

Regresión en Personas con Síndrome de Down:
Actualización de Consenso para Familias

¿Qué es la Regresión?

La regresión es un término general para la pérdida de habilidades de desarrollo adquiridas previamente en un individuo. Esto puede ocurrir en áreas como la vida diaria, el lenguaje, las habilidades/movimientos motores o la interacción social. La regresión puede ir sucediendo en semanas a meses, o de manera más rápida, y la duración puede ayudar a determinar la posible causa de la regresión. La regresión puede ser causada por diversas razones y se asocia con un marcado declive en la función previamente establecida.

Una de las causas de la regresión es un trastorno específico conocido como trastorno de regresión del síndrome de Down (DSRD), trastorno desintegrativo del síndrome de Down (DSDD) o regresión inexplicada en el síndrome de Down (URDS), y estos términos a veces se utilizan de manera intercambiable. En este documento, utilizaremos el término "trastorno de regresión del síndrome de Down" (DSRD).

¿Cuáles son algunos de los síntomas asociados con el Trastorno de Regresión del Síndrome de Down?

- ⇒ Aislamiento social de amigos, familiares y escuela/compañeros de escuela
- ⇒ Pérdida del lenguaje o lenguaje disminuido
 - Disminución o pérdida del habla, pérdida del uso de ciertas palabras, cambios en la estructura de las oraciones, hablar como bebé, hablar en susurros
- ⇒ Pérdida de hitos o habilidades de desarrollo previamente adquiridos
- ⇒ Pérdida de independencia en actividades o necesidad de asistencia significativa para las actividades (por ejemplo, ya no puede ir al baño independiente, alimentarse solo, vestirse o bañarse solo cuando antes podía).
- ⇒ Desarrollo de características similares al autismo que no estaban presentes anteriormente (se presenta en semanas, no crónico)
 - Menor contacto visual, repetición de frases que dicen otras personas o de líneas de películas/televisión, disminución de la empatía o emociones hacia los demás, ira o frustración con o sin explosiones de comportamiento, estereotipia (movimientos repetitivos de manos o cuerpo), falta de interés en los demás
- ⇒ Cambios en la actividad motora (rigidez, movimientos lentos, congelamiento, tics y/o movimientos adicionales sin propósito)
 - Movimientos repetitivos sin propósito, resistencia al movimiento pasivo (rigidez) y pérdida repentina de tono (cataplejía) a veces también se pueden observar
 - "Congelamiento" o lentitud en el movimiento. A veces, esto puede parecer una marcha lenta y arrastrada donde los pies no se levantan del suelo
 - La catatonia es un término que describe rigidez generalizada o rigidez de los músculos al colocarlos en ciertas posiciones (como mover un maniquí). Las personas con catatonia también pueden moverse lentamente o no iniciar movimientos correctamente, mantener posturas extrañas o tener actividad repetitiva o sin propósito
- ⇒ Cambio en los patrones de alimentación (por ejemplo, falta de deseo o interés en comer, extrema lentitud al comer)

- Esto puede o no estar asociado con pérdida de peso
- ⇒ Insomnio y dificultad para dormir
- ⇒ Comportamientos compulsivos y/u obsesivos (alinear juguetes, rigidez con rutinas no presentes anteriormente, solo hablar sobre un programa/actividad/juego específico)
- ⇒ Gesticulación facial (rostro contorsionado como si estuvieran experimentando dolor o probando algo agrio) o movimientos repetitivos de la boca que pueden imitar comportamientos de masticación
- ⇒ Contenido o experiencias de pensamiento extrañas (psicosis)
 - Esto puede incluir alucinaciones (ver o sentir cosas que no están allí), delirios (creer cosas que no son verdaderas), conciencia alterada o distorsión de recuerdos/conocimientos históricos
- ⇒ Estado de ánimo y afecto inapropiados (llorar sin motivo aparente, reír incontrolablemente incluso en situaciones solemnes)
- ⇒ Agresividad hacia ellos mismos o hacia los demás
- ⇒ Aumento del diálogo interno o inicio de diálogo interno no presente anteriormente

Cabe destacar que las personas con DSRD frecuentemente experimentan un inicio subagudo (menos de 3 meses) de estos síntomas, en lugar de una pérdida gradual. Si usted o un ser querido presenta una combinación de estos síntomas, recomendamos la evaluación inmediata por un experto. La presencia de "desencadenantes" que preceden al inicio de los síntomas puede incluir eventos de vida negativos, cambios en el entorno del hogar/escuela y enfermedades médicas u hospitalización.

¿Necesito Ser Evaluado?

Si su ser querido está experimentando alguno de estos síntomas, se recomienda una evaluación cuanto antes. Puede haber problemas médicos o psicológicos que causen síntomas que imiten el DSRD y que podrían ser reversibles. Por lo tanto, es muy importante que una persona con síndrome de Down reciba una evaluación médica temprana si presenta síntomas de regresión según se describe anteriormente. Aunque los médicos no lo saben con certeza, también se presume que un diagnóstico y tratamiento tempranos pueden mejorar los resultados.

¿Cuáles son las Otras Causas de la Regresión en Personas con Síndrome de Down?

- ⇒ Médicas: Las personas con síndrome de Down tienen un mayor riesgo de desarrollar varias condiciones médicas. Esto puede incluir síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS), hipotiroidismo, trastornos de la columna cervical y enfermedad celíaca, entre otros. Aunque no se ha establecido una asociación directa entre estas condiciones médicas y la regresión, es muy importante que trabaje con su médico de primer contacto, para descartar cualquier posible diagnóstico médico que pueda ser un factor contribuyente a la presentación de síntomas.
- ⇒ Psiquiátricas/Psicológicas: Las personas con síndrome de Down tienen tasas más altas de depresión, ansiedad, catatonía, trastornos del espectro autista y trastorno por déficit de atención que las personas neurotípicas. La presencia de estas condiciones psiquiátricas en una persona con síndrome de Down son difíciles de diagnosticar, dado que casi siempre hay discapacidad intelectual presente, lo que limita la capacidad del individuo para expresar lo que está experimentando, pensando o sintiendo. Una hipótesis de la regresión es que está desencadenada por, o es el resultado de una enfermedad psiquiátrica.
 - No hay una "prueba de sangre" para diagnosticar trastornos psiquiátricos/psicológicos. Un psiquiatra o psicólogo puede utilizar herramientas de

evaluación, listas de síntomas, entrevistas y alguna evaluación formalizada para determinar qué diagnóstico se ajusta.

- La catatonia se ha reconocido como una característica común asociada con el DSRD. La catatonia puede ser causada tanto por condiciones psiquiátricas como médicas, y los síntomas a veces se pasan por alto fácilmente. Detectar la catatonia es importante porque hay tratamientos específicos. Los benzodiazepinas (especialmente el Lorazepam/Ativan) son efectivos para el tratamiento de la catatonia, pero otros medicamentos psiquiátricos también pueden ser útiles. La terapia electroconvulsiva (TEC) también es eficaz en el tratamiento de individuos con regresión.
- Las personas con regresión mediada por condiciones psiquiátricas/psicológicas también pueden responder a antidepresivos, medicamentos anticonvulsivos (medicamentos para convulsiones/moduladores del estado de ánimo), medicamentos antipsicóticos y/o terapia electroconvulsiva (TEC).
 - Se recomienda consultar a un especialista antes de comenzar estas intervenciones. Cada paciente es único y no hay un solo medicamento o intervención que sea el mejor, lo que puede requerir probar varios medicamentos diferentes antes de encontrar una respuesta positiva.
- Los trastornos del espectro autista son más comunes en personas jóvenes con síndrome de Down. Para la regresión crónica o de desarrollo lento, el autismo comórbido puede ser una explicación posible, especialmente cuando se descartan otras causas. El trastorno del espectro autista en sí mismo (independientemente de la presencia de síndrome de Down) también se asocia con una mayor incidencia de catatonia.

⇒ Neurológico: Las personas con síndrome de Down tienen riesgo de padecer múltiples enfermedades neurológicas. Descartar entidades comunes como convulsiones (también llamadas epilepsia), demencia (también conocida como enfermedad de Alzheimer), accidente cerebrovascular y enfermedad mitocondrial es importante. Dada la mayor prevalencia de estos trastornos en el síndrome de Down, generalmente recomendamos que todas las personas con síndrome de Down que experimenten regresión sean evaluadas por un neurólogo, preferiblemente uno familiarizado con la evaluación de personas con síndrome de Down, o un médico familiarizado con la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down.

- Algunas de las pruebas que los neurólogos pueden solicitar incluyen un EEG (que evalúa las convulsiones y/o epilepsia), una resonancia magnética (con y sin contraste para evaluar causas estructurales de la regresión y los cambios cerebrales asociados con la inflamación y la infección) y a veces una punción lumbar, que ayuda a evaluar si hay infección, cambios en los neurotransmisores e inflamación. Los médicos también pueden solicitar un tipo especial de resonancia magnética llamada MRA, que se utiliza para examinar los vasos sanguíneos, específicamente en el cerebro y el cuello. A veces, los pacientes recibirán un tipo especial de tomografía computarizada llamada CTA en lugar de un MRA, según la necesidad de sedación y el tipo de imágenes disponibles en el hospital específico.
- Algunas familias han sido informadas de que sus seres queridos con síndrome de Down y regresión tienen "enfermedad de Alzheimer de inicio temprano". Esto es muy raro en personas menores de 40 años y se deben descartar otras causas antes de llegar a este diagnóstico.
- Si una persona con síndrome de Down experimenta algún síntoma de inicio repentino (<24 horas) de debilidad, habla arrastrada, dificultades visuales, problemas para

tragar, dificultad para caminar o asimetría facial, esto podría indicar una emergencia y se recomienda una evaluación médica urgente.

- ⇒ **Neuroinmunológico:** En un subconjunto de individuos con síndrome de Down y regresión, se ha encontrado inflamación en el cerebro. Esto se identifica y confirma típicamente mediante una punción lumbar, un EEG y una resonancia magnética cerebral. Las punciones lumbares requieren que se inserte una aguja entre los huesos de la columna vertebral en un espacio lleno de líquido que rodea la médula espinal. El líquido que rodea el cerebro y la médula espinal se analiza en un laboratorio para informar a los médicos si hay evidencia de infección que requiera tratamiento o si hay células del sistema inmunológico que podrían estar causando inflamación.
 - Si se encuentra inflamación, hay evidencia basada en casos que sugiere que el uso de terapia inmunológica puede ser útil en el DSRD, aunque se recomienda encarecidamente consultar con un especialista en esta área. Las causas de la inflamación en el cerebro son variables y a veces se puede aplicar el término "encefalitis autoinmune". Aunque ese término puede usarse con fines descriptivos, no está claro si este proceso es realmente una encefalitis autoinmune o no. Las pruebas de anticuerpos específicos, como se mencionó anteriormente, pueden ser útiles en casos donde hay sospecha de fenómenos neuroinmunológicos.
 - Las inmunoterapias se han identificado como beneficiosas tanto en individuos con, como sin anomalías diagnósticas en dos estudios amplios; sin embargo, no todos los individuos deben recibir estos tratamientos. Se recomienda encarecidamente discutir los riesgos y beneficios de la inmunoterapia con su equipo de atención multidisciplinario.

- ⇒ **Inmunológico/Endocrinológico:** Las personas con síndrome de Down tienen riesgo de desarrollar una serie de trastornos inflamatorios y endocrinos como enfermedad tiroidea, enfermedad celíaca, condiciones reumatológicas (incluyendo condiciones inflamatorias de la piel como la psoriasis) y diabetes. Aunque estos están más relacionados con síntomas prolongados (crónicos) de regresión, confirmar o descartar estas enfermedades es valioso ya que son tratables.

- ⇒ **Genético:** La mayoría de las personas con síndrome de Down tienen trisomía (tres copias) del cromosoma 21. A pesar de esta característica común, hay otras variaciones genéticas presentes. Por lo tanto, la posibilidad de tener más de una variación genética en una sola persona está bien establecida y se ha informado. Dependiendo de los síntomas y la presencia de otros problemas médicos, las pruebas pueden incluir un panel dirigido o un análisis más amplio, conocido como secuenciación completa del exoma. Las pruebas metabólicas de sangre o orina a veces pueden detectar variaciones genéticas, pero no todas las personas con regresión requieren pruebas genéticas o metabólicas.

- ⇒ **Nutricional/ambiental:** Algunos casos de regresión pueden ser causados por deficiencias severas de vitaminas, exposición a metales pesados o toxinas o infecciones. Estos se presentan con menos frecuencia en personas con regresión, pero también se pueden evaluar, especialmente si hay antecedentes de exposición o una ingesta de alimentos o dieta muy restringida.

Encontrar la causa de la regresión es de vital importancia, tanto como las terapias que se pueden ofrecer, ya que difieren según la causa. Fomentamos la discusión con otras familias sobre la regresión, pero es importante tener en cuenta que ningún caso de regresión es exactamente igual al siguiente.

Como comunidad médica, aún estamos aprendiendo las mejores formas de realizar pruebas, diagnosticar y tratar a personas con DSRD, y un diálogo abierto entre usted y su médico es la mejor manera de optimizar la atención.

¿Qué pruebas se deben realizar?

Dado que hay muchas posibles causas de regresión en personas con síndrome de Down, proponemos una evaluación amplia que incluya pruebas para diversas causas según el perfil de síntomas de cada individuo. Las pautas recientemente publicadas (2022) para los médicos están disponibles en la sección de referencias a continuación.

Sugerimos que anime a su médico a leer los artículos referenciados al final de este documento para familiarizarse con la regresión y algunas de las pruebas que se utilizan. Es posible que su médico no se sienta cómodo obteniendo cada prueba y le pida que consulte a un médico "especialista" (o consultor) para una evaluación y pruebas adicionales.

¿Necesito realizar todas las pruebas?

Las pruebas se basan en los síntomas individuales y luego se determina la causa más probable de la regresión. DSRD es un diagnóstico de exclusión y por esta razón se aconseja realizar pruebas exhaustivas. A veces, se considerarán y discutirán combinaciones de tratamientos. No es necesario realizar todas las pruebas antes de comenzar un tratamiento, aunque algunas pruebas (como la resonancia magnética o la punción lumbar) pueden ayudar a guiar cuáles son los tratamientos más apropiados para comenzar.

¿Existe un tratamiento?

No hay un tratamiento único para personas con DSRD. Sin embargo, una vez que se encuentra una razón para la regresión, su(s) médico(s) pueden trabajar juntos para ofrecer las mejores opciones de tratamiento.

Recomendamos buscar la consulta de un experto en psiquiatría, neurología y/o un proveedor familiarizado con el tratamiento de personas con síndrome de Down y regresión antes de comenzar una terapia. Recomendamos fervientemente la atención multidisciplinaria cuando esté disponible.

Es posible que sus médicos recomienden tratamiento mientras aún espera realizar pruebas. Por lo general, esto no interferirá con la precisión de las pruebas cuando se realicen después de iniciar un tratamiento.

Para considerar la terapia inmunológica (por ejemplo, esteroides o IVIg), debe estar bajo el cuidado de un neurólogo o inmunólogo con experiencia previa en el uso de terapias inmunológicas. Cuando se consideran medicamentos psiquiátricos o ECT, debería trabajar con un psiquiatra o neurólogo familiarizado con el síndrome de Down. Buscar la atención de profesionales de la salud aliados, como psicólogos, terapeutas y trabajadores sociales, también puede ser beneficioso cuando estén disponibles.

¿Hay ensayos clínicos o investigaciones disponibles para la regresión en el síndrome de Down?

Los profesionales que trabajan con la comunidad del síndrome de Down están investigando activamente las causas y el tratamiento de la regresión en personas con síndrome de Down. Todos los ensayos clínicos (no solo relacionados con la regresión) se enumeran en: <https://clinicaltrials.gov/>

Material de Lectura Seleccionado: *(listado alfabéticamente)*

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.
 - Freely available at: <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.
 - Freely available at: <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.
 - Freely available at: <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.
 - Freely available at: <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.
 - Freely available at: <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, McDougale 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.
 - Freely available at: <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.
 - Freely available at: <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.
 - Freely available at: <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.

- Freely available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7879042/>
- 11. Raffaele G, Blout-Zawatsky CL, Cottrell C, Santoro SL. Assessing Co-Occurring 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.
 - Freely available at:
<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.
 - Freely available at: <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.
 - Freely available at: <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 Aug8;13(1):276. PMID: 37553347.
 - Freely available at: <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.
 - Freely available at: [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.