



## ARTÍCULO DE REVISIÓN

### Inmunodeficiencias y síndrome de Down

### Immunodeficiencies and Down syndrome

Maria Beatriz Iglesias Rojas<sup>1</sup>, Lourdes María Moreno Placencia<sup>2</sup>, Dalila del Valle Calzadilla<sup>3</sup>, Dalily Valdivia Felipe<sup>4</sup>, Laisi Sainz Padrón<sup>5</sup>.

<sup>1</sup> Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Máster en Asesoramiento Genético. Instructora. Centro Provincial de Genética de Pinar del Río. [mbeatriz@princesa.pri.sld.cu](mailto:mbeatriz@princesa.pri.sld.cu)

<sup>2</sup> Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Máster en Asesoramiento Genético. Instructora. Centro Provincial de Genética de Pinar del Río. [lourdesm@princesa.pri.sld.cu](mailto:lourdesm@princesa.pri.sld.cu)

<sup>3</sup> Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Centro Provincial de Genética de Sancti Spiritus. [mbeatriz@princesa.pri.sld.cu](mailto:mbeatriz@princesa.pri.sld.cu)

<sup>4</sup> Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Centro Provincial de Genética de Sancti Spiritus. [mbeatriz@princesa.pri.sld.cu](mailto:mbeatriz@princesa.pri.sld.cu)

<sup>5</sup> Licenciada en Gestión de la Información. Centro Provincial de Genética de Pinar del Río. [twins2302@princesa.pri.sld.cu](mailto:twins2302@princesa.pri.sld.cu)

**Recibido:** 4 de noviembre de 2015.

**Aprobado:** 26 de enero de 2016.

### RESUMEN

**Introducción:** las inmunodeficiencias son estados patológicos caracterizados por un defecto parcial o total en uno o varios de los componentes del sistema inmune. Estas patologías son el resultado de inmunodeficiencias primarias o secundarias. Las personas con síndrome de Down son propensas a presentar un número elevado de infecciones, con mayor frecuencia en las vías respiratorias superiores, siendo estas a menudo graves y prolongadas, atribuidas en gran medida a los defectos del sistema inmunitario, entre las más frecuentes: ligera o moderada linfopenia de los linfocitos T y B, alteración en la proliferación de células T inducida por mitógenos, reducción en las respuestas de anticuerpos específicos a la inmunización, defectos en la quimiotaxis de neutrófilos. Otras afecciones se deben a inmunodeficiencias secundarias (factores metabólicos o ambientales).

**Objetivo:** describir las inmunodeficiencias más frecuentes asociadas al síndrome de Down y pertrechar a los especialistas con una importante herramienta para el tratamiento y seguimiento de estos pacientes.

**Material y método:** el presente trabajo se realizó mediante la búsqueda bibliográfica en bases de datos médicas.

**Resultado:** el síndrome de Down es la alteración genética que se caracteriza por la presencia de un cromosoma 21 adicional (trisomía) relacionado con: anomalías cromosómicas de los padres capaces de inducir una no-disyunción meiótica, la exposición precigótica materna, radiaciones ionizantes y la edad materna avanzada entre otras. Innumerables han sido los artículos sobre SD, pero pocos los que han abordado la relación entre inmunodeficiencias y manifestaciones clínicas en la enfermedad.

**Conclusiones:** conocer los factores inmunológicos, no inmunológicos y genéticos implicados en la patogenia de las enfermedades infecciosas puede reducir la susceptibilidad a las infecciones en estas personas.

**DeCS:** Sistema inmunológico; síndrome de Down; susceptibilidad a enfermedades.

---

## ABSTRACT

**Introduction:** immunodeficiencies are pathological states characterized by a partial or total defect in one or more components of the immune system. These diseases result from primary or secondary immunodeficiencies. People with Down Syndrome are prone to a high number of infections, most often in the upper airways, being often severe and prolonged, largely attributed to defects of the immune system, among the most frequent: mild to moderate lymphopenia of T and B lymphocytes, impaired T cell proliferation induced by mitogens, reduction in specific responses by antibodies to immunization, defects in neutrophil chemotaxis. Other conditions are due to secondary immunodeficiencies (metabolic or environmental factors).

**Objective:** to describe the most frequent immunodeficiencies associated with Down syndrome to provide specialists with an important tool for the treatment and monitoring of these patients.

**Material and methods:** this study was conducted by literature search in medical databases.

**Result:** The syndrome is a genetic disorder characterized by the presence of an extra chromosome 21 (trisomy 21) associated with: chromosomal abnormalities of parents capable of inducing meiotic nondisjunction, prezygotic maternal exposure to ionizing radiation and advanced maternal age among others. There have been countless articles about SD, but few have addressed the relationship between immunodeficiency and clinical manifestations of the disorder.

**Conclusions:** knowledge of immunological, not immunological and genetic factors implicated in the pathogenesis of infectious diseases can reduce susceptibility to infection in these people.

**DeCS:** Immune system; Down syndrome; disease susceptibility.

---

## INTRODUCCIÓN

Las inmunodeficiencias pueden resultar de un trastorno intrínseco del sistema, llamado Síndrome de Inmunodeficiencia Primaria (SIP), o aparecer como consecuencia de algún proceso patológico a otro nivel que secundariamente afecta la respuesta inmune: Síndrome de Inmunodeficiencia Secundaria (SIS).<sup>1,2</sup>

Los SIP son entidades poco frecuentes. Su incidencia se encuentra entre 1:300 ó 1:700 para la más frecuente, el déficit selectivo de inmunoglobulina A, hasta 1:500.000 como es el caso de la inmunodeficiencia severa combinada. Según el defecto presente se encuentran trastornos predominantemente humorales (defectos de anticuerpos/inmunoglobulinas), defectos combinados (celulares/humorales), defectos de la fagocitosis y defectos del sistema complemento. En todos ellos hay una alteración en la capacidad de reconocimiento de lo extraño, disfuncionalidad en el reconocimiento de lo propio, y por consiguiente en la tolerancia inmunológica, y aumento en la propensión a desarrollar neoplasias del tejido hematoimune.<sup>2</sup>

Los SIS son resultado de procesos diversos. En los países en vías de desarrollo los SIS son más frecuentes debido a la alta prevalencia de desnutrición proteico-calórica y de defectos carenciales de vitaminas u oligoelementos, recordando siempre que son trastornos multicarenciales, y finalmente a condiciones como el hacinamiento, lactancia de corta duración o ausente y vacunación incompleta. Como causa de los SIS se encuentran los trastornos inflamatorios, particularmente crónicos, tales como los originados por infecciones (micobacterias y retrovirus linfotrópicos); cáncer, enfermedades autoinmunes, prematuridad, pérdida de proteínas

(síndrome nefrótico y quemaduras severas), alteraciones cromosómicas (SD), enfermedades de curso crónico (diabetes, hepatopatías, nefropatías, neumopatías), agentes inmunosupresores (glucocorticoides y cistostáticos), y radiación. Se ha estimado que del grueso de pacientes que llegan para estudio de síndrome de inmunodeficiencia, el 50% resultan estar normales, 30% tienen síndromes alérgicos, 10% tienen un trastorno serio, pero no inmunológico, y sólo un 10% tienen como tal inmunodeficiencia ya sea primaria o secundaria.<sup>1,2</sup>

Las inmunodeficiencias primarias son producidas por un defecto intrínseco del sistema inmune. Este concepto ha cambiado conforme ha transcurrido el tiempo, al inicio se refería básicamente a los pacientes con infecciones recurrentes. En la actualidad se incluyen padecimientos en los que el defecto o deficiencia inmunológica favorece, además, las infecciones, procesos autoinmunitarios, síndrome hemofagocítico y cáncer.<sup>2</sup>

El SD se asocia a alteraciones de las inmunodeficiencias primarias, como susceptibilidad a infecciones, autoinmunidad y riesgo de malignidad. Sin embargo, no se considera una inmunodeficiencia primaria, más bien una deficiencia sindrómica, por la relevancia del retraso neurológico característico.<sup>3</sup>

Las personas con SD pueden tener una alta frecuencia de infecciones, por lo general de las vías respiratorias superiores, que se caracterizan por aumento en la gravedad y prolongación en la duración de la enfermedad, que se suele atribuir en parte a los defectos de su sistema inmunitario. Las anomalías de este sistema comprenden: ligera a moderada linfopenia de los linfocitos T y B, alteración en la proliferación de células T inducida por mitógeno, reducción en las respuestas de anticuerpos específicos a la inmunización, defectos en la quimiotaxis de neutrófilos.<sup>3</sup>

La inmunodeficiencia secundaria se debe a factores metabólicos o ambientales, aunque hay otros factores no inmunológicos, como las anomalías de las estructuras anatómicas y el reflujo gastroesofágico, que pueden influir también en el aumento de las infecciones de las vías respiratorias.<sup>3,4</sup>

El conocimiento de los factores inmunológicos y no inmunológicos implicados en la patogenia de las enfermedades infecciosas puede reducir la susceptibilidad a las infecciones de las personas con SD.<sup>4</sup>

---

## DESARROLLO

El SD es la alteración genética que se caracteriza por la presencia de un cromosoma 21 adicional (trisomía). John Langdon Down en 1866, reportó por primera vez esta alteración, es la anomalía cromosómica más frecuente entre los nacidos vivos.<sup>5</sup>

Se ha relacionado al SD con factores de riesgo tan variados como agentes genéticos, físicos, químicos, inmunológicos, infecciosos y sociales, pero solamente tres se consideran en la actualidad como probables agentes etiológicos de la trisomía 21. Ellos son anomalías cromosómicas de los padres capaces de inducir una no-disyunción meiótica secundaria, la exposición precigótica materna a radiaciones ionizantes y la edad materna avanzada. Las dos primeras, si bien son importantes, son responsables en la práctica, de una minoría de casos de SD, mientras que se ha demostrado que existe una estrecha relación entre esta afección y la edad materna. Un tercio de los niños afectados con trisomía 21 nacen de madres de 40 años o más.<sup>5</sup>

El SD es considerado el síndrome genético más común asociado a defectos inmunes, es la causa genética más común de discapacidad intelectual, y va asociada a una alta incidencia de anomalías congénitas cardíacas y gastrointestinales. Estas anomalías se presentan con mayor frecuencia en las personas con SD que en el resto de la población, así como fenómenos de tipo autoinmune como el hipotiroidismo, la enfermedad celíaca y ciertas anomalías hematológicas (leucemia linfoblástica aguda y el trastorno mieloproliferativo transitorio).<sup>6,7</sup>

Las infecciones de las vías respiratorias, en particular la otitis media, es uno de los problemas que más afectan a los niños con SD. Esta mayor susceptibilidad a las infecciones ha sido asociada durante más de 30 años a ciertos parámetros anómalos del sistema, hasta el punto de que el SD es el síndrome genético

identificado que más frecuentemente se asocia a defectos de tipo inmunitario. Diversos problemas médicos y anatómicos concurrentes, que frecuentemente aparecen en el SD, aumentan la susceptibilidad a las infecciones y pueden también afectar a las respuestas de carácter inmune.<sup>8,9</sup>

Inmunodeficiencias y su infección y patógeno más común.

Déficit de linfocitos T	Infección respiratoria severa, infección por herpes/varicela, Pneumocystis jirovecii, candidiasis, micobacterias.
Déficit de linfocitos B	Sepsis, meningitis, otitis media aguda recurrente, infecciones sinopulmonares recurrentes, Streptococo pneumoniae, Haemophilus influenzae, Pseudomona aureoginosa, Giardia lamblia.
Desorden del fagocito	Abscesos cutáneos, bacilos gran negativos, Staphilococcus aureus.
Desorden del complemento	Neisseria meningitidis, Streptococo pneumoniae, Haemophilus influenzae.

### Infecciones de las vías respiratorias

Los niños con SD padecen infecciones respiratorias más frecuentes que los demás niños. La prevalencia de infecciones de las vías respiratorias bajas en los niños con SD era del 8%, entre ellas la neumonía, lo que contrastaba con la de los demás niños, que ingresaban más frecuentemente por otras causas: asma, administración de quimioterapia, fracturas, gastroenteritis, bronquiolitis y adeno-amigdalectomía.<sup>9</sup>

El SD por sí mismo es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de bronquiolitis debida a infección por virus sincitial respiratorio (VRS). Se demostró que no sólo había una mayor incidencia de hospitalización por infección de vías respiratorias bajas debida a VRS en los niños con SD, sino que el curso de la infección era más grave que en los demás niños. Se sabe que el VRS es la causa más importante y más grave de infecciones de las vías respiratorias bajas en todos los niños, y que los prematuros tienen un mayor riesgo de desarrollarlas.<sup>10-12</sup>

La evolución de las infecciones respiratorias en niños con SD suele prolongarse y mostrar mayor gravedad en comparación con los demás niños, apreciándose una mayor incidencia de lesión pulmonar aguda secundaria a la neumonía.<sup>11</sup>

Los niños con SD tienen un aumento de riesgo de progresión hacia el síndrome de distrés respiratorio agudo, aunque con mortalidad baja, y apoyan la hipótesis de que los mecanismos de regulación de la inflamación sean anormales, como por ejemplo el desequilibrio entre elementos antioxidantes y estrés oxidativo lo que induciría a la apoptosis del tejido pulmonar.<sup>11, 14</sup>

### Enfermedad periodontal

Los individuos con SD presentan una gran prevalencia de enfermedad periodontal comparados con pacientes sanos de la misma edad y con grupos de individuos que presentan otras discapacidades mentales. Se han detectado signos de pérdida ósea en un alto porcentaje de niños con SD, así como sangrado gingival, cálculo y bolsas periodontales profundas. La severa destrucción periodontal no se puede explicar solamente por una pobre higiene bucal, ya que múltiples estudios han demostrado que no existe relación estadísticamente significativa entre la extensión de placa y cálculo y la severidad de la gingivitis.<sup>14,15</sup>

Mientras las características del estatus de salud del periodonto no eran muy diferentes entre los dos grupos, la extensión y severidad de la gingivitis y la extensión de la periodontitis eran más altas en el grupo de pacientes con Down que en el grupo de pacientes sanos.

La enfermedad periodontal en pacientes con Down no es exclusiva de una mala higiene bucal, la prevalencia de la enfermedad periodontal se debe tanto al factor inmunológico propio del Down como a factores ambientales.<sup>15</sup>

Se ha demostrado un importante cambio en la respuesta inmune del huésped, donde están alterados varios factores como la quimiotaxis, la fagocitosis, la respuesta oxidativa y una actividad anormal bactericida de los leucocitos polimorfonucleares; asimismo, se ha propuesto una función deficiente y baja cantidad de las células T, los niveles de prostaglandinas E2 se encontraban aumentados en los pacientes con Down, existe además una distribución alterada de IgG en la saliva de estos pacientes, cantidades elevadas de moléculas derivadas de neutrófilos (MMP-8, NGAL) en el fluido crevicular gingival, lo que se traduce en una

inapropiada regulación de enzimas, relacionadas con el Down.<sup>15</sup>

La alta frecuencia de enfermedad periodontal en el SD podría explicarse en parte por una deficiencia de IgA en la saliva. En un estudio de adultos jóvenes y mayores con SD se apreció en la saliva una reducción drástica tanto en la concentración total de IgA como en la IgA específica frente a los agentes patógenos más frecuentes, en comparación con un grupo control.<sup>14</sup>

Otros factores que influyen en la enfermedad periodontal son: un tejido periodontal débil, microrizosis, una relación corona-raíz desfavorable y una pobre función masticatoria. Otros factores locales que influyen en la enfermedad periodontal son la macroglosia, la maloclusión y el bruxismo que estos pacientes trisómicos presentan.<sup>14, 15</sup>

#### *Respuesta alérgica*

Los niños con SD pueden presentar síntomas de rinitis crónica y enfermedad reactiva de las vías respiratorias, lo que sugiere hipersensibilidad a los alérgenos que se inhalan.

Un estudio en el que se comparó la positividad al test de hipersensibilidad del pinchazo en la piel entre niños Down sintomáticos y controles de la misma edad encontró que el 18% de los casos tenía al menos un alérgeno positivo en la prueba de la piel, en contraste con el 54% del grupo control, concluyendo que la sensibilización al alérgeno no contribuye de manera importante a los problemas respiratorios en los niños con SD.<sup>16,17</sup>

#### *Defectos inmune, inmunidad adaptativa*

Se ha descrito y postulado la existencia de alteraciones en los parámetros inmunológicos para explicar el aumento de la gravedad de las infecciones que se aprecian en los niños con Down. La mayoría de estas infecciones afecta a las vías respiratorias, lo que sugiere la presencia de anomalías en la inmunidad humoral. Sin embargo, se han descrito diferencias en varios compartimientos de la respuesta inmune.<sup>17-21</sup>

Defectos inmunitarios en el síndrome de Down
▪ Reducción leve a moderada de células T.
▪ Reducción leve a moderada de células B.
▪ Falta de la normal expansión linfocitaria en la infancia.
▪ El tamaño del timo es más pequeño que en controles de la misma edad.
▪ Reducción de la quimiotaxis de neutrófilos.
▪ Respuesta subóptima de anticuerpos a las vacunas inmunitarias.
▪ Reducción de inmunoglobulina A en saliva.

Se demostró que la reducción de los valores de los diferentes subtipos de linfocitos alcanzaba su mayor significación durante la niñez, mejorando posteriormente con la edad. Los subtipos de células T y B están disminuidos por debajo del 10º percentil de las cifras normales en casi el 90% de los niños con SD, y por debajo del 5º en el 60%. No se apreció la expansión de células T que normalmente aparece en la infancia. Se ha descrito que tienen un timo más pequeño que los demás niños, estando disminuido el porcentaje de células T que muestran el receptor de células T (TCR)-?? así como el de células T "naive", originando de este modo una linfopenia entre ligera y moderada.<sup>19,20</sup>

Los niños con SD tienen también una disminución de los círculos de corte del receptor de células T (TREC), que son subproductos ADN de la recombinación de TCR que refleja la producción de nuevas células T en el timo. La mayoría de estos estudios quedan restringidos a pacientes con SD que han presentado infecciones recurrentes, por lo que puede que no representen la población general de SD; no obstante, algunas investigaciones informaron sobre los subtipos de linfocitos en 95 niños con SD que visitaron su centro para el seguimiento de su función tiroidea, y el 77% tenían frecuentes infecciones respiratorias. En este grupo, 57 (60%) tenían edades entre 5 y 16 años y sólo 3 tenían más de 16.

El número y el porcentaje de células T "naive" estaban disminuidos aproximadamente en la mitad con respecto a la población normal, en todas las edades, aunque no alcanzaron los niveles de inmunodeficiencia grave. Por ejemplo, la media de células T-CD4 en niños de 5-10 años fue de 280 células/¼? (44% de células CD4) en los niños con SD y 730 células/¼? (72% de células CD4) en los niños sin SD. No se apreció la asociación entre las

cifras bajas de células T y la presencia de infecciones recurrentes. El porcentaje y la cifra de células T memoria no fueron significativamente diferentes respecto a los de la población control, un argumento que los autores del estudio utilizaron para postular la presencia de un defecto inmune intrínseco que convierte a estas células en incapaces para controlar las infecciones. En el mismo grupo con SD, los investigadores compararon varias etapas de maduración de las células B en sangre periférica con las de niños normales, y hallaron una disminución en el número de células B en todas las etapas, especialmente las células B "naive". No se apreció una relación estadísticamente significativa entre las cifras bajas de células B y las condiciones clínicas.<sup>20,21</sup>

En el SD la respuesta proliferativa de los linfocitos a la fitohemaglutinina es significativamente baja. No se aprecian en todos los individuos con SD anomalías en los niveles de inmunoglobulina IgG. Aunque algunos niños presentan niveles de Ig G por debajo de lo normal para su edad, en especial la IgG2, la mayoría muestra niveles normales.<sup>1,21,22</sup>

#### *Reducción en las respuestas de anticuerpos a la inmunización*

Las respuestas de anticuerpos específicos de los niños con SD a diversas inmunizaciones son defectuosas, aunque la mayoría desarrollan títulos de Ig G protectores.<sup>8,10,11</sup>

Estudios recientes mostraron que los títulos de IgG específicos frente al neoantígeno bacteriófago phi174 en niños con SD eran inferiores al valor normal. Otros estudios mostraron que había reducción en los títulos de anticuerpos a la vacuna oral de la polio en nueve personas con Down, en comparación con un grupo control, aunque se alcanzó significación estadística solo para el poliovirus tipo 1 y no para los 2 y 3. La difusión viral entérica fue similar en los dos grupos, con grandes variaciones interindividuales en ambos. Se han descrito hallazgos similares para otras vacunas como la pertussis acelular, antígeno influenza, hepatitis B, hepatitis y vacunas antineumocócicas en adultos y niños con SD. En los niños Down se inducen respuestas de anticuerpos específicos aunque los títulos alcanzados pueden ser inferiores a los del resto de la población, lo cual es

congruente con el aumento de la frecuencia de las infecciones de las vías respiratorias.<sup>1,20,23</sup>

#### *Defectos en la inmunidad innata.<sup>2, 22</sup>*

El sistema inmune se clasifica en dos categorías:

La inmunidad innata, primera línea de defensa aun sin previo contacto con un agente, media una respuesta inespecífica y no dependiente de estímulos o infecciones. Reconoce patrones moleculares que comparten muchos microorganismos pero que no están presentes en el ser humano, por medio de receptores de reconocimiento distribuidos en todo el organismo (Tolllike receptors). Incluye el sistema fagocítico, el sistema de complemento y las barreras epiteliales naturales.

El sistema inmune adaptativo o específico, representado por los linfocitos T y B, es capaz de reconocer estructuras específicas de patógenos, para aprender y proliferar también específicamente, e incluso llegar a distinguir millones de antígenos diferentes en forma simultánea. Se expresa después del sistema inmune innato.

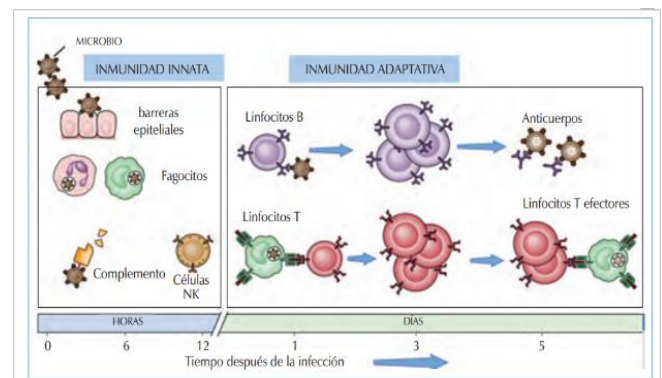


Figura 1: Categoría del sistema inmune. (Tomada de Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and molecular immunology. Elsevier Oxford; 2005).

Los primeros estudios sobre la función inmune en las personas con SD a finales de los 1970 no hallaron diferencias en la inmunidad humoral y celular, pero sí en la quimiotaxis de neutrófilos. No eran tan constantes, en cambio, los resultados sobre otras funciones de los neutrófilos como la fagocitosis o las respuestas oxidativas. Se hicieron estudios sobre la integrina 2-2 (CD18) en las células sanguíneas del SD cuando se localizó el gen codificador de esta proteína en el cromosoma 21. Los estudios iniciales sobre la expresión de CD18 en las personas con Down utilizando células

linfoblastoides describieron un aumento en la expresión de superficie celular y de agregación celular; sin embargo, otros estudios mostraron que este aumento de expresión no aparecía en células no transformadas. Estudiaron de forma completa las funciones de células polimorfonucleares aisladas y observaron la expresión de integrina de superficie, la fagocitosis y las respuestas oxidativas en comparables a las de los controles. Hallaron una reducción significativa en la actividad quimiotáctica.<sup>19</sup>

Las respuestas oxidativas normales contradicen la hipótesis de que la sobreexpresión del gen superóxido dismutasa (SOD1) sea responsable de las primeras observaciones sobre una fagocitosis deficiente y muerte de *Candida sp.* por parte de los neutrófilos en el SD.<sup>22</sup>

Estudios en los que se utilizó sólo CD56 como marcador de superficie para células naturales asesinas (NK) sugirieron que había un aumento de estas células en la sangre periférica de personas con SD. Otros estudios han demostrado que las cifras absolutas de células NK estaban bajas en realidad, y se atribuyó esta discrepancia a la diferencia en el tipo de marcadores utilizados. Se ha sugerido también que los trastornos en la secreción de las citocinas interleucina IL-2, IL-7 e IL-10, y la deficiencia en proteínas fijadoras de mannano contribuyen a que exista un aumento de susceptibilidad a las infecciones.<sup>19,23</sup>

#### *Inmunodeficiencia primaria y secundaria*

Los niños Down presentan un defecto intrínseco en el sistema inmune por los bajos niveles de células T y B "naive", que se traduce en aumento de la frecuencia de infecciones. No está bien definido el mecanismo genético que determina los defectos inmunológicos en este síndrome. No se ha comprobado que la sobreexpresión de SOD1 e ITGB2, dos genes presentes en el cromosoma 21 y de importancia para las funciones de los neutrófilos, altere la respuesta inmune de manera sustancial. Se postula que otros genes del cromosoma 21 puedan alterar indirectamente las respuestas inmunes innatas y adquiridas. Por ejemplo, el regulador de la calcineurina (RCAN1) es un factor de transcripción que inhibe la transducción de la señal mediada por el factor nuclear de células T activadas (NFAT), y se ha demostrado que reduce las respuestas inflamatorias en ratones

estabilizando un inhibidor del factor nuclear NF- $\kappa$ B.<sup>22</sup>

Dos posibles causas de inmunodeficiencia secundaria son: el envejecimiento acelerado y la deficiencia de cinc. Debido a la senescencia asociada a los problemas neurológicos en el SD, como la aparición prematura de enfermedad de Alzheimer, se ha sugerido que habría un proceso similar de envejecimiento en el sistema inmune, incluidos los mecanismos de aumento de la apoptosis, que podría ser responsable de la linfopenia y la disfunción inmune. Se ha propuesto también que el déficit en los niveles plasmáticos de cinc que se observa en algunas personas con SD y la necesidad de cinc para la actividad de la SOD1, podría ser otro mecanismo que contribuyera a la anomalía inmunitaria. Se ha descrito que la deficiencia de cinc podría ser sólo pasajera, y que los niveles plasmáticos de cinc descienden a lo largo del tiempo a partir de los 5 años de edad. Sin embargo, estudios aislados que examinaron los niveles de cinc y el estado inmune, así como ensayos clínicos en los que se administró cinc de forma complementaria no demostraron una mejoría clínica consistente.<sup>2,19,22</sup>

#### *Factores no inmunológicos que aumentan el riesgo de infecciones*

A pesar de las múltiples anomalías inmunológicas que hemos resumido anteriormente, está todavía sin aclarar si éstas son las principales determinantes de que aumente el riesgo de infecciones en los niños con Down. Esta susceptibilidad a las infecciones se ve probablemente aumentada por otros factores de comorbilidad que debilitan las barreras mucosas; por ejemplo, la anatomía anormal de las vías aéreas y del oído, la macroglosia, la cardiopatía congénita, la patología reactiva de las vías respiratorias, o la incapacidad para manejar las secreciones.<sup>19,23-25</sup>

---

## **CONCLUSIONES**

El SD es una inmunodeficiencia primaria no monogénica con disfunción tímica y tendencia a la autoinmunidad, asociada a múltiples defectos anatómicos y gran variedad de

afecciones inmunológicas, comparable con las inmunodeficiencias combinadas.

Son frecuentes las infecciones respiratorias y periodontitis, pero generalmente no son severas.

Las anomalías inmunológicas descritas son linfopenia, disminución de células T nativas, posiblemente secundaria a involución prematura del timo. Cursan con déficit en la respuesta de anticuerpos con deficiencias de Ig G.

Las células fagocitarias tienen reducida su quimiotaxis, fagocitosis y capacidad para dar muerte bacteriana.

Existe mayor riesgo de enfermedades autoinmunes como la tiroiditis.

Las malformaciones estructurales craneofaciales predisponen a infecciones recurrentes.

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

**1.** Paradoa Pérez ML. Aspectos éticos en Pediatría, las inmunodeficiencias primarias. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2012 [citado 12 Nov 2015]; 84(4):[aprox.8 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-75312012000400008](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312012000400008)

**2.** Chapel H. Classification of primary immunodeficiency diseases by the International. Clinical & Experimental Immunology [Internet]. 2012 [citado 20 Sept 2014]; 168(1): [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1365-2249.2012.04561.x/pdf>

**3.** Gámez Glez LB, Yamazaki-naakashimada MA. El SD ¿es una inmunodeficiencia primaria?. Revista Alergia México [Internet]. 2012 [citado 20 Sept 2014]; 59(2): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revalemex/ram-2012/ram122h.pdf>

**4.** Pineda Pérez EJ, Gutiérrez Baró EH. Control de la obesidad en niños con síndrome de Down. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2011

[citado 12 Nov 2015]; 27(2):[aprox.11 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252011000200009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252011000200009&lng=es)

**5.** Nazer J, Cifuentes L. Estudio epidemiológico global del síndrome de Down. Rev. Chilena de pediatría [Internet]. 2011 [citado 19 Sept 2014]; 82(2): [aprox. 2 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062011000200004&script=sci\\_arttext&lng=pt](http://www.scielo.cl/scielo.php?pid=S0370-41062011000200004&script=sci_arttext&lng=pt)

**6.** Ram G, Chinen J. Infecciones e inmunodeficiencia en el síndrome de Down. Rev Síndrome de Down [Internet]. 2011 [citado 12 Nov 2015]; 28:[aprox.11 p.]. Disponible en: <http://www.downcantabria.com/revistapdf/109/70-81.pdf>

**7.** Pineda Pérez EJ. Estrategia educativa dirigida a la familia para la promoción de salud en niños con Síndrome Down. Rev Cubana Med Gen Integr; 2013; [citado 12 Nov 2015]; 29(4):[aprox.9 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252013000400004&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252013000400004&script=sci_arttext)

**8.** Cruz NV, Mahmoud SA, Chen H, Lowery-Nordberg M, Berlin K, Bahna SL. Follow up study of immune defects in patients with dysmorphic disorders. Ann Allergy Asthma Immunol [Internet]. 2009 [citado 19 Sept 2014]; 102(5): [aprox. 5 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1081120610605169>

**9.** Martínez Delgado D. A., Rodríguez Prieto Y. M., Cuan Colina M.: Aspectos éticos en pediatría. Rev Cubana Pediatr [Internet]. 2011 [citado 12 Nov 2015]; 83(2):[aprox.7 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312011000200007&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312011000200007&script=sci_arttext)

**10.** Pérez Sánchez M, Fundora Hernández H, Notario Rodríguez M, Rabaza Pérez J, Hernández Sánchez MA, Rodríguez Bertheau A. Factores de riesgo inmunoepidemiológicos en niños con infecciones respiratorias recurrentes. Rev Cub. Ped [Internet]. 2011 [citado 12 Nov 2015]; 83(3):[aprox.10 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312011000300002&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0034-75312011000300002&script=sci_arttext)



- 11.** Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME. High incidence of recurrent wheeze in children with Down syndrome with and without previous respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatric Inf Dis J* [Internet]. 2010 [citado 22 Sept 2014]; 29(1): [aprox. 4 p.]. Disponible en: [http://journals.lww.com/pidj/Abstract/2010/01000/High\\_Incidence\\_of\\_Recurrent\\_Wheeze\\_in\\_Children.14.aspx](http://journals.lww.com/pidj/Abstract/2010/01000/High_Incidence_of_Recurrent_Wheeze_in_Children.14.aspx)
- 12.** Díaz Brito Y, Pérez Rivero JL, Báez Pupo F, Conde Martín M. Generalidades sobre promoción y educación para la salud. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. 2012 [citado 13 Nov 2015]; 28(3):[aprox.9 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252012000300009&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252012000300009&script=sci_arttext)
- 13.** Pineda Pérez EJ, Gutiérrez Baró EH. Control de la obesidad en niños con síndrome de Down. *Rev Cubana Med Gen Integr* [Internet]. 2011 [citado 10 Nov 2015]; 27(2):[aprox.6 p.]. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252011000200009&script=sci\\_arttext](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S0864-21252011000200009&script=sci_arttext)
- 14.** Morgan J. Why is periodontal disease more prevalent and more severe in people with Down syndrome? *Spec Care Dentist* . 2007 ; 27(5): 196-201.
- 15.** Benítez Toledo M, López P, Yamamoto A. Enfermedad periodontal en pacientes adolescentes con síndrome de Down. Presentación de caso *Revista Odontológica Mexicana* [Internet]. 2014 [citado 22 Sept 2014]; 18(3): [aprox. 7 p.]. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1870-199X2014000300008](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1870-199X2014000300008)
- 16.** Fernández Peri N. Nuevo test no invasivo para Diagnóstico Prenatal de Síndrome Down. Buena Vida. [Monografía en Internet]. 2013. Disponible: [http://www.clarin.com/buena-vida/salud/Test-genetico\\_0\\_960504176.html](http://www.clarin.com/buena-vida/salud/Test-genetico_0_960504176.html)
- 17.** Torres Rives B, Lantigua Cruz A, Martínez Téllez G , Rodríguez Pelier C , Marín Padrón LC , Sánchez Rodríguez V , et al. Manifestaciones clínicas y niveles de inmunoglobulinas en un grupo de pacientes con enfermedades genéticas. *Rev. Cubana de Genética Comunitaria* [Internet]. 2014 [citado 12 Nov 2015]; [aprox.5 p.]. 8(1). Disponible en: <http://bvs.sld.cu/revistas/rcgc/v8n1/040114.pdf>
- 18.** OMS. Obesidad y sobrepeso. Nota descriptiva [Internet]. 2011 [citado 10 Nov 2015]; 311:[aprox.4 p.]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es>
- 19.** Vásquez Echeverría E, Sierra F, Trujillo Vargas CL, Orrego Arango JC, Garcés Samudio C, Lince R, Franco J. Abordaje inmunológico del síndrome por delección 22q11.2. *Infectio* [Internet]. 2016 [citado 24 Dic 2015]; 20(1): [aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S012393921500082X/pdf?md5=05c20459c7fc676fb1bc2ef580bfc81d&pid=1-s2.0-S012393921500082X-main.pdf>
- 20.** Kusters MA, Gemen EF, Vestergen RH, Wever PC, DeVries E. Both normal memory counts and decreased naive cells favor intrinsic defect over early senescence of Down syndrome lymphocytes. *Pediatr Res Biol* [Internet]. 2010 [citado 24 Sept 2014]; 67 (5): [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.nature.com/pr/journal/v67/n5/full/pr2010101a.html>
- 21.** Cetiner S, Dermirhan O, Inal TC, Tastermir D, Sertdemir Y. Analysis of peripheral blood T cell subset, natural killer cells and serum levels of cytokines in children with Down syndrome. *Int J Immunogenet Biol* [Internet]. 2010 [citado 24 Sept 2014]; 37 (4): [aprox. 4 p.]. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1744-313X.2010.00914.x/full>
- 22.** Guazzarotti L, Trabattoni D, Castelletti E. T lymphocyte maturation is impaired in healthy young individuals carrying trisomy 21 (Down syndrome). *Am J Intellect Dev Disabil* [Internet]. 2009 [citado 24 Sept 2014]; 114 (2): p. 100-109 [aprox. 9 p.]. Disponible en: <http://www.aaidjournals.org/aamronline/?request=get-abstract&doi=10.1352/2009.114.100-109>
- 23.** Nisihara RM, Utiyama SR, Oliveira NP, Messias-Reason IJ. Mannan-binding lectin deficiency increases the risk of recurrent infections in children with Down's syndrome. *Hum Immunol* [Internet]. 2010 [citado 24 Sept

2014]; 71 (1): p. 63-66. [aprox. 3 p.]. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0198885909005965>

**24.** Ruud HJ Verstegen, Roeland WNM van Hout and Esther de Vries. Epidemiology of respiratory symptoms in children with Down syndrome: a nationwide prospective web-based parent-reported study. BMC Pediatrics 2014; 14-103. Disponible en: <http://bmcpediatr.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2431-14-103#Sec8>

**25.** Dianne van Beek,<sup>1</sup> Bosco Paes,<sup>2</sup> and Louis Bont,<sup>1,3</sup>. Increased Risk of RSV Infection in Children with Down's Syndrome: Clinical Implementation of Prophylaxis in the European

Union. Journal of Immunological Research 2013. [aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.hindawi.com/journals/jir/2013/801581>

---

**Maria Beatriz Iglesias Rojas:** Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Máster en Asesoramiento Genético. Instructora. Centro Provincial de Genética de Pinar del Río. ***Si usted desea contactar con el autor principal de la investigación hágalo [aquí](#)***

---