



ACESSO ABERTO

EDITADO POR

Bárbara Bardonni,
 UMR 7275 Instituto de Farmacologia
 Moléculaire et Cellulaire (IPMC), França

REVISADO POR

Gaelle M. Friocourt, Institut
 National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM),
 França Véronique Brault, INSERM
 U964 Institut de
 Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire
 (IGBMC), França Flavia Costanzo, Bambino Gesù Children's
 Hospital
 (IRCCS), Itália

*CORRESPONDÊNCIA

Boris Chaumette
 boris.chaumette@inserm.fr

†Estes autores compartilham a última autoria

SEÇÃO DE ESPECIALIDADES

Este artigo foi submetido a
 Neurodesenvolvimento,
 uma seção da revista
 Fronteiras em Neurociência

RECEBIDO em 18 de dezembro de 2022

ACEITO em 09 de fevereiro de 2023

PUBLICADO em 23 de fevereiro de 2023

CITAÇÃO

Bonne S, Iftimovici A, Mircher C, Conte M,
 Louveau C, Legrand A, Danset-Alexandre C,
 Cannarsa C, Debril A, Consoli A, Krebs MO,
 Ellul P e Chaumette B (2023) Abaixo
 síndrome de regressão do transtorno, uma série de casos:
 caracterização clínica e abordagens terapêuticas.

Front. Neurosci. 17:1126973. doi: 10.3389/
 fnins.2023.1126973

DIREITOS AUTORAIS

© 2023 Bonne, Iftimovici, Mircher, Conte, Louveau,
 Legrand, Danset-Alexandre, Cannarsa, Debril,
 Consoli, Krebs, Ellul e Chaumette. Este é um artigo de
 acesso aberto distribuído sob os termos da [Licença Creative Commons Attribution \(CC BY\)](#). O uso, distribuição
 ou reprodução em outros fóruns é permitido, desde que
 o(s) autor(es) original(is) e o(s) detentor(es) dos direitos
 autorais sejam creditados e que a publicação original
 neste periódico seja citada, de acordo com as práticas
 acadêmicas aceitas. Não é permitido o uso, a distribuição ou a
 reprodução em desacordo com estes termos.

Transtorno de regressão da síndrome de Down , uma série de casos: caracterização clínica e abordagens terapêuticas

Sidney Bonne¹, Anton Iftimovici^{1,2}, Clotilde Mircher³, Martine Conte³, Cécile Louveau¹, Adrien Legrand¹, Charlotte Danset-Alexandre^{1,2}, Costanza Cannarsa⁴, Alexis Debril⁵, Angèle Consoli^{6,7}, Marie-Odile Krebs^{1,2}, Pierre Ellul^{5,8†} e Boris Chaumette^{1,2,9*}

¹Centro de Referência para Doenças Raras de Expressão Psiquiátrica, GHU Paris Psychiatry et.

Neurociências, Paris, França, ²Université Paris Cité, Instituto de Psiquiatria e Neurociências de Paris (IPNP), INSERM U1266, Paris, França, ³Instituto Jérôme Lejeune, Paris, França, 4EDRPsy, UMR 5229,

Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS), Paris, França, 5Departamento de Psiquiatria Infantil e Adolescente, Hospital Robert Debré Ap-Hp, Paris, França, 6Departamento de Psiquiatria Infantil e Adolescente, Hospital Pitié-Salpêtrière, Paris, França, 7Dimensional Approach of Child and Adolescent Psychotic Episodes, Faculté de Médecine, Sorbonne Université, Paris, França,

⁸Imunologia-Imunopatologia-Imunoterapia (I3), UMRS 959, INSERM, Paris, França, 9º Departamento de Psiquiatria, Universidade McGill, Montreal, QC, Canadá

A síndrome de Down (SD) é uma das doenças genéticas mais frequentes e representa a primeira causa de deficiência intelectual de origem genética. Embora a maioria dos pacientes com SD siga uma evolução harmoniosa, pode ocorrer uma regressão neurodesenvolvimental incomum, distinta daquela descrita no contexto dos transtornos do espectro autista, denominada transtorno de regressão da síndrome de Down (DRSD). Com base em quatro pacientes, dois homens e duas mulheres, com idades entre 20 e 24 anos, atendidos no Centro de Referência para Transtornos Psiquiátricos Raros do GHU Paris Psychiatry and Neurosciences [Pôle hospitalo-universitaire d'Évaluation Prévention et Innovation Thérapeutique (PEPIT)], descrevemos essa síndrome, discutimos suas etiologias e propomos estratégias terapêuticas.

A DRSD ocorre frequentemente no final da adolescência. Há um início súbito de distúrbios de linguagem, perda de autonomia e habilidades da vida diária, bem como sintomas comportamentais como depressão, psicose ou catatonia. Esses sintomas são inespecíficos e levam a uma sobreposição com outras categorias diagnósticas, complicando assim o diagnóstico. As etiologias da síndrome não são claramente identificadas, mas certas predisposições de pacientes com trissomia 21 sugeriram um mecanismo imunomediado subjacente. Abordagens terapêuticas sintomáticas (antidepressivos serotoninérgicos, antipsicóticos atípicos, benzodiazepínicos) não foram eficazes e geralmente associadas a baixa tolerância. Tratamentos etiológicos, incluindo anti-inflamatórios e corticosteroides, levaram à recuperação parcial ou boa nos quatro casos. O reconhecimento precoce dos sintomas regressivos e a rápida implementação de tratamentos adaptados são necessários para melhorar a qualidade de vida dos pacientes e suas famílias.

PALAVRAS-CHAVE

síndrome de down, trissomia 21, catatonia, inflamação, corticoides, personalizado medicamento

Introdução

A síndrome de Down (SD) tem uma incidência de 1 a cada 800 nascimentos em todo o mundo (Bull, 2020). Em 1959, Lejeune, Gauthier e Turpin descreveram a associação entre a SD e uma terceira cópia do cromossomo 21, relatando pela primeira vez em uma doença uma ligação entre genótipo e fenótipo (Lejeune et al., 1959).

O manejo de pacientes com SD melhorou significativamente, com aumento constante da expectativa de vida, chegando a mais de 25 anos (Antonarakis et al., 2020). As características morfológicas clássicas incluem dismorfia facial, achatamento occipital, microcefalia, prega palmar única, clinodactilia do 5º dedo, hiperfrouxidão ligamentar e cutânea e hipotonía muscular geral. Do ponto de vista do neurodesenvolvimento, o DST21 representa a principal causa de deficiência intelectual de origem genética e está frequentemente associado ao espectro autista e ao transtorno do déficit de atenção e hiperatividade, com alta variabilidade fenotípica interindividual e frequente coocorrência de outros transtornos psiquiátricos (psicóticos e de humor).

(Antonarakis et al., 2020). As complicações médicas incluem doenças cardiopulmonares, auditivas, oncológicas, musculoesqueléticas e, principalmente, autoimunes (Bull, 2020). Em particular, estima-se que as doenças relacionadas à tireoide representem 24% das crianças com SD e 50% dos adultos (Pierce et al., 2017).

Embora a maioria dos pacientes com SD siga uma evolução harmoniosa, pode ocorrer uma regressão comportamental na adolescência, diferenciando-a daquelas descritas anteriormente em transtornos do espectro autista. Ela ocorre por volta dos 20 anos de idade (18 anos para meninas e 21 anos para meninos), em comparação com cerca de 5 anos para pacientes com SD e TEA e 20 meses para pacientes autistas sem SD (Worley et al., 2015). Essa entidade, chamada transtorno de regressão da síndrome de down (DRSD), é cada vez mais relatada na literatura médica. Há uma predominância feminina no DRSD, sendo 64% do sexo feminino, em comparação com a predominância masculina no TEA associado ou não à SD (70–80%) (Castillo et al., 2008; Mircher et al., 2017). A regressão ocorre independentemente do nível de deficiência intelectual e não está correlacionada com o desempenho cognitivo dos pacientes (Mircher et al., 2017). É caracterizada pelo início agudo, na adolescência, de perda de habilidades sociais e comunicativas previamente adquiridas, perda de autonomia nas atividades da vida diária (vestir-se, ir ao banheiro, comer, continência) e interrupção das funções executivas (memória, atenção, velocidade de processamento) e habilidades motoras (aparecimento de movimentos anormais, estereotipias, perseveração, sintomas extrapiramidais, síndrome catatônica) (Rosso et al., 2020).

Embora a prevalência exata da DSRD seja desconhecida, mais de 40 casos foram descritos na literatura (Miles et al., 2019; Santoro et al., 2020), o que levou a um melhor reconhecimento dessa condição, que pode não ser especialmente rara. Um recente consenso internacional de especialistas estabeleceu uma nomenclatura, critérios de diagnóstico clínico e exames complementares de primeira linha (Santoro et al., 2022b).

DSRD agora é usado em vez de Transtorno Desintegrativo da Síndrome de Down (DSDD) e Regressão Inexplicada na Síndrome de Down (URDS). Os critérios diagnósticos foram classificados em 8 dimensões, das quais três tornam o diagnóstico possível e seis prováveis. Eles incluem: (1) estado mental alterado ou desregulação comportamental, (2) declínio cognitivo, (3) regressão do desenvolvimento com ou sem novas características autistas, (4) novos déficits neurológicos focais ao exame ou convulsões, (5) insônia ou perturbação do ritmo circadiano, (6) déficits de linguagem, (7) distúrbios do movimento (excluindo tiques) e (8) sintomas psiquiátricos.

O início dos sintomas deve ser súbito, em um período inferior a 12 semanas, em um indivíduo previamente saudável com SD, na ausência de causas alternativas (Santoro et al., 2022b). Alguns sintomas são observados com mais frequência do que outros.

(i) Aproximadamente 90% dos pacientes com DSRD apresentaram regressão da linguagem, com sintomas que variam de disfluência (38%) a mutismo (52%) (Mircher et al., 2017). Uma mudança na voz (às vezes sussurros quase inaudíveis) e uma desaceleração da fluência verbal são frequentemente observadas. (ii)

Síndromes psiquiátricas, como transtornos de humor, são relatadas em 42% dos casos (apatia, abulia, tristeza de humor), seguidas por retraimento social (34%) e transtornos de ansiedade (16%). Além disso, 14% dos sintomas psicóticos, incluindo delírios, alucinações, solilóquios e risos desmotivados, são encontrados em pacientes com DSRD. Transtornos comportamentais são frequentes, com comportamento agressivo ocorrendo em 42% dos pacientes (Mircher et al., 2017). (iii) Uma desaceleração

psicomotora acentuada, às vezes como parte de uma síndrome catatônica, é frequentemente descrita. O quadro clínico frequentemente inclui movimentos anormais de início súbito, como estereotipias, tiques e caretas, ou bruxismo diurno. Na literatura, a apresentação catatônica é predominante nesses pacientes no momento do diagnóstico de DSRD. A síndrome catatônica, como modo de manifestação da DSRD, pode afetar 37% dos pacientes (Mircher et al., 2017).

(iv) Distúrbios do sono são frequentes, incluindo inversões do ritmo nictemeral e insônia. Insônia de início súbito foi descrita em cerca de 40% dos casos de DSRD (Worley et al., 2015). Esse distúrbio do sono inaugural parece ser uma característica da DSRD, frequentemente relatada pelos pais.

Por fim, a anorexia nervosa é uma comorbidade que afeta cerca de 12% dos pacientes com DSRD (Rosso et al., 2020).

Em relação ao curso natural da DSRD, uma fase aguda de seis meses é seguida por uma fase crônica de duração variável, após a qual as habilidades previamente adquiridas podem não ser totalmente recuperadas. Assim, 58% das pessoas com DSRD apresentaram recuperação parcial ou total, 7% dos pacientes apresentaram piora adicional, enquanto 35% dos pacientes se estabilizaram. No entanto, em pacientes com DSRD estabilizada, a recuperação completa ao nível basal pré-mórbido parece ser incomum (Rosso et al., 2020).

Com base nesses critérios diagnósticos consensuais, relatamos aqui uma série de quatro situações clínicas de provável DSRD e descrevemos as medidas terapêuticas propostas. Enquanto os casos relatados anteriormente foram submetidos a terapia invasiva, incluindo eletroconvulsoterapia ou imunoglobulina intravenosa, propomos o uso de medicamentos menos agressivos, incluindo corticosteroides ou anti-inflamatórios não esteroides, com desfechos satisfatórios.

Métodos

Entre dezembro de 2021 e dezembro de 2022, incluímos quatro pacientes com SD que apresentavam critérios para DSRD e foram atendidos no centro de referência para doenças raras com expressão psiquiátrica (CRM, departamento PEPIT, GHU Paris Psiquiatria e Neurociências). O diagnóstico de DSRD foi realizado por dois psiquiatras especialistas (PE e BC), de acordo com o Consenso de Especialistas.

(Santoro et al., 2022b) e após exclusão razoável de causas alternativas de regressão, incluindo transtornos psiquiátricos primários.

Todos os pacientes foram encaminhados do Instituto Jérôme Lejeune, em Paris, onde eram acompanhados regularmente. O Instituto Jérôme Lejeune é um centro especializado em assistência médica e pesquisa para indivíduos com SD. Todos os pacientes e suas famílias consentiram a publicação desta série de casos. As apresentações clínicas, os principais exames complementares e os desafios terapêuticos dos quatro casos estão resumidos na [Tabela 1](#) abaixo.

Série de casos

Caso 1

Uma mulher de 20 anos com SD foi encaminhada ao nosso centro terciário devido a um início repentino de alucinações visuais e auditivas. Seu histórico médico anterior era normal. Ela fazia check-up médico anual para sua SD. Ela morava com a mãe e tinha uma escolaridade adaptada. Aos 20 anos, em menos de 24 horas, ela apresentou sintomas comportamentais graves: alucinações auditivas com solilóquio, acessos de raiva, riso desmotivado, olhar fixo e insônia. Houve regressão psicomotora, com perda de habilidades gráficas, perseverações (duplicação de letras no final das palavras), tiques, movimentos repetitivos e anormais dos olhos e da boca, bem como mutismo parcial. Durante as entrevistas, a fala da paciente era pobre e pouco detalhada, mas ela explicou ter visto dragões e ter dor nos ouvidos. Sua mãe também relatou perda de apetite com perda de peso, perda do controle esfíncteriano, diminuição drástica da autonomia em termos de habilidades da vida diária (vestir-se) e dificuldades de praxia, particularmente perda da capacidade de usar uma faca. Neste contexto, a família recorreu diversas vezes ao serviço de urgência, que a encaminhou para a consulta de psiquiatria ambulatorial associada ao seu local de residência.

Foi introduzido tratamento com risperidona 2 mg/dia. Apesar da melhora dos sintomas psicóticos, foi necessário reduzi-la para risperidona 1 mg/dia com adição de tropatepina 5 mg, devido à piora da regressão psicomotora e à ocorrência de discinesias linguais. A terapia permitiu rápida melhora sintomática, e a interrupção do tratamento foi proposta três meses depois. No entanto, logo após, o paciente apresentou episódio de diarreia e vômitos com prostração, seguido pelo reaparecimento de problemas comportamentais. O eletroencefalograma (EEG) mostrou padrão de fundo bem espacializado, com algumas irregularidades temporo-occipitais direitas agudas, possivelmente relacionadas a artefatos, e sem anormalidades epilépticas. A ressonância magnética (RM) cerebral também foi normal. Ao ser encaminhado ao nosso centro, foi considerada a hipótese diagnóstica de DRDS relacionada à Síndrome Neuropsiquiátrica de Início Agudo Pediátrico (PANS). Foi solicitada uma avaliação biológica, incluindo: hemograma, eletroforese de proteínas séricas, hormonologia da tireoide, FAN tireoidiano e ensaios de anticorpos antissolúveis. Apenas hipergamaglobulinemia foi encontrada em 16 g/L. Nesse contexto, e na hipótese de SPAN, foi iniciado tratamento com um anti-inflamatório não esteroidal - naproxeno 275 mg duas vezes ao dia (10 mg/kg). Este tratamento melhorou os problemas de linguagem e a lentidão psicomotora após 1 semana, mas as habilidades cognitivas iniciais ainda não foram completamente recuperadas. A interrupção do uso de naproxeno foi acompanhada a cada

tempo por uma recaída, levando ao uso prolongado. Após 1 ano do início do naproxeno, o paciente permanece estável.

Caso 2

Uma mulher de 24 anos com SD foi encaminhada ao nosso centro por crises de ansiedade, fala incoerente, problemas de deglutição sem hiporexia ou alteração geral. Havia também problemas de atenção, perda de entusiasmo e acentuado retardo psicomotor. Embora fosse autônoma na vida diária, tornou-se dependente de ajuda para se lavar e se vestir. Ocorreram episódios de encopreses. Suas dificuldades anteriores de fala e linguagem aumentaram, dificultando sua comunicação verbal e isolando-a de conversas com amigos. Ela foi muito afetada por isso e apresentou ideias de perseguição relacionadas à sua exclusão social. Seu histórico médico incluía doença de Graves descoberta aos 17 anos, que foi tratada com Neo-Mercazol sem tireoidectomia; o hipotireoidismo leve resultante foi tratado com levotiroxina. Ela também sofria de astigmatismo, miopia e um ceratocone tratado cirurgicamente aos 18 anos, bem como hiperuricemias. A sintomatologia psiquiátrica apareceu repentinamente aos 22 anos, sem evento desencadeante específico. A partir dos 23 anos, surgiram solilóquios e verborragias, em particular repetições de frases em voz sussurrada, referindo-se a eventos passados (por exemplo, uma discussão entre vizinhos, uma potencial agressão anterior). A família descreveu olhares fixos, retraimento social, perda adicional de autonomia, bem como distúrbios do sono. O cigarro já presente piorou e os transtornos obsessivo-compulsivos (TOCs) (rituais de lavar as mãos e o rosto e rituais de beber) aumentaram. Tiques motores (oculares, digitais) e verbais evocativos da síndrome de Gilles de la Tourette apareceram, bem como choro, primeiramente ocasionalmente e, em seguida, progressivamente todos os dias e à noite. Aos 24 anos, após consulta com psiquiatra, foi introduzido tratamento com ácido valproico, mas não teve efeito sobre os sintomas. A ressonância magnética e o eletroencefalograma foram normais.

Após o encaminhamento ao nosso centro, o exame biológico revelou anticorpos anti-tireoperoxidase (TPO) altamente positivos ($> 13.000 \text{ U/mL}$), antitireoglobulina e antirreceptor da tireoide, levando à suspeita de encefalopatia responsiva a esteroides associada à tireoidite autoimune (SREAT). Ela foi hospitalizada na clínica médica para bolus de corticosteroides intravenosos por 3 dias, seguidos por terapia com corticosteroides orais a 60 mg/dia por 1 mês antes da redução gradual. A função psicomotora melhorou com uma clara recuperação da autonomia, associada a uma diminuição nos níveis de anti-TPO. No entanto, a paciente estava mais agitada, levando à prescrição de antipsicóticos sintomáticos em baixas doses. Durante nossa última consulta, os pais descreveram sua filha como mais animada, tendo retomado certas brincadeiras e rotinas de interação com eles, e consideraram sua condição próxima à anterior à regressão. A terapia com corticosteroides está atualmente em 30 mg/dia e 13 vezes o anticorpo anti-TPO.

Caso 3

Um homem de 24 anos com diabetes tipo 21 foi encaminhado ao nosso centro por ansiedade e regressão psicomotora iniciada há 4 anos. Seu histórico médico era notável por doença de Hirschsprung, que exigiu cirurgia digestiva 3 dias após o nascimento devido a uma obstrução.

TABELA 1 Descrição dos quatro casos: idade, sexo, critérios clínicos e pontuação para DSRD de acordo com o consenso de especialistas, avaliação paraclínica, tratamentos (+: presença; -: ausência).

	Caso 1	Caso 2	Caso 3	Caso 4
Idade	20	24	24	22
Sexo	F	F	M	M
(1) Estado mental alterado ou desregulação comportamental	+ (desorientação, anorexia, riso inapropriado)	+ (hiporexia, confusão)	+ (desorientação)	+ (desorientação)
(2) Declínio cognitivo	+ (apatia)	+ (avoluição)	+ (comprometimento agudo da memória)	+ (apatia)
(3) Desenvolvimento regressão com ou sem novas características autistas	+ (perda de desenvolvimento anterior marcos adquiridos como desenho e escrita)	+ (incapacidade de realizar atividades de vida diária, isolamento social)	+ (perda de desenvolvimento anterior marcos adquiridos como enurese, incapacidade de realizar atividades diárias estereotipia motora viva)	+ (Perda de anteriormente desenvolvimento adquirido marcos como a escrita)
(4) Novo foco neurológico déficits no exame e/ou convulsão	-	-	-	-
(5) Insônia ou circadiano interrupção do ritmo	+ (insônia)	+ (insônia, acordar durante o noite)	+ (ciclos de sono irregulares em polissonografia)	+ (insônia)
(6) Déficits de linguagem	+ (mutismo parcial)	+ (fala sussurrada, verborragias) + (mutismo)		+ (gagueira grave)
(7) Distúrbio do movimento + (lentidão)		-	+ (catatonina)	+ (catatonina)
(8) Sintomas psiquiátricos + (alucinações)		+ (delírio persecutório)	+ (ansiedade e depressão)	+ (ansiedade)
Pontuação total	7 (provável DSRD)	6 (provável DSRD)	7 (provável DSRD)	6 (provável DSRD)
Duração antes do adequado tratamento	9 meses	22 meses	4 anos	6 anos
Rapidez de inicio	<24 horas	2 semanas	4 semanas	4 semanas
Avaliação neuropsicológica	Normal	Normal	Normal	Normal
EEG	Normal	Normal	Normal	Normal
Avaliação biológica para inflamação/auto-imunidade	Hipergamaglobulinemia Não há autoanticorpos (antinucleares, antitireoidiano) Nível normal de proteína C-reativa	Anticorpos da tireoperoxidase (>13.000 UI/ml) e anti-TRAK (30,6 UI/ml)	Anticorpos antitireoglobulina (193 UI/ml)	Anti-tireoglobulina anticorpos (9,6 UI/ml)
Anti-inflamatório tratamento	Boa resposta ao naproxeno 275 mg x 2/d	Boa resposta a 3 dias de IV corticóides seguidos de administração oral corticoterapia (prednisona 1 mg/kg/d) com diminuição progressiva durante 8 meses	Resposta parcial ao naproxeno 550 mg x 2/d	Nenhuma eficácia do naproxeno 275 mg x 2/d Resposta parcial à oral corticoterapia (prednisona 1 mg/kg/dia)
Outros tratamentos	Risperidona 1 mg/d teve efeitos adversos reações (agravamento do psicomotor regressão e discinesias linguais) e foi parado	Baixas doses de aripiprazol (1–2 mg/d) eram eficientes em gritar, mas aumento da apatia Desafio anterior com ácido valpróico não teve sucesso.	ISRS (fluoxetina, sertralina) foram inicialmente eficiente, mas depois resistência ocorre Lormetazepam 2 mg/d não é eficaz e não tolerado (sonolência)	Lorazepam (1–2 mg/d) e ISRS (fluoxetina, sertralina) parcialmente eficaz. Fluoxetina estava associado a HyperStudio

síndrome e hospitalizações regulares até os sete anos de idade.

Ele também foi submetido a uma amigdalectomia na infância, teve tireoidite com calcificações e síndrome da apneia obstrutiva do sono.

houve um atraso de linguagem e motor (ele andou aos 24 meses).

paciente frequentou um jardim de infância comum e depois seguiu um adaptado escolaridade, antes de integrar um lar de idosos. Até os vinte anos, o paciente era bastante autônomo, capaz de usar transporte público sozinho, e apesar de suas dificuldades de fala, não tinha compreensão dificuldades. Aos 21 anos, sem que nenhum acontecimento particular fosse relatado, ele desenvolveu progressivamente uma perda de orientação espacial, dificuldades em seus relacionamentos com seus pares e uma suscetibilidade importante.

Ele se queixava de mau humor e apresentava retraimento social, perda de autonomia no transporte público devido a ataques de pânico, e delírios persecutórios subliminares. Ele, portanto, exigiu ajuda permanente em suas jornadas. Os pais também relataram enurese secundária. Neste contexto, foi-lhe diagnosticada transtorno depressivo maior e passou por sessões de psicoterapia associado à fluoxetina, que inicialmente melhorou seu humor.

Aos 22 anos, seus familiares descreveram uma nova perda de autonomia e apatia, aparecimento de problemas de memória, solilóquios,

labilidade emocional e estereotipias motoras. A introdução de

a sertralina levou a uma melhora comportamental transitória (3 meses)

mas sem retorno à linha de base. A polissonografia encontrou uma

sono perturbado, com apneias e ciclos de sono irregulares. Contínuo

pressão positiva nas vias aéreas levou à melhora da astenia e

problemas de memória, mas ele ainda não era mais autônomo para

atividades da vida diária, como lavar-se e vestir-se. Na primeira

consulta no CRMR, a entrevista foi marcada pela apatia

e mutismo acinético. Não houve síndrome cerebelar, motor

estereotipias, tristeza evidente ou elementos psicóticos. Os pais

não relatou nenhuma perda de apetite. Por outro lado, o quadro clínico

a imagem era dominada por elementos catatônicos com manutenção

de atitudes, olhares fixos, caretas, negativismo, leve apreensão e

alguns sintomas extrapiramidais (rigidez, perda do movimento do braço).

A ressonância magnética cerebral e o eletroencefalograma (EEG) foram normais. O estudo biológico, feito

em busca de síndromes autoimunes e inflamatórias, encontrou

um nível elevado de anticorpos antitireoglobulina (193 UI/ml - três vezes acima do normal). Nesse contexto, introduzimos progressivamente lorazepam até 4 mg/dia, o que permitiu uma melhora transitória da lentidão e da distração. No entanto, como o lorazepam não foi bem tolerado, levando à fadiga, foi necessário um ajuste da dosagem para 2 mg/dia e, em seguida, para 1 mg/dia. O paciente permaneceu muito lento e mudo, com perseverações gráficas. Após o tratamento infrutífero com lorazepam, introduzimos AINEs (Naproxeno 550 mg x2/d). Essa estratégia melhorou suas habilidades de fala e escrita, bem como sua motricidade, mas apenas quando as ordens eram dadas sequencialmente.

Ele permaneceu congelado quando teve que se auto-motivar para agir.

Caso 4

Um homem de 22 anos com SD foi encaminhado ao nosso centro para uma regressão comportamental iniciada há 6 anos. Ele apresentava histórico de cardiopatia congênita com ultrassonografia de controle normal aos 10 anos, hipotireoidismo tratado com levotiroxina, ceratocone tratado com cross-linking aos 17 anos, catarata tratada com cirurgia e síndrome da apneia obstrutiva do sono tratada com pressão positiva contínua nas vias aéreas. Sua mãe e irmã tinham tireoidite autoimune. Ele fez sessões de psicomotricidade na infância e reeducação ortopédica para estrabismo convergente.

Ele pronunciou suas primeiras palavras com 1 ano, começou a terapia da fala aos dois anos e meio e tinha uma leve gagueira. Ele andou aos 36 meses. Seus pais descreveram uma criança que sempre foi muito calma, com dificuldade para expressar suas emoções e dor. Ele ajudava nas compras e tarefas domésticas, era autônomo para gestos da vida diária (toalete, vestir-se) e era bem orientado no tempo e no espaço. O paciente continuou sua escolaridade com apoio individual em um ambiente regular durante o jardim de infância e o ensino fundamental, depois em uma escola secundária adaptada. Desde a infância, ele era muito ritualizado, apresentava estereotipias motoras e dificuldades em interações sociais, especialmente para manter o olhar, o que sugeria transtorno do espectro autista. Um TOC de alinhamento, arrumação e lavagem também foi relatado. Solilóquios foram descritos, mas sem delírios ou verbigerações. Aos 16 anos, pessoas próximas a ele relataram uma regressão comportamental com lentidão psicomotora, passividade e pragmatismo. Ele podia permanecer parado em sua cama por horas. Solilóquios e estereotipias aumentaram, ecolalia, caretas e rigidez apareceram. A gagueira tornou-se mais pronunciada e dificultou a comunicação. Nenhum evento particular parecia ter ocorrido que pudesse explicar esse quadro clínico. Aos 19 anos, sua escrita foi interrompida. O paciente repassou repetidamente sua escrita de forma estereotipada até que se tornasse ilegível. Ele também tinha tiques de pigarro, potomania e distúrbios do sono com início tardio do sono, bruxismo e despertares noturnos para comer ou beber. Diante da suspeita de síndrome de poliurpolidipsia, uma ressonância magnética da hipófise foi realizada, mas retornou normal. Não foram observados agitação, comportamento auto ou heteroagressivo ou delírios. O paciente era cooperativo durante suas interações com sua família, mas sua lentidão psicomotora era muito pronunciada.

Às vezes, ocorriam reações desadaptativas, como gritos e vocalizações involuntárias. Recebemos o paciente pela primeira vez quando ele tinha 21 anos. O exame clínico revelou contato deficiente com evitação do olhar. Ele frequentemente olhava para o chão, sem fala espontânea, com latência significativa para responder a perguntas, pigarreando antes de falar e com uma gagueira intensa que impedia a fala.

inteligibilidade. Havia lentidão psicomotora global e sintomas catatônicos, com postura congelada, rigidez dos membros superiores e manutenção da postura sentada com a cabeça e o tórax inclinados para a frente. A pontuação na escala de Bush-Francis foi de 23/69.

A ressonância magnética do cérebro, o eletroencefalograma e os exames biológicos padrão foram normais. O tratamento com lorazepam 1 mg levou a uma leve melhoria da linguagem e da escrita. Dada a combinação de sintomas autísticos, ansiosos e catatônicos, o tratamento com fluoxetina 20 mg/dia foi iniciado e posteriormente aumentado para 30 mg/dia. Nos meses seguintes, observou-se uma melhoria dos sintomas, com uma fala mais rica e fluida, e respostas mais adaptadas às perguntas. O paciente mostrou-se mais envolvido na troca de experiências e ganhou autonomia. Seis meses depois, trocamos a fluoxetina 30 mg/dia por sertralina 50 mg/dia devido à hipersudorese, mas a sertralina foi menos eficaz. O atraso no início do sono foi tratado com melatonina de liberação prolongada.

Um exame biológico autoimune mostrou anticorpos antitireoglobulina e antirreceptor de TSH ligeiramente acima do normal. Um tratamento experimental com naproxeno não se mostrou eficaz. A corticoterapia oral levou a uma melhoria significativa, porém transitória, das dificuldades de fala, lentidão psicomotora e ansiedade social. Em nossa última consulta, o paciente se recuperou parcialmente, mas ainda apresentava lentidão e perseverança na linguagem oral e escrita.

Discussão

Apresentamos quatro vinhetas clínicas que ilustram que os sintomas apresentados por pacientes com DSRD eram múltiplos e inespecíficos. Todos os casos apresentaram alteração do estado mental, declínio cognitivo (especialmente apatia), regressão do desenvolvimento com perda de marcos previamente adquiridos, perturbação do ritmo circadiano e déficits de linguagem. Não encontramos déficits neurológicos focais nem convulsões, mas esses sintomas podem ter levado à orientação para um neurologista em vez de nossa unidade ambulatorial psiquiátrica. De fato, cada paciente relatou sintomas psiquiátricos que variavam de ansiedade a fenômenos psicóticos, embora não preenchessem todos os critérios para um transtorno psiquiátrico (nível subclínico de sintomas, apresentações flutuantes). Em todos os casos, a resposta aos medicamentos psicotrópicos foi geralmente ruim, com efeitos colaterais, sugerindo que a etiologia da DSRD deve ser identificada para implementar tratamentos específicos.

Embora não seja um diagnóstico etiológico, a catatonía parece ser uma síndrome frequentemente associada à regressão de pacientes com SD (Ghaziuddin et al., 2015). Portanto, pode ser uma causa relativamente comum, mas insuficientemente reconhecida, de declínio reversível em adolescentes com SD. Além disso, algumas hipóteses postulam que a SD pode ser um fator de risco para catatonía, independentemente da DSRD e em adição àqueles já conhecidos, como TEA, retardamento mental e esquizofrenia (Ghaziuddin et al., 2015; Miles et al., 2019).

De fato, a DSRD poderia atender aos critérios diagnósticos para catatonía não especificada sem outra especificação (NOS), de acordo com os critérios do DSM-5 (Associação Americana de Psiquiatria, 2013). Por outro lado, em nossa experiência clínica, parece que o diagnóstico de catatonía sem outra especificação em um paciente com SD favorece o diagnóstico de DSRD.

Todos os pacientes apresentaram exames autoimunes positivos, três com autoanticorpos direcionados à tireoide e um com hipergamaglobulinemia. Eles responderam, pelo menos parcial ou transitoriamente, aos tratamentos com corticosteroides e anti-inflamatórios.

A hipótese de etiologia autoimune ou inflamatória na

Alguns DSRD, portanto, parecem plausíveis. Duas entidades descritas anteriormente podem lançar luz sobre esse quadro clínico. Primeiro, a PANS apresenta semelhanças clínicas com DSRD, pois inclui o início súbito de TOC ou transtorno alimentar restritivo, associado a outros sinais, como movimentos anormais, regressão comportamental, transtorno de humor ou transtorno de ansiedade. Acredita-se que a etiologia da PANS seja uma resposta imune a infecções virais ou bacterianas, resultando na produção de anticorpos direcionados a estruturas cerebrais, o que pode ser responsável pela sintomatologia neuropsiquiátrica. Em segundo lugar, a SREAT é outra causa rara de declínio cognitivo que também pode se manifestar como catatonia associada a níveis elevados de anticorpos antitireoidianos e, portanto, pode ter uma apresentação semelhante à DSRD. Difere, no entanto, no fato de que convulsões, alucinações e ataxia são bastante comuns, mas não obrigatórias. É provável que seja necessária uma intervenção terapêutica, com anti-inflamatórios ou corticoides, desde os primeiros sinais, para prevenir o desenvolvimento da fase crônica do distúrbio e permitir uma recuperação ideal.

Em consonância com uma hipótese inflamatória ou autoimune, estudos de neuroimagem utilizando espectroscopia de ressonância magnética baseada em um biomarcador glial demonstraram um componente inflamatório glial mais elevado em portadores de SD do que em indivíduos controle (Hithersay et al., 2017). Muitos genes envolvidos na ativação microglial também estão localizados no cromossomo 21 e, portanto, superexpresso na trissomia (Forte et al., 2021). Da mesma forma, quatro dos seis receptores de interferon estão localizados no cromossomo 21, o que confere uma predisposição em pacientes com SD a reações inflamatórias crônicas e à ocorrência de patologias autoimunes. Pesquisas recentes revelaram a presença de autoanticorpos, como anticorpos antinucleares, anticorpos antimúsculo estriado, anticorpos anti-TPO e anticorpos antitransglutaminase tecidual, em níveis elevados em alguns indivíduos com DSRD (Cardinale et al., 2019; Hart et al., 2021). A SD geralmente está associada a níveis séricos elevados de citocinas pró-inflamatórias e ao aumento do consumo de proteínas do complemento. Doenças autoimunes e, em particular, a tireoidite de Hashimoto são comuns na SD (cerca de 60% dos casos) (Miles et al., 2019). Em pacientes com SD, a prevalência de anormalidades da tireoide, em particular hipotireoidismo e tireoidite de Hashimoto, é de 50%, uma taxa que aumenta com a idade (Bull, 2020). Curiosamente, pacientes com DSRD apresentaram soropositividade para anticorpos anti-TPO em uma taxa significativamente maior (91%) do que pacientes da mesma idade com SD sem regressão (23%), o que pode sugerir uma etiologia autoimune, como SREAT (Worley et al., 2015; Cardinale et al., 2019). Além disso, é possível que pacientes com SD tenham cérebros mais vulneráveis a autoanticorpos em comparação com a população em geral, explicando por que, no caso 4, o paciente teve consequências mais graves do que sua mãe e irmã, que também apresentam autoimunidade.

Esses resultados sugerem o envolvimento de um processo imunomediado em um subgrupo de DSRD. Estratégias terapêuticas previamente relatadas, em particular com imunoglobulinas intravenosas, demonstraram eficácia significativa na redução dos sintomas de DSRD e corroboram essa hipótese etiológica (Cardinale et al., 2019; Hart et al., 2021; Santoro et al., 2022a). Dada a resposta clínica, seu uso tem sido proposto em casos de regressão grave e rápida, mesmo na ausência de autoimunidade documentada (Hart et al., 2021).

Há várias limitações que precisam ser reconhecidas. Este estudo é uma série de casos com um número limitado de pacientes, retrospectivo e não cego. Devido a esse aspecto retrospectivo, não realizamos nenhuma avaliação neuropsicológica específica.

o que permitiria uma melhor caracterização do efeito do tratamento sobre cognição. Portanto, uma abordagem longitudinal prospectiva com medidas de resultados quantificáveis e padronizadas será necessária para confirmar nossas observações preliminares.

No geral, ao destacar quatro casos de DSRD, esperamos estender o painel de intervenções médicas para estratégias menos invasivas. Reduzir o tempo de espera até o tratamento adequado pode estar associado a uma melhor resposta a AINEs ou corticosteroides, diminuindo a necessidade de tratamentos mais agressivos. Portanto, a DSRD deve ser detectada precocemente para melhorar o desfecho longitudinal da DS. A conscientização sobre essa possível evolução em pacientes com SD, bem como a identificação futura de fatores desencadeantes (por exemplo, eventos estressantes, início de um distúrbio autoimune, infecção...) podem encurtar o uso de terapias apropriadas.

Declaração de disponibilidade de dados

As contribuições originais apresentadas neste estudo estão incluídas no artigo/material suplementar. Dúvidas adicionais podem ser direcionadas ao autor correspondente.

Declaração de ética

Não foi necessária revisão ética e aprovação para o estudo com participantes humanos, de acordo com a legislação local e os requisitos institucionais. Os pacientes/participantes forneceram seu consentimento informado por escrito para participar deste estudo. O consentimento informado por escrito foi obtido do(s) indivíduo(s) para a publicação de quaisquer imagens ou dados potencialmente identificáveis incluídos neste artigo.

Contribuições dos autores

SB, PE e BC contribuíram para o desenho do estudo. SB contribuiu para a coleta de dados. SB, AI, CM, MC, CL, AL, CD-A, CC, AD, AC, M-OK, PE e BC contribuíram para a análise e interpretação dos dados. SB, AI, PE e BC contribuíram para a redação do manuscrito. Todos os autores contribuíram para o artigo e aprovaram a versão submetida.

Financiamento

A Colúmbia Britânica recebeu uma doação da Fundação Bettencourt-Scheller.

Agradecimentos

Agradecemos aos pacientes e seus familiares pela confiança e por concordarem em participar desta pesquisa.

Conflito de interesses

Os autores declararam que a pesquisa foi conduzida na ausência de quaisquer relações comerciais ou financeiras que possam ser interpretadas como um potencial conflito de interesses.

Nota do editor

Todas as reivindicações expressas neste artigo são exclusivamente dos autores e não representam necessariamente aquelas de suas afiliadas.

organizações, ou da editora, dos editores e dos revisores. Qualquer produto que possa ser avaliado neste artigo, ou alegação feita por seu fabricante, não é garantido ou endossado pela editora.

Referências

- Associação Psiquiátrica Americana (2013). Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais: DSM-5, 5^a edição. Washington, DC: Associação Psiquiátrica Americana. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596
- Antonarakis, SE, Skotko, BG, Rafii, MS, Strydom, A., Pape, SE, Bianchi, DW, et al. (2020). Síndrome de Down. Nat. Rev. Cartilha 6:9. doi: 10.1038/s41572-019-0143-7
- Bull, MJ (2020). Síndrome de Down. N. Engl. J. Med. 382, 2344–2352. doi: 10.1056/NEJMra1706537
- Cardinale, KM, Bocharnikov, A., Hart, SJ, Baker, JA, Eckstein, C., Jasien, JM et al. (2019). Imunoterapia em pacientes selecionados com transtorno desintegrativo da síndrome de Down. Dev. Med. Child Neurol. 61, 847–851. doi: 10.1111/dmcn.14127
- Castillo, H., Patterson, B., Hickey, F., Kinsman, A., Howard, JM, Mitchell, T., e outros. (2008). Diferença de idade na regressão em crianças com autismo com e sem síndrome de Down. J. Dev. Behav. Pediatr. 29, 89–93. doi: 10.1097/DBP.0b013e318165c78d
- Fortea, J., Zaman, SH, Hartley, S., Rafii, MS, Head, E., e Carmona-Iragui, M. (2021). Doença de Alzheimer associada à síndrome de Down: uma forma genética de demência. Lancet Neurol. 20, 930–942. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00245-3
- Ghaziuddin, N., Miles, J. e Nassiri, A. (2015). Catatonía na síndrome de Down: uma causa tratável de regressão. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 11, 941–949. doi: 10.2147/NDT.S77307
- Hart, SJ, Worley, G., Krishnan, PS, e Van Mater, H. (2021). Relato de caso: melhora após imunoterapia em um indivíduo com transtorno desintegrativo da síndrome de Down soronegativo. Front. Neurol. 12:621637. doi: 10.3389/fneur.2021.621637
- Hithersay, R., Hamburg, S., Knight, B. e Strydom, A. (2017). Declínio cognitivo e demência na síndrome de Down. Curr. Opin. Psychiatry 30, 102–107. doi: 10.1097/YCO.0000000000000307
- Lejeune, J., Gautier, M. e Turpin, R. (1959). [Estudo de cromossomos somáticos de 9 crianças mongoloides]. Comptes Rendus Hebd Séances Acad. Ciéncia. 248, 1721–1722.
- Miles, JH, Takahashi, N., Muckerman, J., Nowell, KP e Ithman, M. (2019). Catatonía na síndrome de Down: abordagem sistemática para diagnóstico, tratamento e avaliação de resultados com base em uma série de casos de sete pacientes. Neuropsychiatr. Dis. Treat. 15, 2723–2741. doi: 10.2147/NDT.S210613
- Mircher, C., Cieuta-Walti, C., Marey, I., Rebillat, A.-S., Crete, L., Milenko, E. et al. (2017). Regressão aguda em jovens com síndrome de Down. Brain Sci. 7:57. doi: 10.3390/brainsci7060057
- Pierce, MJ, LaFranchi, SH e Pinter, JD (2017). Caracterização de anormalidades da tireoide em uma grande coorte de crianças com síndrome de Down. Horm. Res. Paediatr. 87, 170–178. doi: 10.1159/000457952
- Rosso, M., Fremion, E., Santoro, SL, Oreskovic, NM, Chitnis, T., Skotko, BG, et al. (2020). Síndrome de Down: uma síndrome de regressão clínica de importância crescente. Pediatrics 145:e20192939. doi: 10.1542/peds.2019-2939
- Santoro, JD, Patel, L., Kammerer, R., Filipink, RA, Gombolay, GY, Cardinale, KM, et al. (2022b). Avaliação e diagnóstico do transtorno de regressão da síndrome de Down: consenso internacional de especialistas. Front. Neurol. 13:940175. doi: 10.3389/fneur.2022.940175
- Santoro, JD, Partridge, R., Tanna, R., Pagarkar, D., Khoshnood, M., Rehmani, M., et al. (2022a). Evidências de neuroinflamação e responsividade à imunoterapia em indivíduos com transtorno de regressão da síndrome de Down. J. Neurodev. Disord. 14:35. doi: 10.1186/s11689-022-09446-w
- Santoro, SL, Cannon, S., Capone, G., Franklin, C., Hart, SJ, Hobensack, V., e outros. (2020). Regressão inexplicada na síndrome de Down: 35 casos de um banco de dados internacional sobre síndrome de Down. Genet. Med. 22, 767–776. doi: 10.1038/s41436-019-0706-8
- Worley, G., Crissman, BG, Cadogan, E., Milleson, C., Adkins, DW, e Krishnan, PS (2015). Transtorno desintegrativo da síndrome de Down: regressão autista de início recente, demência e insônia em crianças mais velhas e adolescentes com síndrome de Down. J. Child Neurol. 30, 1147–1152. doi: 10.1177/0883073814554654