

Regresión aguda en personas jóvenes con síndrome de Down

Clotilde Mircher, Cécile Cieuta-Walti, Isabelle Marey, Anne-Sophie Rebillat, Laura cretu, Aliane Milenko, Martine Conte, Franck Sturtz, Marie-Odile Rethore, Aimé Ravel

Los autores de este artículo son miembros del Instituto Jérôme Lejeune, París, Francia

Resumen

Los adolescentes y adultos jóvenes con síndrome de Down pueden presentar una regresión rápida con pérdida de independencia y de sus habilidades diarias. Se desconocen las causas de la regresión y el tratamiento es, en su mayor parte, sintomático. Hemos realizado un estudio retrospectivo de los casos de regresión: los pacientes nacieron entre 1959 y 2000, y fueron seguidos desde 1984 hasta ahora. Encontramos una historia de regresión en 30 pacientes con SD, de edades entre 11 y 30 años que apareció con independencia de su nivel cognitivo (discapacidad intelectual grave, moderada o ligera). Presentaron síntomas psiquiátricos (catatonía, depresión, ensoñaciones, estereotipias, etc.), pérdida parcial o total de independencia en actividades de la vida diaria (vestirse, asearse, comer, continencia de esfínteres), alteraciones del lenguaje (silencios, voz en susurro, etc.), y pérdida de habilidades académicas. Todos los pacientes experimentaron un serio estrés emocional antes de la regresión, que podría ser considerado como el disparador. Se apreció recuperación total o parcial en alrededor del 50%. En nuestra muestra, las mujeres se vieron afectadas con mayor frecuencia que los hombres (64%). Se discuten las hipótesis neurobiológicas, así como abordajes de prevención y tratamiento.

Abstract

Adolescents and young adults with Down syndrome (DS) can present a rapid regression with loss of independence and daily skills. Causes of regression are unknown and treatment is most of the time symptomatic. We did a retrospective cohort study of regression cases: patients were born between 1959 and 2000, and were followed from 1984 to now. We found 30 DS patients aged 11 to 30 years old with history of regression. Regression occurred regardless of the cognitive level (severe, moderate, or mild intellectual disability (ID)). Patients presented psychiatric symptoms (catatonia, depression, delusions, stereotypies, etc.), partial or total loss of independence in activities of daily living (dressing, toilet, meals, and continence), language impairment (silence, whispered voice, etc.), and loss of academic skills. All patients experienced severe emotional stress prior to regression, which may be considered the trigger. Partial or total recovery was observed for about 50% of them. In our cohort, girls were more frequently affected than boys (64%). Neurobiological hypotheses are discussed as well as preventative and therapeutic approaches.

1. Introducción

El síndrome de Down, causado por la trisomía del cromosoma 21, es la primera causa de discapacidad intelectual de origen genético (1/700 nacimientos) (Stoll et al., 1994) y es responsable de múltiples malformaciones congénitas y complicaciones médicas a lo largo de la vida de una persona. El médico que asiste a las personas con trisomía 21 se ve confrontado con dos retos. El primero es incrementar sus capacidades cognitivas mediante medidas apropiadas de apoyo y la búsqueda de un tratamiento específico. El segundo es tratar las complicaciones que pueden empeorar su discapacidad y que pueden aparecer a cualquier edad (síndrome de West, apnea del sueño, epilepsia, disfunción tiroidea, enfermedad de Alzheimer, etc.). Una

situación particularmente grave es la regresión aguda que aparece en adolescentes y jóvenes sanos.

En los últimos años, se ha descrito que algunos adolescentes y jóvenes adultos con síndrome de Down muestran un rápido deterioro cognitivo. Esta regresión se caracteriza por la pérdida de autonomía y de habilidades diarias, empeoramiento del lenguaje, y actividad psicomotora. El comienzo clínico pueden ser brusco o progresivo, y su evolución es muy variable. Se han descrito casos aislados en la literatura a partir de 2011 con diversos nombres (Jacobs et al., 2016): "trastorno desintegrador del síndrome de Down" (Worley et al., 2015), "regresión autista de inicio nuevo", "regresión, demencia e insomnio" (Worley et al., 2015), y "catatonía" (Ghaziuddin et al., 2015).

Se desconoce la etiología de la regresión. En algunos casos se han observado, previas a la regresión, situaciones de problemas médicos (apnea del sueño, enfermedad de Hashimoto, depresión) o acontecimientos estresantes en su vida (final de la educación secundaria, muerte de un pariente cercano).

El aumento de la atención por parte de la comunidad médica hacia esta regresión mejoraría el diagnóstico, la evaluación y el tratamiento. El objetivo de este artículo es compartir nuestra experiencia mediante la exposición de 30 casos de regresión en pacientes jóvenes con síndrome de Down. El Instituto Jerome Lejeune (IJL) sigue la evolución de uno de los más grandes grupos de personas con SD (6.000) de edades entre 0 y 75 años, con seguimientos de hasta 60 años. A partir de estos casos retrospectivos, es posible describir el síndrome de regresión que presenta una sintomatología común, su edad de inicio y su evolución.

2. Materiales y métodos

Todos los pacientes fueron seguidos de manera longitudinal en el IJL. Se encontraron 30 casos de regresión. Los criterios de inclusión fueron:

- que la edad estuviera entre los 11 y los 30 años
- que presentaran síntomas psiquiátricos y una regresión significativa en relación con su estado anterior relativa al lenguaje y/o habilidades de la vida diaria.

Los criterios de exclusión fueron:

- pacientes con ensoñaciones y depresión pero sin regresión
- pacientes con graves comorbilidades
- pacientes con apnea del sueño no tratada
- pacientes con discapacidad intelectual profunda (ausencia de lenguaje o independencia)

Ninguno de los pacientes tenía un diagnóstico de autismo anterior a su regresión. Habían nacido entre 1959 y 2000, y se les había seguido desde 1983 hasta ahora.

La evaluación clínica de sus comorbilidades, síntomas psiquiátricos, autonomía y lenguaje fue llevada a cabo por un médico del IJL. Los diagnósticos de las enfermedades asociadas fueron confirmados por los especialistas (cardiólogo, cirujano, endocrinólogo, hematólogo, oftalmólogo, etc.), y por pruebas complementarias cuando fueron necesarias.

En ausencia de una evaluación sistemática del CI, se valoró el nivel cognitivo por parte del médico a partir del nivel de su habla, la educación y el nivel de autonomía de la siguiente manera: discapacidad grave (autonomía parcial, bajo nivel de habla, carencia de habilidades académicas); discapacidad moderada (autonomía en las habilidades diarias, lenguaje elemental, habilidades de lectoescritura); discapacidad ligera (lenguaje y lectura fluidos, independencia fuera de casa).

Nuestros resultados son eminentemente descriptivos. La estadística fue calculada a partir del número de personas sobre las que se disponía de información (p. ej., no había algunas exploraciones en los pacientes de más edad, como el EEG, neuroimagen, anticuerpos antitiroideos, polisomnografía). El manejo de los datos fue autorizado por la legislación francesa sobre la protección de datos personales y la privacidad (CNIL, Commission Nationale de L'Informatique et des Libertés).

3. Resultados

3.1. Datos demográficos e historial médico (Tablas 1-3)

El sexo femenino representa el 64% de esta población. La edad en que aparece la regresión parece estar hacia los 20 años; la media fue de 18 años en las mujeres y 21 en los varones. En cuanto al número de años durante los cuales los pacientes habían sido seguidos, el 63% lo fueron durante más de 5 años, y casi el 50% durante 10 años o más.

Tabla 1. Demografía

Número de sujetos	30
<i>Sexo</i>	
Mujeres	20 (64%)
Varones	10 (36%)
<i>Nivel cognitivo</i>	
DI grave	7 (23%)
DI moderada	13 (43%)
DI leve	10 (33%)
<i>Edad de aparición de la regresión (años)</i>	
12-15	10
15-20	6
20-25	8
25-30	6
Media mujeres	18
Media varones	21
<i>Número de años de seguimiento</i>	
<2	2
2-5	9
5-10	5
>10	14

La tasa de reparto de malformaciones congénitas coincide con estudios previos (Stoll et al., 2015): la cardiopatía congénita fue el defecto congénito más frecuente, seguido por anomalías del tracto digestivo. El 30% de las cardiopatías congénitas exigieron cirugía pero ninguna mostró hipertensión pulmonar persistente.

Tabla 2. Historial médico

<i>Anomalías congénitas</i>	
Malformación cardíaca	10 (33%)
Sistema digestivo	1 (3%)
Pie deforme	1 (3%)
Atresia coanas	1 (3%)

Malformación hipocampo	1 (3%)
<i>Patología médica</i>	
Hipotiroidismo tratado	16 (53%)
Enfermedad de Graves	2 (6%)
Vitiligo, psoriasis	3 (10%)
Hepatitis B	1
Epilepsia	4 (13%)
Apnea del sueño tratada	2 (6%)
Escoliosis	6 (20%)
<i>Cirugía</i>	
Cardíaca	3 (30% de malformaciones)
Amígdalas	8 (27%)
Cataratas	2 (6%)
Colesteatoma	1 (3%)

El 30% de los individuos presentaba disfunción tiroidea en el momento de la regresión (en su mayoría hipotiroidismo subclínico, tratado), pero el 53% de todos los individuos habían tenido algún problema tiroideo en su vida.

Tabla 3. Estado de la función tiroidea en el momento de la regresión

<i>Estado tiroideo</i>		<i>Anticuerpo peroxidasa tiroidea (TPO)</i>
Desconocido	4	Desconocido
Hipotiroidismo tratado	8 (31%)	Negativo
Enfermedad de Grave	1	Positivo
Normal	17	

En cuanto a su historial quirúrgico, el 27% había tenido tonsilectomía, y el 2% cirugía de cataratas. En cuanto a la epilepsia, el 13% o sea 4 pacientes habían tenido alguna forma de epilepsia pero ninguno la mantenía en el momento de la regresión. El primero tuvo un ataque con caída a los 13 años y el EEG mostraba descargas parieto-temporales que fueron controladas con valproato sódico; su regresión apareció a los 20 años y entonces el EEG era normal. El segundo había tenido tres episodios tónico-clónicos entre los 7 y los 10 años, que fueron suprimidos con valproato sódico; la regresión apareció a los 17 y el EEG era normal en esa etapa. En cuanto al tercer paciente, la crisis epiléptica apareció 10 años después de la regresión; carecemos de datos EEG. El cuarto tuvo ataques tónico-clónicos a la edad de 45 años, más de 30 años después de que mostrara la regresión.

En cuanto al nivel cognitivo pre-mórbido, el 23% mostró una discapacidad intelectual grave, el 47% moderada, y el 30% ligera.

3.2. Presentación clínica y evolución

En los casos en que se dispuso de información (57% de los pacientes), el *inicio de la regresión* fue abrupto en el 30% y progresivo (pero inferior a los 6 meses) en el 70%. En uno de ellos, existía una historia de depresión aparecida tres años antes pero había sido resuelta.

El *acontecimiento inductor* (desencadenante) (tabla 4):

Tabla 4. Suceso desencadenante

Desconocido	3
Cambio de escuela, separarse de los padres	15 (50%)
Conciencia de su discapacidad, boda de algún hermano	7 (23%)
Acoso	5 (17%)
Enfermedad, muerte de familiar o amigo	4 (13%)
Sobreestimulación	3 (10%)
Infección viral	1
Ataque terrorista	1

Vimos que un suceso estresante en su vida podría haber iniciado la regresión en la mayoría de los pacientes. En el 51% coincidió con un cambio de escuela, fuera o no una institución especializada. Los propios pacientes contaron que se sentían dolorosamente conscientes de su discapacidad intelectual en el momento de la marcha o de la boda de un hermano. La enfermedad o la muerte de un pariente pareció el factor provocador en el 14%. Se comprobó hiperestimulación (es decir, exigencia/presión de los padres en la escuela o en el trabajo) en el 11% de los pacientes.

Presentación clínica (tabla 5):

Tabla 5. Presentación clínica

<i>Estado de ánimo</i>	
Depresión, tristeza	9 (30%)
Ansiedad, fobia, angustia	3 (10%)
Retraimiento social	6 (20%)
<i>Conducta</i>	
Apatía, enlentecimiento extremo, catatonia	11 (37%)
Autoagresión	6 (20%)
Heteroagresión	6 (20%)
<i>Síntomas psicóticos</i>	
Ensoñamientos	4 (13%)
Estereotipias	8 (27%)
Risas sin motivo	5 (17%)
Soliloquios	3 (10%)
<i>Autonomía</i>	
No hay regresión	4 (13%)
Regresión parcial (necesita ayuda para vestirse y en las comidas)	16 (53%)
Regresión total (con incontinencia urinaria y fecal)	10 (33%)
<i>Lenguaje</i>	
No hay regresión	2 (7%)
Regresión parcial	11 (37%)
Mutismo	17 (57%)
<i>Otros</i>	
Trastornos de sueño	3 (10%)
Pérdida de apetito, pica	3 (10%)

Trastornos psiquiátricos: los síntomas más frecuentes fueron trastornos del ánimo (30%); apatía, lentitud extrema o catatonia (37%); estereotipias (27%); ensoñación en 4 casos y

conducta auto o heteroagresiva en el 40%. Hubo trastornos del sueño en el 10% (insomnio al inicio de la noche, interrupciones de sueño), pérdida de apetito en 2 pacientes y pica en 1.

Autonomía: el 87% mostró un declive en su independencia para las actividades de la vida diaria, y en el 33% la pérdida de independencia fue total.

Lenguaje: se observó trastorno del lenguaje en 94%, mutismo en el 57%. El primer signo solía ser una voz muy débil o un susurro apenas audible.

Exploraciones complementarias: se dispuso de imágenes de resonancia magnética (MRI) en el 50% de los pacientes; el 73% los MRI fueron normales. Las anomalías halladas fueron atrofia cerebral o anomalías de hipocampo. En dos sujetos se apreció calcificación de los ganglios basales. El EEG en el momento de la regresión fue normal en el 100% de las personas en las que se practicó. La polisomnografía fue normal en el 71%, si bien sólo se realizó en el 23% de los pacientes. Se analizaron anticuerpos antitiroideos (TPO) simultáneamente en el 50 % de los pacientes y fueron positivos en sólo 3 (20%). Ninguno tenía diabetes mellitus ni enfermedad celíaca. Todos los pacientes analizados (80%) mostraron negatividad en anticuerpos celíacos (antiendomiso, transglutaminasa) tanto en el momento de la regresión (13%) como después (57%).

3.3. Evolución y tratamiento

En cuanto a la evolución (tabla 6), el 46% no se recuperó, e incluso algunos fueron empeorando.

Tabla 6. Evolución

Empeoramiento progresivo	3 (10%)
Estabilización sin recuperación	11 (37%)
Recuperación parcial (recuperada autonomía en un 60% pero no se recuperó lenguaje)	13 (43%)
Recuperación total	3 (10%)

Por otro lado, se observó recuperación en el 47%. Esta recuperación se limitó a las habilidades de la vida diaria, y el 60% no recuperó sus habilidades de lenguaje. Algunos de ellos habían sido descritos como niños muy comunicativos y habladores, y nunca hablaron de nuevo durante más de 10 años desde la regresión, aun cuando se hubieran recuperado del ánimo depresivo y y hubieran mejorado sus habilidades de la vida diaria. Por último, en el 10% de los casos, los padres relataron que habían alcanzado un estado similar al de antes de la regresión.

La mayoría de los pacientes recibió varios tipos de medicación, simultáneamente o de forma consecutiva. Los fármacos más frecuentemente utilizados fueron las benzodiazepinas (pero no a las dosis altas recomendadas para la catatonia), los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS: paroxetina, fluoxetina, escitalopram, sertralina), y los antipsicóticos (antiguamente haloperidol, propericiazina, amisulpirida; más recientemente risperidona, aripiprazol). Con menor frecuencia se utilizaron antiepilépticos como estabilizadores del ánimo. Una mujer necesitó 6 choques electroconvulsivos y se recuperó por completo. Es imposible evaluar la eficacia del tratamiento en este estudio, pero se consideró el aripiprazol, la risperidona y la paroxetina como los fármacos más frecuentemente eficaces para tratar, por lo menos, el retraimiento social y los síntomas psicóticos.

4. Discusión

Los puntos débiles de este estudio son obvios: se trata de un estudio retrospectivo llevado a cabo a lo largo de un prolongado periodo de tiempo, con tipos diversos de exploraciones y sin datos precisos sobre el tratamiento.

Sus puntos fuertes consisten el número de pacientes, la duración del seguimiento en algunos de ellos —más de 10 años en casi el 50%— y los datos clínicos sobre los síntomas y la evolución (la experiencia de los médicos y el hecho de que las consultas tuvieran lugar a lo largo de un tiempo prolongado permitió llevar a cabo un examen clínico cuidadoso).

En relación con los datos demográficos, las jóvenes y las mujeres representaron un 64% de la población de este estudio, algo muy poco frecuente en la población con síndrome de Down en donde la relación de sexo hombre/mujer es de 1,23 a 1 (Mutton et al., 1996).

El grado de discapacidad intelectual antes de la regresión fue valorada como ligera en el 30% de los individuos, lo que probablemente resulta superior a la población general con síndrome de Down, y habrá de ser confirmado en estudios prospectivos.

En cuanto a las comorbilidades, el trastorno tiroideo es frecuente en las personas con SD [ver revisión en Kariyawasam et al., 2014]. En la población de pacientes con síndrome de Down seguida en el Instituto Lejeune, el 24% entre 10 y 20 años de edad y el 33% entre 20 y 30 años fueron tratados por su hipotiroidismo (Rebillat et al., 2014), cifras similares a las de esta serie de pacientes con regresión. La incidencia de epilepsia tratada coincide también con la de otros estudios (Stafstrom et al., 1991; Robertson et al., 2015).

Los niños y los adolescentes con síndrome de Down muestran mayor incidencia de trastornos psiquiátricos y conductuales (18-38%) que los niños con desarrollo ordinario (Nicham et al., 2003). Muestran con mayor frecuencia conductas de expresión externa como son la tozudez, la oposición, la falta de atención, los problemas de lenguaje, la pobre concentración y las conductas que buscan que se les preste atención. Y a la inversa, los adolescentes y adultos muestran mayor un aumento importante en las conductas de expresión interna (timidez, escasa confianza, retraimiento social, y depresión).

Prasher et al. (2012) describieron que una minoría significativa de jóvenes adultos con síndrome de Down entre los 15 y 30 años presentan un trastorno específico regresivo que es "gradual pero grave", que se caracteriza por regresión cognitiva, regresión en el lenguaje, pérdida de habilidades adaptativas y sociales y cambios en la conducta". También en los últimos años se han descrito casos de regresión con catatonía (Ghaziuddin et al., 2015).

Algunos autores han interpretado este fenómeno en los adolescentes con síndrome de Down como una comorbilidad en forma de enfermedad depresiva regresiva (Capone et al., 2006; Stein et al., 2013) especialmente antes de la clasificación del DSM-5 que permite el diagnóstico de catatonía como un trastorno independiente. En nuestro estudio, hemos presentado rasgos clínicos de pacientes tal como fueron descritos en sus historiales médicos en el momento de la consulta. Sólo dos, de un total de 30 pacientes, fueron evaluados después de junio de 2015, cuando apareció la traducción francesa del DSM-5, y fueron diagnosticados con Catatonía No Especificada de otra manera (NOS). Para los pacientes con enlentecimiento o catatonía en la tabla 5, el diagnóstico de catatonía fue descrito como "rasgo catatónico" en el informe clínico. Probablemente, un importante porcentaje de los 28 pacientes, vistos en el Instituto Lejeune en los últimos 15 años, hubiesen sido diagnosticados ahora como pacientes con Catatonía NOS. El Instituto es una unidad de consultas exclusivamente externas. El tratamiento que presentaban los pacientes en la mayoría de los casos había sido iniciado previamente por su psiquiatra o médico de familia en su lugar de residencia.

Las personas con síndrome de Down o discapacidad intelectual no expresan su problema emocional por los canales habituales (Stein et al., 2013). En lugar de mostrar tristeza o

irritabilidad, muestran una presentación más compleja con pérdida de sus habilidades funcionales que incluyen el habla, la continencia de esfínteres, y el sueño (Cooper et al., 1994). El diagnóstico de depresión con presentación atípica es compatible con los síntomas psiquiátricos y el cuadro clínico observados en nuestros pacientes. Sin embargo, en los 30 pacientes aquí descritos, el 30% habían sido evaluados como discapacidad intelectual ligera, que mostraban una lectura fluida y habilidades de lenguaje antes de la depresión. Además, la evolución de nuestros pacientes difiere significativamente de una enfermedad depresiva reactiva, con escasa recuperación o empeoramiento de los síntomas en el 46% de los casos y plena recuperación en sólo el 10% de los pacientes, a pesar de haber utilizado diversos fármacos psicotrópicos. Más recientemente, Akahoshi et al. (2012) realizaron un estudio retrospectivo en 13 pacientes con síndrome de Down y una media de edad de 21,2 años al comienzo de la regresión. Observaron algunos cambios seniles en la MRI (cambios isquémicos en la sustancia blanca, atrofia en hipocampo, calcificación de ganglios basales) incluso en un paciente de 10 años, y una mayor incidencia de cataratas (3 pacientes). La mayoría de los pacientes de este estudio mejoraron parcialmente con dosis bajas de fármacos psicotrópicos. Concluyeron que estos trastornos neuropsiquiátricos agudos pueden guardar relación con cambios preseniles, pero diferían de los que se presentan en la enfermedad de Alzheimer típica que aparece en el síndrome de Down. Estas modificaciones patológicas iniciales del tipo de la enfermedad de Alzheimer (p. ej., pérdida neuronal, ovillos neurofibrilares, o placas amiloides) fueron descritas por Wisniewski et al. (1985) en pacientes con síndrome de Down de 35 años, seguidas de la aparición de demencia a la media de edad de 54,7 años. Pero estos casos de regresión aguda son formas distintas de la enfermedad de Alzheimer porque se inician tempranamente, y sus síntomas y evolución son diferentes. En nuestro estudio, los MRI cerebrales llevados a cabo en el 50% de los pacientes fueron normales en el 64% de los casos. En otros pacientes, encontramos anomalías inespecíficas; la hipotrofia cerebral y el menor volumen de hipocampo están descritos en niños jóvenes con síndrome de Down (Pinter et al., 2001; Pinter et al., 1985), así como la calcificación de los ganglios basales (Takashima y Becker, 1985).

Aunque la prevalencia de hipotiroidismo en el momento de la regresión es similar a la de la población general con síndrome de Down, vimos que el 53% de los pacientes tenía una historia de hipotiroidismo, superior a la esperada. La encefalopatía de Hashimoto es una causa rara de regresión cognitiva y catatonia (Armangue et al., 2012). No podemos eliminar como causa de la regresión un posible mecanismo de tipo inmunitario. Se analizaron los anticuerpos antitiroideos (TTO) en el 50% de los pacientes en el momento de la regresión, pero no aparecieron en el 80% de los casos, lo que no es compatible con el diagnóstico de encefalopatía de Hashimoto. En el informe de un caso de regresión en un varón con síndrome de Down de 19 años (Jacobs et al., 2016) se realizaron varios análisis inmunitarios (anticuerpos de Lyme, anticuerpos anti-estreptolisina O,TPO, antinucleares, y de receptores NMDA), no encontrándose anomalía alguna. En un estudio retrospectivo, Worley et al. (2015) describieron 11 niños y adolescentes con síndrome de Down con una regresión autista de nuevo inicio, demencia e insomnio. Hallaron una preponderancia en niñas (64%), como nosotros, y un mayor nivel de anticuerpos TPO: 10 de los 11 casos (91%), en comparación con sólo 5 de 21 (23%) en personas control con síndrome de Down de la misma edad ($p < 0,001$). Dos de sus pacientes recibieron terapéutica con esteroides, tal como se prescribe en la enfermedad de Hashimoto, pero no hubo mejoría. El significado de esta mayor tasa de trastornos inmunes en los pacientes de Worley así como la frecuencia de trastornos tiroideos en la serie de nuestros pacientes sigue sin aclararse. No obstante, no se puede descartar la contribución de trastornos autoinmunes como un factor en este cuadro de regresión.

Otra causa de regresión podría ser un proceso epiléptico subclínico. En nuestro estudio, cuando se realizaron, los EEGs fueron normales en todos los pacientes; pero habrá que realizar siempre un EEG de forma rutinaria en este tipo de situaciones.

Una limitación importante de nuestro estudio es la falta de resultados de polisomnografía en todos los pacientes. En los nuestros, sólo el 6% tenía diagnosticada una apnea obstructiva del sueño (AOS), pero es probable que estuviera subdiagnosticada en los más veteranos. Además, no incluimos en nuestro estudio a los pacientes con apneas de sueño no tratadas. Capone et al. (2013) informaron que de 25 pacientes con episodios de depresión mayor, había declive funcional en el 68%. Veinticuatro (86%) tenían OAS en comparación con el 44% de los controles sin depresión. No se indicaron los resultados del tratamiento de la OAS. En nuestro estudio, cuando se realizaron, la mayoría de los informes polisomnográficos fueron normales, pero no podemos excluir la posibilidad de que algunos de nuestros pacientes, en especial los más veteranos, tuvieran AOS.

Tamasaki et al. (2016) describieron a un paciente con síndrome de Down de 15 años con regresión aguda que se recuperó después de un tratamiento con donepezilo y fármacos ISRS. Formuló la hipótesis de que su regresión podría deberse a un proceso estrechamente relacionado con problemas en los sistemas cerebrales colinérgico y serotoninérgico. Los efectos de los ISRS sobre la regresión aguda de adultos jóvenes con síndrome de Down ha sido descrita también en algún otro caso [caso 2 del estudio de Akahoshi et al. (2012)]. Los neurotransmisores juegan un papel crítico en el desarrollo del cerebro y la regulación del estado de ánimo. Das et al. (2014) publicó una revisión sobre las anomalías de los neurotransmisores en el síndrome de Down y específicamente en el sistema serotoninérgico que se encuentra alterado; Coppus et al. (2007) observaron un descenso de los niveles de 5-hidroxitriptófano y aumento de los metabolitos de 5-HT en pacientes con síndrome de Down. Esta disfunción del sistema serotoninérgico podría terminar en una mayor vulnerabilidad a la depresión.

En nuestro estudio, en la mayoría de los casos vimos un factor precipitante que puede ser interpretado como un suceso estresor para los jóvenes. En el cerebro vulnerable de las personas con síndrome de Down, especialmente durante el período de la adolescencia, este estrés puede ocasionar un descenso dramático de neurotransmisores que puede contribuir a esta regresión aguda. Para nuestros pacientes, la fluoxetina pareció ser más eficaz que cualquier otro antidepressivo, pero se requieren estudios prospectivos para responder a esta cuestión.

Este estudio prospectivo necesitaría también realizar una sistemática exploración complementaria: EEG, imágenes cerebrales, polisomnografía, análisis de anticuerpos y evaluación psiquiátrica (sobre todo para confirmar si existen criterios de catatonía), junto con evaluación cognitiva. Alrededor del 50% de nuestros pacientes se recuperaron, al menos parcialmente, lo que significa una esperanza para ellos y sus familias. Pero varios pacientes jamás recuperaron su lenguaje oral, incluso con fármacos psicótropos, el adecuado apoyo psicoterapéutico y terapia de lenguaje. No está claro el motivo y se necesita una investigación específica sobre este urgente problema.

Por último, la prevención de la regresión aguda tendría que basarse en mejorar la capacidad de los pacientes para expresar sus sentimientos, sus miedos y esperanzas, y las habituales preguntas que surgen de forma aguda durante la adolescencia, aplicando la terapia del lenguaje y el necesario apoyo psicoterapéutico.

Bibliografía

- 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, 339–345.
- Armangué, T.; Petit-Pedrol, B.S.; Dalmau, J. Autoimmune Encephalitis in Children. *J. Child Neurol.* 2012, 11, 1460–1469.
- Capone, G.T.; Aidikoff, J.M.; Taylor, K.; Rykiel, N. Adolescents and young adults with Down syndrome presenting to a medical clinic with depression: Co-morbid obstructive sleep apnea. *Am. J. Med. Genet. A* 2013, 161A, 2188–2196.
- Capone, G.; Goyal, P.; Ares, W.; Lannigan, E. Neurobehavioral disorders in children, adolescents, and young adults with Down syndrome. *Am. J. Med. Genet. C* 2006, 142C, 158–172.
- Cooper, S.A.; Collacott, R.A. Clinical features and diagnostic criteria of depression in Down's syndrome. *Br. J. Psychiatry* 1994, 165, 399–403.
- Coppus, A.W.; Fekkes, D.; Verhoeven, W.M.A.; Tuinier, S.; Egger, J.I.M.; van Duijn, C.M. Plasma amino acids and neopterin in healthy persons with Down's syndrome. *J. Neural Trans.* 2007, 114, 1041–1045.
- Das, D.; Phillips, C.; Hsieh, W.; Sumanth, K.; Dang, V.; Salehi, A. Neurotransmitter-based strategies for the treatment of cognitive dysfunction in Down syndrome. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 2014, 54, 140–148.
- Ghaziuddin, N.; Nassiri, A.; Miles, J.H. Catatonia in Down syndrome; a treatable cause of regression. *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2015, 11, 941–949.
- Jacobs, J.; Schwartz, A.; McDougle, C.J.; Skotko, B.G. Rapid clinical deterioration in an individual with Down syndrome. *Am. J. Med. Genet. A* 2016, 170, 1899–1902.
- Kariyawasam, D.; Carre, A.; Luton, D.; Polak, M. Down syndrome and nonautoimmune hypothyroidisms in neonates and infants. *Horm. Res. Paediatr.* 2015, 83, 126–131.
- Mutton, D.; Alberman, E.; Hook, E.B. Cytogenetic and epidemiological findings in Down syndrome, England and Wales 1989 to 1993. National Down syndrome cytogenetic register and the association of clinical cytogeneticists. *J. Med. Genet.* 1996, 33, 387–394.
- Nicham, R.; Weitzdörfer, R.; Hauser, E.; Freidl, M.; Schubert, M.; Wurst, E.; Lubec, G.; Seidl, R. Spectrum of cognitive, behavioural and emotional problems in children and young adults with Down syndrome. *J. Neural Transm. Suppl.* 2003, 67, 173–191.
- Prasher, V. Disintegrative syndrome in young adult. *Irish J. Psychol. Med.* 2002, 19, 101–102.
- Rebillat, A.-S.; Mircher, C.; Ravel, A. Trisomie 21 et endocrinopathies. *Corresp. Métab. Horm. Diabète Nutr.* 2014, 18, 170–173.
- Robertson, J.; Hatton, C.; Emerson, E.; Baines, S. Prevalence of epilepsy among people with intellectual disabilities: A systematic review. *Seizure* 2015, 29, 46–62.
- Stafstrom, C.E.; Patxot, O.F.; Gilmore, H.E.; Wisniewski, K.E. Seizures in children with Down syndrome: Etiology, characteristics and outcome. *Dev. Med. Child Neurol.* 1991, 33, 191–200.
- Stein, D.S.; Munir, K.M.; Karweck, A.J.; Davidson, E.J.; Stein, M.T. Developmental regression, depression, and psychosocial stress in an adolescent with Down syndrome. *J. Dev. Behav. Pediatr.* 2013, 34, 216–218.
- Stoll, C.; Alembik, Y.; Dott, B.; Roth, M.P. Recent trends in the prevalence of Down syndrome in north-eastern France. *Ann. Genet.* 1994, 37, 179–183.
- Stoll, C.; Dott, B.; Alembik, Y.; Roth, M.-P. Associated congenital anomalies among cases with Down syndrome. *Eur. J. Med. Genet.* 2015, 58, 674–680.
- Takashima, S.; Becker, L.E. Basal ganglia calcification in Down's syndrome. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1985, 48, 61–64.
- Tamasaki, A.; Saito, Y.; Ueda, R.; Ohno, K.; Yokoyama, K.; Satake, T.; Sakuma, H.; Takahashi, Y.; Kondoh, T.; Maegaki, Y.; Kondoh, T.; Maegaki, Y. Effects of donepezil and serotonin reuptake inhibitor on acute regression during adolescence in Down syndrome. *Brain Dev.* 2016, 38, 113–117.

- Pinter, J.D.; Brown, W.E.; Eliez, S.; Schmitt, J.E.; Capone, G.T.; Reiss, A.L. Amygdala and hippocampal volumes in children with Down syndrome: A high-resolution MRI study. *Neurology* 2001, 56, 972–974.
- Pinter, J.D.; Eliez, S.; Schmitt, J.E.; Capone, G.T.; Reiss, A.L. Neuroanatomy of Down's syndrome: A high-resolution MRI study. *Am. J. Psychiatry* 2001, 158, 1659–1665.
- Wisniewski, K.E.; Wisniewski, H.M.; Wen, G.Y. Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome. *Ann. Neurol.* 1985, 17, 278–282.
- Worley, G.; Crissman, B.G.; Cadogan, E.; Milleson, C.; Adkins, D.W. Down syndrome disintegrative disorder: New-onset autistic regression, dementia, and insomnia in older children and adolescents with Down syndrome. *J. Child Neurol.* 2015, 30, 1147–1152.