

Onbegrepen regressie bij jongeren met Down Syndroom

Door:



*Brenda Castano,
co-assistent,
Emma Kinderziekenhuis
Amsterdam UMC.*



*Vanessa Olivier-Pijpers,
projectleider/adviseur Centrum
voor Consultatie en Expertise
(CCE).*



*Tonnie Coppus,
Arts VG Downpoli 18+ Elkerliek
ziekenhuis, senior onderzoeker
Radboud Universiteit Nijmegen,
afdeling Geneeskunde voor
mensen met een verstandelijke
beperking.*



*Agnies van Eeghen,
arts VG, Expertisecentrum
Genetische Syndromen
's Heeren Loo;
Emma Kinderziekenhuis
Amsterdam UMC.*

Samenvatting

Bij jongvolwassenen met het Down Syndroom kan een acute, ernstige achteruitgang van reeds ontwikkelde cognitieve, motorische en sociale vaardigheden optreden. Dit wordt in de literatuur vaak 'Down Syndrome Disintegrative Disorder (DSDD)' genoemd; met steeds vaker de voorkeur voor de term 'onbegrepen regressie'. Dit beeld heeft een ernstige, wisselende prognose met vaak weinig of slechts gedeeltelijk herstel. De oorzaak van dit beeld is nog onduidelijk; wel zijn effectieve behandelingen beschikbaar waaronder elektroconvulsieve therapie.

Aanleiding

Onbegrepen regressie bij jongvolwassenen met Down Syndroom heeft grote impact op de kwaliteit van bestaan van de cliënt en zijn naasten. Ervaringen van CCE en experts tonen aan dat er veel onduidelijkheid is over diagnostiek, behandeling en prognose. Dit leidt tot handelingsverlegenheid bij zorgverleners, zowel bij artsen VG als hun multidisciplinaire teams. Naar aanleiding van de vele complexe casuïstiek bij CCE, die mogelijk veroorzaakt wordt door dit beeld, heeft het CCE aangegeven dat er grote behoefte is aan vervolgonderzoek naar de diagnostische criteria, oorzaak en behandeling.

Introductie

Downsyndroom is de meest voorkomende genetische oorzaak van een verstandelijke beperking. Bij ouder wordende volwassenen met Down Syndroom kan vanaf de leeftijd van 40 jaar geleidelijke achteruitgang in functioneren optreden als gevolg van Alzheimer Dementie.¹ Echter, achteruitgang in functioneren kan ook bij jongvolwassenen met Down Syndroom voorkomen. Er wordt dan vaak (sub)acute en ernstige achteruitgang van reeds ontwikkelde taal-, sociale- en motorische vaardigheden gezien. Ook gaat het vaak gepaard met eetproblemen, depressieve symptomen, psychotische symptomen en slapeloosheid.^{2,3} In de literatuur wordt dit beeld met verschillende termen aangeduid, waaronder 'Down Syndrome Disintegrative Disorder (DSDD)'. Wij gebruiken hier, in overleg met experts, de term 'onbegrepen regressie'.

Met name het verlies van sociale vaardigheden leidt tot grote rouw, onmacht en wanhoop bij naasten. Juist omdat de sociale vaardigheden vaak een kracht van mensen met Down Syndroom zijn, waardoor relaties met naasten vaak zeer sterk, belangrijk en duurzaam zijn. Er is nog veel onbekendheid over dit beeld bij zorgverleners, zowel in de medisch specialistische als in de verstandelijk gehandicaptenzorg. Het gebrek aan bewustzijn en kennis kan leiden tot grote handelingsverlegenheid in de spreekkamer, en bij betrokken gedragsdeskundigen en ander disciplines.

Tevens worden vaak wisselende diagnostiek en interventies ingezet bij presentatie en gedurende het beloop. Dit kan resulteren in een 'diagnostic and treatment delay'.

In dit artikel worden de huidige inzichten beschreven over mogelijke oorzaken en behandelingen van onbegrepen regressie bij jongvolwassenen met Down Syndroom. Ons doel is om meer bewustzijn te creëren bij zorgverleners, om signalering te bevorderen, onder- en overdiagnostiek te voorkomen en adequate behandeling te bevorderen. Ook doen wij aanbevelingen voor systematische, multidisciplinaire evaluatie van dit beeld, opgesteld met behulp van de wetenschappelijke literatuur en in overleg met experts. Wij hopen dat dit uiteindelijk leidt tot betere kwaliteit van zorg en minder lange en frustrerende diagnostische en therapeutische trajecten.

Definitie onbegrepen regressie

In de literatuur worden wisselende criteria en/of definities van onbegrepen regressie beschreven, waarbij voornamelijk gebruik wordt gemaakt van patroonherkenning. De Regression Working Group binnen het Down Syndrome Medical Interest Group heeft diagnostische criteria geformuleerd (zie tabel 1). Deze zijn door Santoro en collega's getoetst bij 35 cliënten, waarbij hun cliënten voldeden aan deze criteria met een gemiddeld score van 15.4 van de 28 punten. Dit in tegenstelling tot de controlegroep, die gemiddeld 1.3 van 28 punten scoorden.⁴

Mogelijke oorzaken voor onbegrepen regressie

Bij aanwijzingen voor regressie bij Down Syndroom is aanvullend onderzoek geïndiceerd, vergelijkbaar met het

uitsluiten van somatische oorzaken van een gedragsverandering of dementie, zoals slaapstoornissen, schildklierproblemen, gastro-intestinale problemen of infecties. Het (sub)acute begin, de ernst, en beperkte effectiviteit van reguliere interventies doen een combinatie van biologische, psychiatrisch en sociale/contextuele oorzaken vermoeden (zie figuur 1). Hieronder worden enkele hypothesen beschreven.

Somatische oorzaken

Auto-immuun/ Endocrien

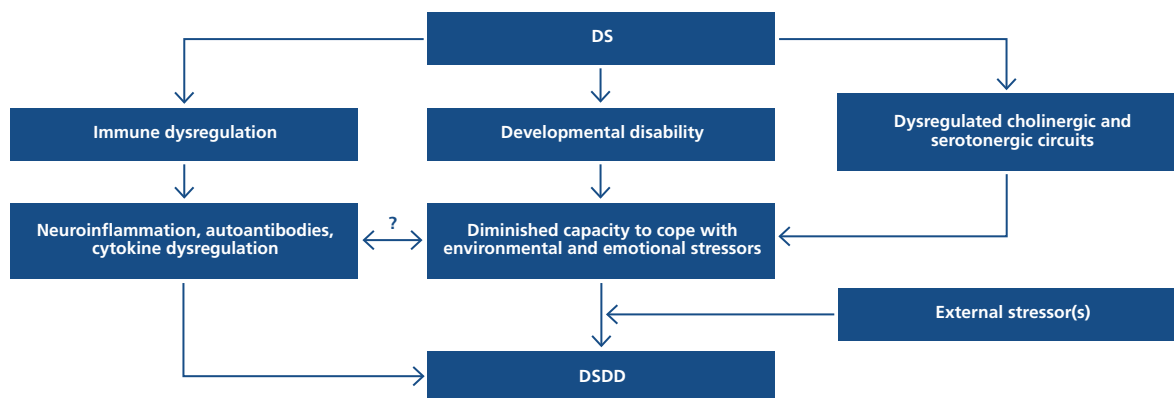
Er zijn aanwijzingen dat onbegrepen regressie auto-immuun gemedieerd zou kunnen zijn.

Dit bleek onder andere uit een klein onderzoek waarin cliënten met Down Syndroom en onbegrepen regressie, in vergelijking met een controlegroep, significant vaker seropositief waren voor anti-thyroperoxidase antilichamen (anti-TPO).⁵ Ander onderzoek laat een associatie van trisomie 21 zien met een geactiveerde interferonrespons, wat overeenkomt met de vier interferonreceptoren waarvan overexpressie is op chromosoom 21. Deze hogere waarden van pro-inflammatoire cytokines en een uitgesproken complementconsumptie worden ook gezien bij type 1 interferonpathieën en andere auto-inflammatoire aandoeningen. Dit leidde tot de veronderstelling dat Down Syndroom een beeld van een interferonopathie zou kunnen geven.⁶

De Witte et al. beschrijft dat bij auto-immuun encephalitis (AIE) psychiatrische symptomen op de voorgrond kunnen staan,⁷ lijkend op het klinisch beeld van onbegrepen regressie bij cliënten met Down Syndroom. Deze gelijkenis werd eerder ook opgemerkt door Rosso et al.³ De vereisten voor de diagnose AIE zijn in de afgelopen jaren steeds ruimer geworden, en recent werden criteria voor AIE voorgesteld waarbij het hebben van auto-antistoffen geen eis meer is.⁸

De gerapporteerde positieve effecten van immunotherapie (zie onder 'behandeling') op onbegrepen regressie, zelfs

Figuur 1. Risicofactoren in het ontwikkelen van onbegrepen regressie (Rosso et al, 2020)³.



Tabel 1. Definitie voor onbegrepen regressie zoals voorgesteld door 'The Regression Working Group' van de Down Syndrome Medical Interest Group (zie Santoro, 2020)⁴.

Core Feature – Adaptive Function:	Present	Absent
Functional ADLs: Loss of acquired skills; dependent (not just slower) with an onset of three months or greater	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Speech: Reduced, infrequent; whisper, monosyllabic, or mute, with an onset of three months or greater	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Social skills: Withdrawal, avoidance, isolation; time spent alone, with an onset of three months or greater	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Core Feature – Cognitive-Executive Function:		
Functional skills: Loss, confused, disorganized; unable to function at school/job, with an onset of three months or greater	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Declarative Memory: Forgetful and confused with regards to people, places and events, with an onset of three months or greater	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Procedural Memory: Less able to perform or performs with assistance needed, with regards to ADL routines or favorite activities, with an onset of three months or greater	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Learning memory: Diminished working memory; not processing or learning, with an onset of three months or greater	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Planning, organizing: Not goal directed, disorganized, with an onset of three months or greater	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Attention: Atypical, odd; gaze aversion, poor eye contact, or impaired ocular control, with an onset of three months or greater	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Core Feature – Motor control:		
Stereotyped movements: Tics, stereotypies, with an onset of three months or greater	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Extrapyramidal: Bradykinesia, freezing, cogwheel rigidity, tremor, with an onset of three months or greater	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Initiation-Motivation: Abulia, avolition, mutism, with an onset of three months or greater	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Catonia, with an onset of three months or greater	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Common Feature – Behavior:		
Internalizing: Apathy, withdrawal, mood, stereotype, SIB	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Externalizing: Hyperactivity, irritable, disruptive, agitated	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Common Feature – Mental Health:		
Mood, Emotion, Self-Regulation: Depression, Compulsions, Psychosis, PTSD, Anxiety, Panic, ASD/DSDD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sleep disturbance: Insomnia, circadian shift	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Appetite: Anorexia, weight loss	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Incontinence: Urine, feces	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Autonomic: Syncope, pallor, sweating	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sleep apnea, seizures: evidence on PSG, EEG	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Systemic illness: Pain, surgery	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Vision, Hearing: Acute loss or deterioration	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Other Inflammatory, Autoimmune condition	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Transition/Change causing emotional distress in past 1 year	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Trauma/loss/grief, causing emotional distress in past 1 year	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Illness/Hospitalization, causing emotional distress in past 1 year	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Puberty, causing emotional distress in past 1 year	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Total score (max 28): 0-3 unlikely Unexplained Regression, 4-8 possible Unexplained Regression, 9-15 probable Unexplained Regression, 16+ highly likely Unexplained Regression

bij afwezigheid van aanwijzingen voor auto-immuniteit, ondersteunen de veronderstelling dat auto-immuniteit niet meetbaar aanwezig hoeft te zijn voor het voorspellen van de reactie op immunotherapie en dat een klinische diagnose afdoende zou kunnen zijn.^{8,9}

Metabool/genetica

Regressie is een bekend klinisch verschijnsel van metabole aandoeningen. Omdat Down Syndroom een van de meest voorkomende genetische afwijkingen is, is het mogelijk dat een tweede metabole en/of genetische aandoening aanwezig is.³

Alzheimer Dementie

Alzheimer Dementie kent veel overeenkomsten met onbegrepen regressie, zoals het verlies van reeds ontwikkelde vaardigheden. Echter, er zijn duidelijke verschillen zoals het geleidelijk ontstaan en irreversibel beloop van Alzheimer Dementie, in tegenstelling tot het (sub)acute ontstaan en (gedeeltelijk) reversibel beloop van onbegrepen regressie. Daarnaast ontstaat Alzheimer Dementie bij cliënten met Down Syndroom vaak tussen de 40 en 60 jaar, terwijl onbegrepen regressie bij cliënten met Down Syndroom vaak al tussen de 10 en 35 jaar ontstaat.^{1,3,10}

Epilepsie

Er zijn momenteel geen duidelijke aanwijzingen in de literatuur dat epilepsie een verband zou hebben met onbegrepen regressie bij cliënten met Down Syndroom; echter bij consultatie van experts blijkt dat dit wel vaker als comorbiditeit wordt gezien.

Geestelijke gezondheidsfactoren

Symptomen van onbegrepen regressie bij cliënten met Down Syndroom worden vaak geduid als passend bij een psychose en/of een depressie met katatone kenmerken. Depressie bij cliënten met Down Syndroom kan zich uiten in overmatig huilen, somberheid en stemmingswisselingen. Echter kunnen ook mutisme, lethargie, verminderde eetlust, hallucinaties en slaapproblemen optreden bij een depressie in deze groep.¹¹ Het voorkomen van onbegrepen regressie in de transitieleeftijd, waarin ook bekend is dat stemmingsstoornissen ontstaan, ondersteunt de hypothese dat onbegrepen regressie mogelijk gerelateerd is aan, of een manifestatie is van, een psychiatrische stoornis. Psychosociale stress, life events en/of trauma zou tevens een trigger voor regressie kunnen zijn, gezien de levensfase en frequente rapportages van trauma/triggers voorafgaand aan het ontstaan van de regressie.^{4,12,13} Beschreven psychosociale triggers zijn onder andere uit huis gaan of verhuizing, trouwen van broers/zussen, overlijden van een dierbaar iemand en afronding van een schoolperiode.¹⁴ Echter, niet alle cliënten met Down Syndroom ontwikkelen dit beeld na een traumatische life-event en het is

onduidelijk waarom sommige cliënten een hoger risico hebben op het ontwikkelen van onbegrepen regressie na een psychosociale trigger dan anderen. Mogelijk zet een psychosociale trigger een (neuro-)biologisch proces in gang, wat zich uit in dit (sub)acute ernstige beeld. Of het hebben van een verminderde cognitieve reserve en copingsvaardigheden ertoe leidt dat cliënten met Down Syndroom of andere neuro-ontwikkelingsstoornissen kwetsbaarder zijn om onbegrepen regressie te ontwikkelen, is nog niet beschreven. Veranderingen in bejegening zouden tevens een belangrijke rol kunnen spelen in de genese en het beloop.

Een voorstel voor een systematische evaluatie

De ernst van dit beeld rechtvaardigt uitgebreid onderzoek om somatische oorzaken, geestelijke gezondheids- en sociale/contextuele factoren op te sporen en uit te sluiten. Daarom hebben wij met behulp van literatuur en in overleg met specialisten een voorstel voor diagnostiek opgesteld (Figuur 2). Echter gezien de belasting, verwachte beperkte opbrengst en kosten, raden wij aan dit aanvullende onderzoek in 2 stappen uit te voeren.

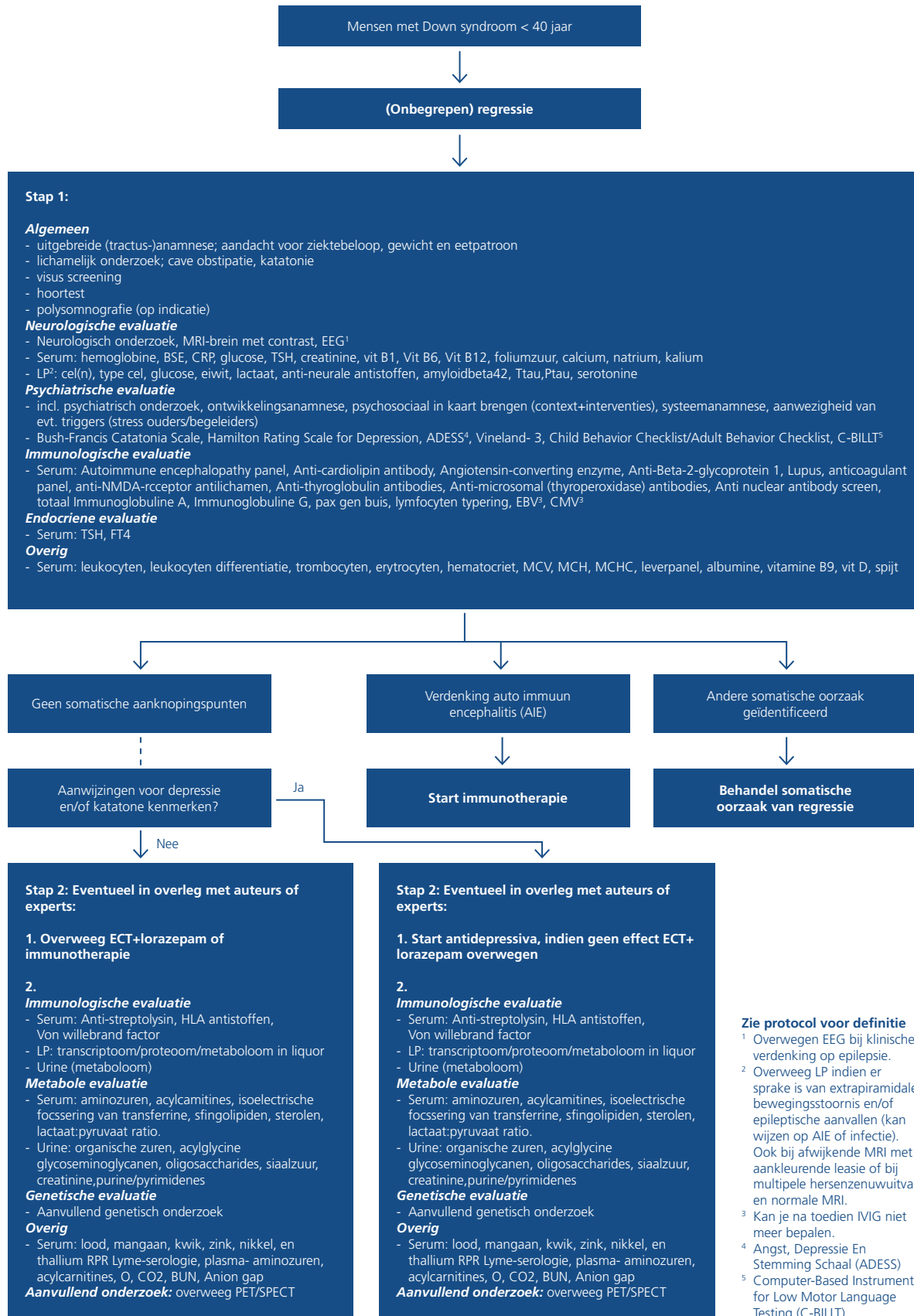
Mogelijke behandelingen van onbegrepen regressie

Behalve vragen omtrent de oorzaak, diagnostische criteria, en beloop, heerst ook een urgente vraag hoe dit beeld behandeld kan worden. Er is nu grote verscheidenheid aan gebruikte behandelingen, zowel op medisch gebied als gedragstherapeutische en begeleidingsinterventies. Afgezien van ECT en immunotherapie, worden in de wetenschappelijke literatuur veelal teleurstellende effecten gerapporteerd over antidepressiva, antipsychotica, glutamaat antagonist, anti-epileptica en stemmingsstabilisatoren.¹⁴ Vaak betreft het *case reports* of kleine cohorten waarbij antidepressiva of antipsychotica het meest zijn gebruikt. Walpert en haar collega's hebben deze informatie verzameld in een overzicht waarbij te zien is dat antidepressiva ongeveer net zo vaak een positief, als een negatief effect hadden op cliënten met onbegrepen regressie, en er ook cliënten zijn zonder effect. Antipsychotica hadden bij ongeveer 60% van de cliënten, met onduidelijke inclusiecriteria, een positief effect, en bijna even vaak een afwezig of negatief effect.¹⁴

Electroconvulsieve Therapie (ECT)

In verschillende studies en case reports wordt een goed effect beschreven van ECT, vaak in combinatie met lorazepam/andere benzodiazepinen.^{2,14} Vooral de motorische

Figuur 2. Voorstel voor diagnostiek bij onbegrepen regressie bij jongeren met Down Syndroom.



vaardigheden lijken hier positief op te reageren.¹⁴ Dit is ook de ervaring bij het Amsterdam UMC (zie casus beschrijving en foto's in figuur 3).

Figuur 3. Casus onbegrepen regressie.

Op het Amsterdam UMC zagen wij recent een 38-jarige patiënte met DS met verlies van sociale vaardigheden. Deze klachten ontstonden subacuut en verslechterde geleidelijk in een periode van 2 jaar. Pre-morbide woonde zij zelfstandig, was zij erg vrolijk en werkte zij in een winkel (dagbesteding). Na 3 maanden behandelen met ECT en lorazepam vertoonde zij volledig herstel. Zie hieronder foto's van vóór (a) en na behandeling (b).



a. Voor behandeling.



b. Na behandeling.

Immunotherapie

Evenals voor ECT, is ook een goede respons op immunotherapie beschreven, waarbij met name behandeling met intraveneuze immunoglobuline in combinatie met corticosteroiden een positief effect laat zien. Cardinale en collega's beschreven 4 cliënten behandeld met immunotherapie, met positief effect op katatonie en sociale vaardigheden.²

Psychosociale interventies

Er is geen literatuur beschikbaar waar het effect van psychosociale interventies worden beschreven.

Conclusie

Tot nu toe is de oorzaak en optimale behandeling van onbegrepen regressie bij jongvolwassenen nog grotendeels onbekend. Beschikbare studies zijn vaak monodisciplinair en in kleine, beperkt gedefinieerde cohorten met een *bias* naar specifieke orgaansystemen en inclusiecriteria. Meer bewustzijn en multidisciplinaire samenwerking (zowel op klinisch als op wetenschappelijk

gebied) is nodig tussen somatische en psychiatrische experts in ziekenhuizen met zorgprofessionals in de verstandelijk gehandicaptenzorg zoals artsen VG en gedragsdeskundigen om tot beter begrip en behandeling van dit beeld te komen.

Referenties

1. Wisniewski KE, Wisniewski HM, Wen GY. Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome. *Ann Neurol.* 1985;17(3):278-282. doi:10.1002/ana.410170310
2. Kathleen M Cardinale 1, Alexandra Bocharnikov 1, Sarah J Hart 1, Jane Ann Baker 1, Christopher Eckstein 2, Joan M Jasien 1, William Gallentine 1, Gordon Worley 1, Priya S Kishnani 1 HVM 1. Immunotherapy in selected patients with down syndrome disintegrative disorder. *Dev Med child Neurol.* 2019;61(7):847-851.
3. Mattia Rosso 1, Ellen Fremion 2, Stephanie L Santoro 3 4, Nicolas M Oreskovic 5, Tanuja Chitnis 1, Brian G Skotko 5 4 JDS 6 7. Down Syndrome Disintegrative Disorder: A Clinical Regression Syndrome of Increasing Importance. *Am Acad Pediatr.* 2020;145(6).
4. Santoro SL, Cannon S, Capone G, et al. Unexplained regression in Down syndrome: 35 cases from an international Down syndrome database. *Genet Med.* 2020;22(4):767-776. doi:10.1038/s41436-019-0706-8
5. Worley G, Crissman BG, Cadogan E, Milleson C, Adkins DW, Kishnani PS. Down syndrome disintegrative disorder: New-onset autistic regression, dementia, and insomnia in older children and adolescents with down syndrome. *J Child Neurol.* 2015;30(9):1147-1152. doi:10.1177/10883073814554654
6. Sullivan KD, Evans D, Pandey A, et al. Trisomy 21 causes changes in the circulating proteome indicative of chronic autoinflammation. *Sci Rep.* 2017;7(1). doi:10.1038/s41598-017-13858-3
7. Voor Psychiatrie | Jaargang 57 T, Juni |. Auto-immune encefalitis in de psychiatrische praktijk. Published online 2015.
8. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol.* 2016;15(4):391-404. doi:10.1016/S1474-4422(15)00401-9
9. Pavone P, Gagliano A, Hart SJ, Worley G, Kishnani PS, Mater H Van. Case Report: Improvement Following Immunotherapy in an Individual With Seronegative Down Syndrome Disintegrative Disorder. *Front Neurol | www.frontiersin.org.* 2021;1:621637. doi:10.3389/fneur.2021.621637
10. Hartley D, Blumenthal T, Carrillo M, et al. Down syndrome and Alzheimer's disease: Common pathways, common goals. *Alzheimer's Dement.* 2015;11(6):700-709. doi:10.1016/j.jalz.2014.10.007
11. Myers BA, Pueschel SM. Major depression in a small group of adults with down syndrome. *Res Dev Disabil.* 1995;16(4):285-299. doi:10.1016/0891-4222(95)00015-F
12. Mircher C, Cieuta-Walti C, Marey I, et al. Acute regression in young people with down syndrome. *Brain Sci.* 2017;7(6). doi:10.3390/brainsci7060057
13. Stein DS, Munir KM, Karweck AJ, Davidson EJ, Stein MT. Developmental regression, depression, and psychosocial stress in an adolescent with down syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 2017;38(2):S26-S28. doi:10.1097/DBP0b013e31828b2b42
14. Walpert M, Zaman S, Holland A. A systematic review of unexplained early regression in adolescents and adults with down syndrome. *Brain Sci.* 2021;11(9). doi:10.3390/brainsci11091197