardi nella vita. Locatelli e coll. (**Locatelli et al., 2021**) hanno condotto uno studio allo scopo di 1) ampliare le conoscenze dell'acquisizione dei traguardi dello sviluppo; 2) esplorare le relazioni fra acquisizione dei traguardi e sviluppo successivo. 105 bambini/adolescenti con sindrome di Down sono stati divisi in 2 gruppi: 39 bambini in età prescolare e 66 soggetti in età scolare. Sono state raccolte informazioni sull'età di acquisizione di: stare seduti, camminare, balbettare, controllare gli sfinteri, insieme con informazioni sulle funzioni motorie, cognitive e adattative. Lo stare seduti permetteva di predire i successivi sviluppi motori, ma con l'età questo dato diventava meno efficiente nel predire lo sviluppo motorio nella vita quotidiana. Il balbettio permetteva di predire il successivo sviluppo del linguaggio nei soggetti più anziani. Infine, il controllo degli sfinteri si è dimostrato il più forte elemento predittivo delle capacità motorie, cognitive, adattative e del linguaggio, con un ruolo sempre più evidente con l'aumentare dell'età. Lo studio ha dimostrato che l'età in cui si raggiungono i traguardi qui considerati è legata al successivo sviluppo, cosa che può essere dovuta a substrati neurali comuni, al contesto e a un effetto a cascata.

Le relazioni fra stress psicologico e funzioni cognitive non sono ancora ben definite. Poumeaud e coll. (**Poumeaud et al., 2021**) hanno osservato che i soggetti con sindrome di Down possono sviluppare un declino neurocognitivo e segni di Alzheimer più presto di quanto non ci si aspetti poco dopo un evento traumatico (ad es. la partenza di un caregiver, un cambiamento dello stile di vita, la perdita di un genitore). Naturalmente i soggetti con sindrome di Down sono predisposti al rischio di Alzheimer, ma la rapidità del declino insieme con l'intensità relativamente debole dello stress sono degne di nota. Sembra che i pazienti con sindrome di Down reagiscano allo stress in maniera simile a quella con cui altri individui reagiscono ad uno stress molto intenso sviluppando poi una condizione molto simile ad un disordine da stress post-traumatico. Sfortunatamente ci sono pochi studi su questo argomento per cui gli autori hanno riesaminato gli eventi biochimici coinvolti nello stress psicologico per trovare possibili legami con disturbi cognitivi e Alzheimer che potrebbero essere applicati anche a persone senza la sindrome di Down sottoposte a stress intenso. E' necessario continuare ad approfondire questo argomento.

Sebbene le funzioni legate alla memoria in persone con la sindrome di Down siano state ampiamente studiate, non è ancora chiaro come queste persone ricordino eventi legati alla vita quotidiana. Yang e coll. (**Yang et al., 2021**) hanno studiato a questo proposito 31 soggetti Down di varie età e 26 soggetti con altre disabilità intellettive attraverso un questionario su fatti personali ed eventi recenti, per la memoria del quotidiano, e l'esecuzione di un compito standard di laboratorio in cui dovevano richiamare un elenco di parole non correlate durante lo svolgimento dei processi, per la memoria verbale a lungo termine. I risultati hanno dimostrato che la memoria del quotidiano non è alterata, ma lo è la memoria verbale a lungo termine nei soggetti con sindrome di Down rispetto ai soggetti con altre disabilità intellettive.

Per approfondire:

- *Locatelli C, Onnivello S, Antonaros F, Feliciello A, Filoni S, Rossi S, Pulina F, Marcolin C, Vianello R, Toffalini E, Ramacieri G, Martelli A, Procaccini G, Sperti G, Caracausi M, Pelleri MC, Vitale L, Pirazzoli GL, Strippoli P, Cocchi G, Piovesan A, Lanfranchi S. **Is the Age of Developmental Milestones a Predictor for Future Development in Down Syndrome?** Brain Sci. 2021 May 18;11(5):655. doi: 10.3390/brainsci11050655. PMID: 34069813*
- *Poumeaud F, Mircher C, Smith PJ, Faye PA, Sturtz FG. **Deciphering the links between psychological stress, depression, and neurocognitive decline in patients with Down syndrome.** Neurobiol Stress. 2021 Feb 5;14:100305. doi: 10.1016/j.ynstr.2021.100305. PMID: 33614867*
- *Yang Y, Himmelberger ZM, Robinson T, Davis M, Conners F, Merrill E. **Everyday Memory in People with Down Syndrome.** Brain Sci. 2021 Apr 27;11(5):551. doi: 10.3390/brainsci11050551 PMID: 33925503*