

Regressão em Pessoas com Síndrome de Down:
atualização do consenso para famílias

O que é Regressão?

Regressão é um termo geral para a perda de habilidades do desenvolvimento previamente adquiridas por um indivíduo. Isso pode ocorrer nas áreas das atividades de vida diária, linguagem, habilidades/funções motoras ou na interação social. A regressão pode ocorrer ao longo de semanas a meses ou mais rapidamente, e a época do aparecimento pode ajudar na determinação da causa mais provável da regressão. *A regressão pode ser causada por muitos fatores e está associada a um declínio acentuado nas funções previamente estabelecidas.*

Uma das causas da regressão é um distúrbio específico conhecido como Desordem regressiva da síndrome de Down (DRSD), Desordem desintegrativa da síndrome de Down (DDSD) ou Regressão Inexplicável da síndrome de Down (RISD) e esses termos às vezes são usados de como sinônimos.

Neste documento, utilizaremos o termo “Desordem Regressiva da síndrome de Down” (DRSD).

Quais são alguns dos sintomas associados à Desordem Regressiva da síndrome de Down?

- √ Afastamento social de amigos, familiares e colegas da escola.
- √ Perda ou diminuição da linguagem.
- Diminuição ou perda da fala, perda do uso de certas palavras, mudanças na estrutura das frases, “falar como bebê”, falar como um sussurro.
- √ Perda de marcos ou habilidades do desenvolvimento previamente adquiridos
- √ Perda da independência para atividades ou necessidade de assistência significativa (por exemplo, não consegue mais ir ao banheiro ou usar o banheiro de forma independente, alimentar-se, vestir-se ou tomar banho quando anteriormente era capaz).
- √ Desenvolvimento de características semelhantes às do autismo que não estavam presentes anteriormente (início ao longo de semanas, e não mais cronicamente).
- Diminuição do contato visual, repetindo coisas que outras pessoas dizem ou repetindo falas de filmes/televisão, diminuição da demonstração de empatia ou emoções para com os outros, raiva ou frustração com ou sem explosões comportamentais, estereotípias (movimentos repetitivos das mãos ou do corpo), falta de interesse nas outras pessoas.
- √ Alterações na atividade motora (rigidez, movimentos lentos, congelamento, tiques e/ou movimentos que não são intencionais).
- Movimentos repetitivos e sem propósito (aleatórios), resistência a movimentos passivos (rigidez) e perda súbita de tônus (cataplexia) às vezes também podem ser observados.
- “Congelamento” ou lentidão nos movimentos. Às vezes, isso pode se parecer com uma marcha lenta e arrastada, onde os pés não se levantam do chão.
- Catatonia é um termo que descreve inflexibilidade ou rigidez dos músculos quando colocados em determinadas posições (se mover como um manequim). Pessoas com catatonia também podem se mover lentamente ou não iniciar bem os movimentos, manter posturas estranhas ou podem ter hiperatividade repetitiva ou sem propósito.
- √ Mudança nos padrões alimentares (por exemplo, não querer ou não ter interesse em comer, extrema lentidão ao se alimentar).

- Isso pode ou não estar associado à perda de peso.
- √ Insônia e dificuldade para dormir.
- √ Comportamentos compulsivos e/ou obsessivos (por exemplo, alinhar brinquedos, rigidez com rotinas que não estavam presentes anteriormente, falar sobre apenas sobre um programa, atividade ou jogo específico).
- √ Caretas faciais (rosto contorcido como se estivesse com dor ou sentindo um gosto de algo azedo) ou movimentos repetitivos da boca que podem imitar o comportamento de mastigação.
- √ Conteúdo ou experiências de pensamentos bizarros (psicose)
 - Isso pode incluir alucinações (ver ou sentir coisas que não existem), delírios (crença em coisas que não são verdadeiras), consciência alterada ou distorções de memórias ou de conhecimento histórico.
- √ Humor e afeto inadequados (chorar sem motivo aparente, rir incontrolavelmente para si mesmo, mesmo em situações de formalidade).
- √ Agressividade consigo mesmo ou com os outros.
- √ Aumento do conversar com si mesmo (“falar sozinho”) ou iniciar o comportamento de conversar com si mesmo que não estava presente anteriormente.

É de se notar que as pessoas com DRSD geralmente apresentam um início subagudo (menos de 3 meses) desses sintomas, em oposição a um declínio mais gradual. Se o seu familiar tiver um conjunto destes sintomas, recomendamos uma avaliação por um especialista o mais rápido possível. A presença de “gatilhos” (desencadeantes) que precedem o início dos sintomas pode estar presente e inclui experiências de vida negativas, como mudanças no ambiente doméstico ou escolar, doenças ou hospitalização.

Preciso ser avaliado?

Se o seu familiar apresentar alguns destes sintomas, recomenda-se uma avaliação imediata. Pode haver problemas médicos ou psicológicos que causam sintomas que imitam a DRSD e que podem ser reversíveis. Portanto, é muito importante para a pessoa com síndrome de Down fazer uma avaliação médica assim que apresentar os sintomas de regressão conforme descrito acima. Embora os médicos não tenham certeza, também se presume que o diagnóstico e o tratamento precoces podem melhorar os resultados.

Quais são as outras causas de regressão em pessoas com síndrome de Down?

- √ Causas médicas: indivíduos com síndrome de Down tem um risco aumentado de desenvolver diversas condições médicas. Isso pode incluir apnéia obstrutiva do sono (AOS), hipotireoidismo, distúrbios da coluna cervical e doença celíaca, para citar algumas. Embora não tenha sido feita uma associação direta entre essas condições médicas e a regressão, é muito importante que consultar o médico para descartar quaisquer possíveis diagnósticos que possam ser um fator que contribua para a apresentação dos sintomas.
- √ Causas psiquiátricas/psicológicas: sabe-se que pessoas com síndrome de Down apresentam taxas mais altas de depressão, ansiedade, catatonia, transtornos do espectro do autismo e transtorno de déficit de atenção em relação às pessoas da população geral. A presença dessas condições psiquiátricas em um

indivíduo com síndrome de Down é complicada pelo fato de que a deficiência intelectual também está quase sempre presente, limitando a capacidade do indivíduo de expressar o que está vivenciando, pensando ou sentindo. Uma hipótese é a de que a regressão possa ser desencadeada ou resultante de doença psiquiátrica.

- Não existe “exame de sangue” para diagnosticar distúrbios psiquiátricos/psicológicos. Um profissional da psiquiatria ou da psicologia pode utilizar ferramentas de triagem, listas de verificação de sintomas, entrevistas e algumas avaliações formais para determinar qual diagnóstico se ajusta.
- A catatonia tem sido reconhecida como uma característica comum associada à DRSD. A catatonia pode ser causada por condições psiquiátricas e/ou médicas. Os sintomas podem ser facilmente negligenciados. A catatonia é importante de ser detectada porque existem tratamentos específicos para ela. Os benzodiazepínicos (especialmente Lorazepam) são eficazes no tratamento da catatonia, mas outros medicamentos psiquiátricos também podem ser úteis. Um tratamento denominado eletroconvulsoterapia (ECT) também é eficaz no tratamento de indivíduos com regressão.
- Indivíduos com regressão mediada por condições psiquiátricas/psicológicas também podem responder aos antidepressivos, medicamentos anticonvulsivantes (medicamentos para convulsões/estabilizadores de humor), medicamentos antipsicóticos e/ou eletroconvulsoterapia (ECT).
- Recomenda-se a consulta com um especialista antes de iniciar estas intervenções. Cada paciente é único e não existe um único medicamento ou intervenção que seja a melhor, o que pode exigir a tentativa de vários medicamentos diferentes antes de encontrar uma resposta positiva.
- Os transtornos do espectro do autismo são mais comuns em indivíduos jovens com síndrome de Down. Para a regressão crônica ou de desenvolvimento lento, a associação com o autismo pode ser uma explicação possível, especialmente quando outras causas são descartadas. O próprio transtorno do espectro do autismo (independentemente da presença da síndrome de Down) também está associado a uma maior incidência de catatonia.

√ Causas neurológicas: pessoas com síndrome de Down são de risco para várias doenças neurológicas. É importante descartar entidades comuns como convulsões (também chamadas de epilepsia), demência (também chamada de doença de Alzheimer), acidente vascular cerebral e doença mitocondrial. Dada a maior prevalência destas condições na síndrome de Down, geralmente recomendamos que todas as pessoas com síndrome de Down que apresentem regressão sejam avaliadas por um neurologista, de preferência um profissional familiarizado com a avaliação de pessoas com síndrome de Down, ou um médico familiarizado com a doença de Alzheimer na Síndrome de Down.

- Alguns dos exames que os neurologistas podem solicitar incluem um EEG (eletroencefalograma, que avalia a presença de convulsões e/ou epilepsia), ressonância magnética (realizada com e sem contraste para avaliar causas estruturais de regressão e alterações cerebrais associadas à inflamação e infecção) e, às vezes, um exame de análise de líquido (colhido através da punção lombar), que ajuda a avaliar presença de infecções, alterações nos neurotransmissores e inflamação. Os médicos também podem solicitar um tipo especial de ressonância magnética chamada MRA, que é usada para observar os vasos sanguíneos, especificamente no cérebro e no pescoço. As vezes os pacientes terão indicação de fazer um tipo especial de tomografia

computadorizada chamada CTA em vez de MRA, dependendo da necessidade de sedação e do tipo de exame de imagem disponível em determinado hospital.

- Algumas famílias são informadas de que o seu familiar com síndrome de Down e regressão tem “doença de Alzheimer de início precoce”. Isto é *extremamente raro* em pessoas com menos de 40 anos e outras causas devem ser descartadas antes de se afirmar este diagnóstico.
- Se uma pessoa com síndrome de Down apresentar sintomas de início súbito (<24 horas) de fraqueza, fala arrastada, dificuldades de visão, problemas de deglutição, dificuldade para caminhar ou assimetria facial, isso pode indicar uma emergência médica e uma avaliação urgente é recomendada.

- √ Causas neuro-imunológicas: em um subgrupo de indivíduos com síndrome de Down e regressão foi encontrada inflamação do cérebro. Isso normalmente é identificado e confirmado por meio de uma punção lombar (exame do líquido), EEG (eletroencefalograma) e ressonância magnética do cérebro. As punções lombares exigem que uma agulha seja inserida entre os ossos da coluna vertebral em um espaço cheio de líquido ao redor da medula espinhal. O fluido que envolve o cérebro e a medula espinhal é analisado em laboratório para informar aos médicos se há evidências de infecção que exija tratamento ou se há células do sistema imunológico que possam estar causando inflamação.
 - Se for encontrada inflamação, há algumas evidências que sugerem que o uso de terapia imunológica pode ser útil na DRSD, embora a consulta com um especialista nesta área seja fortemente recomendada. As causas da inflamação no cérebro são variáveis e às vezes o termo “encefalite autoimune” pode ser aplicado. Embora esse termo possa ser usado para fins descritivos, ainda não está claro se esse processo é realmente uma encefalite autoimune ou não. O teste de anticorpos específicos, conforme mencionado acima, pode ser útil nos casos em que há suspeita de fenômeno neuroimunológico.
 - Imunoterapias foram identificadas como sendo benéficas em indivíduos com e sem alterações dos exames diagnósticos em dois grandes estudos, no entanto, nem todos os indivíduos devem receber estes tratamentos. A discussão dos riscos e benefícios da imunoterapia é fortemente aconselhada com a equipe de atendimento multidisciplinar.
- √ Causa imunológicas/endocrinológicas: pessoas com síndrome de Down tem mais risco de desenvolver uma série de distúrbios inflamatórios e endócrinos, como doenças da tireoide, doença celíaca, condições reumatológicas (incluindo doenças inflamatórias da pele, como psoríase) e diabetes. Embora estas condições de saúde estejam mais relacionadas a sintomas de regressão de longa data (crônicos), confirmar ou excluir estas doenças é muito importante, uma vez que são causas tratáveis.
- √ Causas genéticas: a maioria das pessoas com síndrome de Down tem trissomia (três cópias) de cromossomo 21. Apesar dessa semelhança, outras variações genéticas podem estar presentes em qualquer pessoa. Assim, a possibilidade de haver mais de uma variação genética em uma única pessoa está bem estabelecida e relatada. Dependendo dos sintomas e da presença de outros problemas médicos, a avaliação diagnóstica pode incluir um painel direcionado ou uma análise mais ampla, conhecida como sequenciamento completo do exoma. Algumas vezes testes metabólicos de

sangue ou urina podem detectar variação genética, mas nem todas as pessoas com regressão necessitam de testes genéticos ou metabólicos.

- √ Causas nutricionais/ambientais: alguns casos de regressão podem ser causados por graves deficiências vitamínicas, infecção ou exposição a metais pesados ou toxinas. Estas causas são relatadas com menos frequência em pessoas com regressão, mas também podem ser avaliados, especialmente se houver histórico de exposição ou alimentação/dieta muito restrita.

Determinar a causa mais provável da regressão em uma pessoa com síndrome de Down é muito importante, pois as terapias oferecidas variam a depender da causa. Encorajamos a discussão com outras famílias sobre regressão, mas esteja ciente de que nenhum caso de regressão é exatamente igual ao outro.

Nós, como comunidade médica, ainda estamos aprendendo as melhores maneiras de testar, diagnosticar e tratar pessoas de DRSD e um diálogo aberto entre você e seu médico é a melhor maneira de otimizar o atendimento.

Quais exames devem ser feitos?

Como existem muitas causas potenciais de regressão em pessoas com síndrome de Down, propomos um amplo trabalho que avalia a possibilidade de diversas etiologias com base no perfil de sintomas de cada indivíduo. Diretrizes publicadas recentemente (2022) estão disponíveis na seção de referências abaixo.

Sugerimos que você incentive seu médico a ler os artigos referenciados no final deste documento para se familiarizar com a regressão e alguns dos exames utilizados. É possível que o seu médico não se sinta confortável para indicar a realização de cada exame e peça que você consulte um médico “especialista” para avaliação e testes adicionais.

Preciso fazer todos os testes?

Os exames são baseados nos sintomas de um indivíduo e, em seguida, na determinação da causa mais provável da regressão. A DRSD é um diagnóstico de exclusão e, por esta razão, recomenda-se uma avaliação abrangente. As vezes uma combinação de tratamentos será considerada e discutida. Você não precisa realizar todos os exames antes de iniciar um tratamento, embora alguns testes (como ressonância magnética ou punção lombar) possam ajudar a orientar os tratamentos mais apropriados para começar.

Existe um tratamento?

Não existe um tratamento único para pessoas com DRSD. No entanto, uma vez encontrada uma razão para a regressão, o(s) seu(s) médico(s) pode(m) trabalhar em conjunto para fornecer as melhores opções de tratamento.

Recomendamos consultar um especialista em psiquiatria, neurologia e/ou um profissional familiarizado com o tratamento de pessoas com síndrome de Down e regressão antes de iniciar uma terapia. O cuidado multidisciplinar é fortemente encorajado quando disponível.

Seus médicos podem recomendar tratamento enquanto ainda aguardam a realização dos exames. Normalmente, isso não interferirá na precisão dos exames quando realizados após o início do tratamento.

Para considerar a terapia imunológica (por exemplo, corticóides ou imunoglobulina endovenosa), você deve estar sob os cuidados de um neurologista ou imunologista com experiência prévia no uso de terapia imunológica. Ao considerar medicamentos psiquiátricos ou eletroconvulsoterapia, você deve consultar um psiquiatra ou neurologista familiarizado com a síndrome de Down. Buscar o atendimento de profissionais de saúde trabalhando em equipe, incluindo psicólogos, terapeutas e serviço social, também pode ser benéfico, quando disponível.

Existem estudos clínicos ou pesquisas disponíveis para regressão na síndrome de Down?

Os profissionais que trabalham com a comunidade da síndrome de Down estão investigando ativamente as causas e o tratamento da regressão em pessoas com síndrome de Down. Todos os ensaios clínicos (não apenas relacionados à regressão) estão listados em:

<https://clinicaltrials.gov/>

Materiais de leitura selecionados: (listados em ordem alfabética)

1. Akahoshi K, Matsuda H, Funahashi M, Hanaoka T, Suzuki Y. Acute neuropsychiatric disorders in adolescents and young adults with Down syndrome: Japanese case reports. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2012;8:339-45. doi: 10.2147/NDT.S32767. Epub 2012 Jul 30. PMID: 22888254; PMCID: PMC3414247.

• Disponível gratuitamente em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3414247/>
2. Bonne S, Iftimovici A, Mircher C, et al. Down Syndrome Regression Disorder, a Case Series: Clinical Characterization and Therapeutic Approaches. *Front Neurosci.* 2023 Feb 23;17:1126973. PMID: 36908800.

• Disponível gratuitamente em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9995749/>
3. Cardinale KM, Bocharnikov A, Hart SJ, et al. Immunotherapy in selected patients with Down syndrome disintegrative disorder. *Dev Med Child Neurol.* 2019 Jul;61(7):847-851. doi: 10.1111/dmcn.14127. Epub 2018 Dec 12. PMID: 30548468.

• Disponível gratuitamente em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dmcn.14127>
4. Dykens EM, Shah B, Davis B, Baker C, Fife T, Fitzpatrick J. Psychiatric disorders in adolescents and young adults with Down syndrome and other intellectual disabilities. *J Neurodev Disord.* 2015;7(1):9. doi: 10.1186/s11689-015-9101-1. Epub 2015 Mar 1. PMID: 25810793; PMCID: PMC4373108.

• Disponível gratuitamente em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4373108/>
5. Ghaziuddin N, Nassiri A, Miles JH. Catatonia in Down syndrome; a treatable cause of regression. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2015 Apr 2;11:941-9. doi: 10.2147/NDT.S77307. PMID: 25897230; PMCID: PMC4396650.

- Disponível gratuitamente em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4396650/>
6. Gregory A, Wilson JL, Hogarth P, Hayflick SJ. Abnormal Brain Iron Accumulation is a Rare Finding in Down Syndrome Regression Disorder. *Pediatr Neurol*. 2022 Sep 23;138:1-4. PMID: 36270151.
 7. Jacobs J, Schwartz A, McDougle CJ, Skotko BG. Rapid clinical deterioration in an individual with Down syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2016 Jul; 170A(7):1899-1902. PMID: 27149638.
 - Disponível gratuitamente em:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/ajmg.a.37674>
 8. Miles JH, Takahashi N, Muckerman J, et al. Catatonia in Down syndrome: systematic approach to diagnosis, treatment and outcome assessment based on a case series of seven patients. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2019 Sep 20;15:2723-2741. doi: 10.2147/NDT.S210613. PMID: 31571888; PMCID: PMC6759875.
 - Disponível gratuitamente em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6759875/>
 9. Mircher C, Cieuta-Walti C, Marey I, et al. Acute Regression in Young People with Down Syndrome. *Brain Sci*. 2017 May 27;7(6):57. doi: 10.3390/brainsci7060057. PMID: 28555009; PMCID: PMC5483630.
 - Disponível gratuitamente em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5483630/>
 10. 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; PMCID: PMC7879042.
 - Disponível gratuitamente em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7879042/>
 11. Raffaele G, Blout-Zawatsky CL, Cottrell C, Santoro SL. Assessing Co-Occuring Mental health Conditions in a Multidisciplinary Down Syndrome Clinic and the Role of Family History. *Am J Med Genet A*. 2022 Nov;188(11):3162-3171. PMID: 36150133.
 12. Rosso M, Fremion E, Santoro SL, et al. Down Syndrome Disintegrative Disorder: A Clinical Regression Syndrome of Increasing Importance. *Pediatrics*. 2020 Jun;145(6):e20192939. doi: 10.1542/peds.2019-2939. PMID: 32471843.
 - Disponível gratuitamente em:
<https://publications.aap.org/pediatrics/article/145/6/e20192939/76920/Down-Syndrome-Disintegrative-Disorder-A-Clinical>
 13. Santoro JD, Patel L, Kammeyer R, et al. Assessment and Diagnosis of Down Syndrome Regression Disorder: International Expert Consensus. *Front Neurol*. 2022 Jul 15;13:940175. PMID: 35911905.

- Disponível gratuitamente em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9335003/>
14. Santoro JD, Partridge R, Tanna R, et al. Evidence of Neuroinflammation and Immunotherapy Responsiveness in Individuals with Down Syndrome Regression Disorder. *J Neurodev Disord*. 2022 Jun 3;14(1):35. PMID: 35659536.
- Disponível gratuitamente em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9164321/>
15. Santoro JD, Filipink RA, Baumer NT, et al. Down Syndrome Regression Disorder: Updates and Therapeutic Advances. *Curr Opin Psychiatry*. 2023 Mar 1;36(2):96-103. PMID: 36705008.
16. Santoro JD, Khoshnood MM, Nguyen L, et al. Alternative Diagnoses in the Work Up of Down Syndrome Regression Disorder. *J Autism Dev Disord*. 2023 Aug 16 [online ahead of print]. PMID: 37584771.
 17. Santoro JD, Spinazzi NA, Filipink RA, et al. Immunotherapy Responsiveness and Risk of relapse in Down Syndrome Regression Disorder. *Transl Psychiatry*. 2023 Aug;13(1):276. PMID: 37553347.
- Disponível gratuitamente em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC10409776/>
18. Santoro SL, Cannon S, Capone G, et al. Unexplained regression in Down syndrome: 35 cases from an international Down syndrome database. *Genet Med*. 2020 Apr;22(4):767-776. doi: 10.1038/s41436-019-0706-8. Epub 2019 Nov 26. PMID: 31767984.
- Disponível gratuitamente em: [https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600\(21\)01149-7/fulltext](https://www.gimjournal.org/article/S1098-3600(21)01149-7/fulltext)
19. Santoro SL, Baumer NT, Cornacchia M, et al. Unexplained Regression in Down Syndrome: Management of 51 Patients in an International Patient Database. *Am J Med Genet A*. 2022 Oct;188(10):3049-3062. PMID: 35924793.
20. Sargado S, Miliken AL, Hojilo MA, et al. Is Developmental Regression in Down Syndrome Linked to Life Stressors. *J Dev Behav Pediatr*. 2022 Sep 1;43(7):427-436. PMID: 35943343.
21. Stredny CM, Hauptman AJ, Sargado S, et al. Development of a Multidisciplinary Clinical Approach for Unexplained Regression in Down Syndrome. *Am J Med Genet A*. 2022 Aug;188(8):2509-2511. PMID: 35689568.
22. Wang S, Patel L, Sannar EA, et al. Adverse Childhood Experiences and the Development of Down Syndrome Regression Disorder. *Am J Med Genet A*. 2023 Jul;191(7):1769-1782. PMID: 30717126.



23. Worley G, Crissman BG, Cadogan E, et al. Down Syndrome Disintegrative Disorder: New-Onset Autistic Regression, Dementia, and Insomnia in Older Children and Adolescents With Down Syndrome. *J Child Neurol.* 2015 Aug;30(9):1147-52. doi: 10.1177/0883073814554654. Epub 2014 Nov 3. PMID: 25367918.