

Infecciones e inmunodeficiencia en el síndrome de Down

Por G. Ram, J. Chinen

EN RESUMEN | Las personas con síndrome de Down 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 en el síndrome de Down 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. Se ha postulado también la inmunodeficiencia secundaria a otros factores metabólicos o nutricionales. Hay otros factores no inmunológicos, como son las anomalías de las estructuras anatómicas y el reflujo gastroesofágico, que pueden influir también en el aumento de las infecciones de las vías respiratorias. Conocer 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 síndrome de Down.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down es la anomalía cromosómica más frecuente entre los nacidos vivos, con una incidencia de 1 a 600-900 en Estados Unidos (Yang et al., 2002; Canfield et al., 2006). Es también la causa genética más común de discapacidad intelectual, y va asociada a una alta incidencia de anomalías congénitas cardíacas y gastrointestinales (Van Trotsenburg et al., 2006). También ocurren con mayor frecuencia en las personas con síndrome de Down que en el resto de la población los fenómenos de tipo autoinmune, como son el hipotiroidismo (Van Trotsenburg et al., 2006) y la enfermedad celíaca (Zachor et al., 2000; Sánchez-Albisu et al., 2001), y ciertas anomalías hematológicas como son la leucemia linfoblástica aguda y el

trastorno mieloproliferativo transitorio (Goldacre et al., 2004).

Los padres han identificado a las infecciones de las vías respiratorias, en particular la otitis media, como uno de los problemas más importantes de sus hijos con síndrome de Down en edad escolar (Turner et al., 1990; Selikowitz, 1992). Esta mayor susceptibilidad a las infecciones ha sido asociada durante más de 30 años a ciertos parámetros anómalos del sistema inmune (Burgio et al., 1975; 1978), hasta el punto de que el síndrome de Down es el síndrome genético identificado que más frecuentemente se asocia a defectos de tipo inmunitario (Cruz et al., 2009). Aunque se han descrito múltiples diferencias entre el sistema inmune de los niños con síndrome de Down y el del resto de la población, queda menos clara la relevancia clínica de estas diferencias. Diversos problemas médicos y anatómicos concurrentes, que frecuentemente aparecen en el síndrome de Down, aumentan la susceptibilidad a las infecciones y pueden también afectar a las respuestas de carácter inmune. Hemos revisado la carga de enfermedad infecciosa que existe en los niños con síndrome de Down y los mecanismos de los defectos inmunitarios innatos y adquiridos que aparecen en dicho síndrome.

J CHINEN

trabaja en el Texas Children Hospital, Houston TX, USA. Correo-e: jxchinen@texaschildrenhospital.org

AUMENTO DE LA MORBILIDAD DEBIDA A INFECCIONES RECURRENTE

INFECCIONES DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Se acepta de forma generalizada que los niños con síndrome de Down padecen infecciones más frecuentes que los demás niños, y la mayoría de los estudios coinciden en que éstas afectan principalmente a las vías respiratorias. Selikowitz (1992) utilizó un cuestionario a padres y mostró que la prevalencia de infecciones de las vías respiratorias bajas en los niños con síndrome de Down era del 8%. Hilton et al. (1999) revisaron de manera completa 232 admisiones hospitalarias en niños con síndrome de Down durante un período de 6,5 años y comprobaron que la patología respiratoria de vías respiratorias bajas era la causa más frecuente de admisión hospitalaria aguda. Esto contrastaba con la de los demás niños, que ingresaban más frecuentemente por otras causas: asma, administración de quimioterapia, fracturas, gastroenteritis, bronquiolitis y adeno-amigdalectomía. Con base en grupos por edad, el porcentaje más alto de admisión en este estudio fue en las edades 1-5 años (45%), seguido por los de menos de 1 año de edad (27%). En las edades 5-10 años y 10-17, el porcentaje fue del 14% en cada grupo. El 54% de todas las admisiones hospitalarias se debió a la patología del tracto respiratorio, incluyendo infecciones del tipo de la neumonía (18%), bronquiolitis (7%) y croup (6,5%). El diagnóstico predominante de admisión en la unidad de cuidados intensivos fue neumonía. Curiosamente, la comorbilidad con cardiopatía congénita y el asma no influyeron en las tasas de admisión en el hospital.

Otros estudios han demostrado que el síndrome de Down por sí mismo es un factor de riesgo independiente para el desarrollo de bronquiolitis debida a infección por virus respiratorio sincitial (VRS). Bloemers et al., (2007) demostraron que no sólo había una mayor incidencia de hospitalización por infección de vías respiratorias bajas debida a VRS en los niños con síndrome de Down, 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 ciertos grupos (p. ej., prematuros) tienen un mayor riesgo de desarrollarlas y reciben profilaxis inmunológica frente a esta infección. Es de notar que, en un estudio posterior (Bloemers et al., 2010) se demostró que la hospitalización por infección de vías respiratorias bajas por VRS en los niños con síndrome de Down no aumentó de forma significativa la incidencia de silbidos recurrentes o la morbilidad respiratoria a largo plazo. Este mismo estudio mostró que la incidencia de silbidos recurrentes era mayor en los niños con síndrome de Down, alrededor del 30%, con independencia de si tenían o no una historia previa de infección respiratoria por VRS. Megged y Schlesinger (2010) señalaron que los niños con síndrome de Down sufren la infección por VRS a mayor edad y requieren hospitalizaciones más prolongadas que los demás niños, lo que posiblemente refleje la asociación con las cardiopatías.

Más recientemente, un estudio sobre la utilización de servicios sanitarios por parte de un grupo de usuarios con síndrome de Down en Australia Occidental comparó encuestas realizadas en 1997 y 2004. Se apreció una reducción de la incidencia de infecciones en conjunto, pero principalmente de las de vías respiratorias superiores. El posterior análisis de asociación con otros hallazgos clínicos mostró que la disminución de las infecciones de oído sólo se vio en los pacientes con síndrome de Down que no tenían cardiopatía. Se apreció que las neumonías, amigdalitis y bronquitis tendían a disminuir en ambos grupos, con y sin cardiopatía, lo que sugiere que la función cardiaca no es un elemento determinante de riesgo de infección.

Las bacterias que se conocen como causa más frecuente de la otitis aguda del oído medio y de la neumonía en los niños son *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Moraxella catarrhalis* (Casey y Pichichero, 2004; Don et al., 2010). Existen pocos estudios sobre los agentes patógenos de las infecciones respiratorias recurrentes y de la otitis media en los niños con síndrome de Down, con algunos estudios de casos aislados que describen etiolo-

gías poco frecuentes (p. ej., *Bordetella bronchiseptica*), que probablemente no representan la gran mayoría de infecciones en este grupo de niños. Tiene más importancia el hecho de que no se haya estudiado en esta población los cambios que hayan podido ocurrir en la frecuencia y en la microbiología infecciosa tras la introducción de la inmunización recomendada en 1999 frente al neumococo.

CURSO PROLONGADO DE LAS INFECCIONES RESPIRATORIAS

Si bien algunos niños con síndrome de Down no presentan infecciones frecuentes, su curso puede prolongarse y mostrar mayor gravedad que en los demás niños. En el estudio de Hilton et al. (1999), la duración media de estancia y el costo de la admisión en los niños con síndrome de Down fueron dos a tres veces mayores que en los otros niños. Y también se apreció una mayor incidencia de lesión pulmonar aguda secundaria a la neumonía. Un estudio posterior examinó en una serie consecutiva a 24 niños con síndrome de Down y a 317 sin síndrome de Down, ingresados en la unidad de cuidados intensivos porque requerían ventilación mecánica (Brujin et al., 2007). El 58% de los niños con síndrome de Down y el 13% de los niños sin síndrome de Down cumplieron los criterios de lesión pulmonar aguda. Del mismo modo, el 46% de los niños con síndrome de Down y el 7% de los que no lo tenían fueron diagnosticados como síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Ninguno de los niños con síndrome de Down en esta serie con lesión pulmonar aguda murió, a pesar de que otros han señalado una tasa de mortalidad de alrededor del 5% en niños con SDRA que no tenían síndrome de Down. Estos datos sugieren que los niños con síndrome de Down tienen un aumento de riesgo de progresión hacia el SDRA, 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 (Jovanovic et al., 1998), lo que induciría a la apoptosis del tejido pulmonar. Una revisión de un gran grupo de niños con síndrome de Down en Suecia y Dinamarca mostró un aumento de riesgo 12 veces mayor de mortalidad debida a infecciones, especialmente septicemia (Hill et al., 2003). Este exceso de mortalidad concuerda con datos de otro estudio reciente (Garrison et al., 2005) en el que los niños con síndrome de Down mostraron un 30% mayor de riesgo de mortalidad debida a sepsis en comparación con otros niños hospitalizados por sepsis, después de controlar otros factores como los agentes patógenos y los procesos comórbidos.

Todos estos estudios destacan el aumento de frecuencia y gravedad de las infecciones respiratorias en los niños con síndrome de Down. Se trata principalmente de infecciones de oído; sin embargo, las neumonías se dan frecuentemente en niños menores de 5 años y es más probable que necesiten hospitalización. La enfermedad pulmonar puede requerir una duración más prolongada y progresar hacia el SDRA. Además de las infecciones respiratorias, la enfermedad periodontal es otro trastorno de etiología infecciosa que se da frecuentemente entre el 58 y el 96% de las personas con síndrome de Down (Morgan et al., 2007). Debido a la complejidad de la fisiopatología de la gingivitis, no se ha establecido todavía con claridad el grado en que puedan contribuir potenciales factores determinantes como la inmunidad anormal o la pobre higiene oral.

DEFECTOS INMUNES EN LAS PERSONAS CON SÍNDROME DE DOWN

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 síndrome de Down (Burgio et al., 1975, 1978). 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 (Kusters et al., 2009; de Hunggh et al., 2005; Cochi et al., 2007) (Tabla 1).

[Tabla I] 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 leve a moderada en los porcentajes de células T “naive”
- Respuesta subóptima de anticuerpos a las vacunas inmunitarias
- Reducción de inmunoglobulina A en saliva
- Reducción de la quimiotaxis de neutrófilos

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 síndrome de Down, 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)- $\alpha\beta$ así como el de células T “naive” (Murphy y Epstein, 1990, 1992; Barrena et al., 1993), originando de este modo una linfopenia entre ligera y moderada. Los niños con síndrome de Down 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 (Prada et al., 2005). La mayoría de estos estudios quedan restringidos a pacientes con síndrome de Down que han presentado infecciones recurrentes, por lo que puede que no representen la población general de síndrome de Down; no obstante, Kusters et al. (2010) informaron sobre los subtipos de linfocitos en 95 niños con síndrome de Down 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/ μ L (44% de células CD4) en los niños con síndrome de Down y 730 células/ μ L (72% de células CD4) en los niños sin síndrome de Down. 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 síndrome de Down, 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” (Verstegen et al., 2010). No se apreció una relación estadísticamente significativa entre las cifras bajas de células B y las condiciones clínicas.

Se ha analizado en el síndrome de Down la función de las células T y B. Se ha descrito que la respuesta proliferativa de los linfocitos a la fitohemaglutinina es significativamente baja (Selikovitz, 1992; Rigas et al., 1970). No se aprecian en todos los individuos con síndrome de Down anomalías en los niveles de inmunoglobulina (Ig)G; aunque algunos niños presentan niveles de IgG por debajo de lo normal para su edad, en especial la IgG2 (Selikovitz, 1992), la mayoría muestra niveles normales (Cetiner et al., 2010). En un grupo de 26 niños con síndrome de Down, de los que 18 mostraban un índice elevado de infecciones, sólo uno mostró niveles bajos de IgG (Loh et al., 1990). En un grupo de personas mayores con síndrome de Down,



de una edad media de 55 años, se apreciaron niveles de IgG1 significativamente altos y niveles bajos de IgG2, en comparación con los de un grupo control (Mehta et al., 1993).

La alta frecuencia de enfermedad periodontal en el síndrome de Down podría explicarse en parte por una deficiencia de IgA en la saliva. En un estudio de adultos jóvenes y mayores con síndrome de Down 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 (Chaushu et al., 2007).

REDUCCIÓN EN LAS RESPUESTAS DE ANTICUERPOS A LA INMUNIZACIÓN

Se ha visto que las respuestas de anticuerpos específicos de los niños con síndrome de Down a diversas inmunizaciones son defectuosas, aunque la mayoría desarrollan títulos de IgG protectores. Lopez et al. (1975) mostraron que los títulos de IgG específicos frente al neoantígeno bacteriófago ph174 en niños con síndrome de Down eran inferiores al valor normal. Hawkes et al. (1980) mostraron que había reducción en los títulos de anticuerpos a la vacuna oral de la polio en nueve personas con SD, 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 (Li Volti et al., 1996), antígeno influenza (Epstein y Philip, 1987), hepatitis B (Avanzini et al., 1990), hepatitis A (Ferreira et al., 2004) y vacunas antineumocócicas en adultos (Nurmi et al., 1982) y niños (Costa-Carvalho et al., 2006) con síndrome de Down. En los niños con síndrome de 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.

DEFECTOS EN LA INMUNIDAD INNATA

Los primeros estudios sobre la función inmune en las personas con síndrome de Down a finales de los 1970s no hallaron diferencias en la inmunidad humoral y celular, pero sí en la quimio-

taxis de neutrófilos (Khan et al., 1975; Barkin et al., 1980; Barroeta et al., 1983). No eran tan constantes, en cambio, los resultados sobre otras funciones de los neutrófilos como la fagocitosis o las respuestas oxidativas (Costello y Weber, 1975; Barkin et al., 1980). Se hicieron estudios sobre la integrina β -2 (CD18) en las células sanguíneas del síndrome de Down 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 síndrome de Down utilizando células linfoblastoides describieron un aumento en la expresión de superficie celular y de agregación celular (Taylor et al., 1988; Robson et al., 1989); sin embargo, otros estudios mostraron que este aumento de expresión no aparecía en células no transformadas (Novo et al., 1983; Barrena et al., 1992). 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. 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 síndrome de Down (Guazzaroni et al., 2009).

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 síndrome de Down (Nisihara et al., 2010). Otros estudios (de Hingh et al., 2005) 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 (Arron et al., 2006), y la deficiencia en proteínas fijadoras de mannano (Nisihara et al., 2010) contribuyen a que exista un aumento de susceptibilidad a las infecciones.

SÍNDROME DE DOWN: INMUNODEFICIENCIA PRIMARIA Y SECUNDARIA

Kuster et al. (2010) resumieron los datos que apoyan la presencia de un defecto intrínseco en el sistema inmune en los niños con síndrome de Down, basándose en los bajos niveles de células T y B “naive” y en el aumento de la frecuencia de infecciones en los niños con síndrome de Down con cifras normales de células T y B. 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) (Arron et al., 2006), y se ha demostrado que reduce las respuestas inflamatorias en ratones estabilizando un inhibidor del factor nuclear NF- κ B (Kim et al., 2006).

Se han explorado también dos posibles causas de inmunodeficiencia secundaria: el envejecimiento acelerado y la deficiencia de cinc. Debido a la senescencia asociada a los problemas neurológicos en el síndrome de Down, como la aparición prematura de enfermedad de Alzheimer (Lott, 1982), se ha sugerido que habría un proceso similar de envejecimiento en el sistema inmune, incluidos los mecanismos de aumento de la apoptosis (Cossariza et al., 1990; Cuadrado y Barrena, 1996), 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 síndrome de Down y la necesidad de cinc para la actividad de la SOD1, podría ser otro mecanismo que contribuyera a la anomalía inmunitaria. Cocchi et al. (2007) probaron si la deficiencia de cinc podría ser sólo pasajera, y hallaron los niveles plasmáticos de cinc descendiendo 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 (Licastro et al., 1994; Stabile et al., 1991; Lockitch et al., 1989).

LA ALERGIA NO ES MUY FRECUENTE EN LOS NIÑOS CON SÍNDROME DE DOWN

Los niños con síndrome de Down 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 con síndrome de 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 (Mannan et al., 2009). Los autores concluyen que la sensibilización al alérgeno no contribuye de manera importante a los problemas respiratorios en los niños con síndrome de Down. Verstegen et al. (2010) vieron que sólo 6 de 44 pacientes con síndrome de Down tenían identificado a un alérgeno como desencadenante de los síntomas de alergia.

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 síndrome de Down. Esta susceptibilidad a las infecciones se ve probablemente aumentada por otros factores de co-morbilidad 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.

ANOMALÍAS ANATÓMICAS DE LAS VÍAS RESPIRATORIAS

Estas anomalías pueden entorpecer la limpieza de las secreciones y facilitar las infecciones. Bertrand et al. (2003) describieron anomalías de las vías respiratorias en el 75% de niños con síndrome de Down y en el 35% de niños que no lo tenían que mostraban síntomas respiratorios recurrentes y se les practicó broncoscopia con fibra óptica. La anomalía más frecuentemente observada en ambos grupos fue la laringomalacia, con un 50% en el grupo con síndrome de Down frente al 19% del grupo que no lo tenía. También se observaron traqueomalacia y bronquio traqueal. Se ha descrito igualmente la presencia de hipoplasia pulmonar asociada al síndrome de Down (Conney y Thurlbeck, 1982; Schloo et al., 1991).

APNEA OBSTRUCTIVA DEL SUEÑO

La apnea obstructiva del sueño y la obstrucción de las vías respiratorias son extremadamente frecuentes en el síndrome de Down, con una incidencia que oscila entre el 63% y casi el 80% (Dyken et al., 2003; Marcus et al., 1992). Son factores que predisponen a la aparición de apnea obstructiva del sueño: la característica hipoplasia de la parte media de la cara, el agrandamiento de la lengua y la hipoplasia mandibular. Esta vía respiratoria superior pequeña, en combinación con unas amígdalas relativamente grandes y los adenoides, contribuye a la obstrucción de la vía respiratoria y aumenta la susceptibilidad a las infecciones. Se vio la presencia de obstrucción de las vías respiratorias superiores por causa de adenoides e hipertrofia amigdalares en 30 (6%) de 518 niños con síndrome de Down vistos de manera consecutiva (Jacobs et al., 1996). En los que se apreciaron síntomas obstructivos graves, por ejemplo ronquidos, era más posible que tuvieran traqueobroncomalacia, laringomalacia, macroglosia y estenosis traqueal congénita. Cinco pacientes requirieron traqueostomía debido a la persistencia de la obstrucción.



REFLUJO GASTROESOFÁGICO Y ASPIRACIÓN OROFARÍNGEA

El reflujo gastroesofágico puede provocar aspiración de contenido gástrico en las vías respiratoria y originar inflamación pulmonar o un mecanismo reflejo del esófago inferior que desencadene el broncoespasmo (Sheik et al., 2001). Se recomienda descartar el reflujo en niños que presenten enfermedad pulmonar recurrente sin otra explicación. Se conoce bien que la aspiración recurrente de finas capas de líquido está asociada con un aumento en la incidencia de infecciones de las vías respiratorias inferiores (Sheik et al., 1999; Morton et al., 1999). La hipotonía, tan frecuente en el síndrome de Down, incluye el pobre tono muscular de la faringe, lo cual hace que aumente el riesgo de aspiración (Frazier y Friedman, 1996). La aspiración subclínica puede explicar hasta el 12% de los casos de molestias respiratorias crónicas en los niños sin síndrome de Down, y hasta el 42% en los niños que lo tienen (Brumbaugh y Accurso, 2002; Weir et al., 2007). Zárate et al. (2001) estudiaron esofagogramas de 58 personas con síndrome de Down y 38 controles sanos, y hallaron que 15 de los participantes con síndrome de Down mostraban retención del contraste por encima del límite superior de la retención en los controles. La retención fue definitivamente anormal en 5 sujetos, apreciándose acalasia en dos. Ocho tenían frecuentes accidentes de regurgitación/vómitos. Los niños con síndrome de Down se beneficiarían si se les evaluara la función de la deglución (Frazier y Friedman, 1996).

ANOMALÍAS CONGÉNITAS DEL OÍDO

Hasta un 40-50% de los recién nacidos con síndrome de Down puede tener estenosis del conducto auditivo externo (Strome, 1982; Shott, 2006), y la trompa de Eustaquio puede ser también más estrecha, lo que contribuye a la retención de líquido en el oído medio y a que aparezca otitis media crónica (Shibahara y Sando, 1989). La otitis media puede explicar la alta incidencia de pérdida auditiva, lo que ha de influir sobre el retraso en el desarrollo del lenguaje (Balkany et al., 1979).

DISCUSIÓN

La supervisión de la salud iniciada tempranamente y los avances en la atención médica han prolongado la esperanza de vida de los niños con síndrome de Down. Las frecuentes infecciones respiratorias constituyen un componente importante de la morbilidad; no obstante disponemos de pocos estudios que definan la actual epidemiología de las infecciones en esta pobla-

ción. Parece que la incidencia de las infecciones respiratorias ha disminuido en la última década, debido muy probablemente al progreso en la terapéutica y en el conocimiento de los problemas que son más frecuentes en los pacientes con síndrome de Down. Mientras que la incidencia de las infecciones respiratorias, en comparación con el resto de la población, puede no ser muy alta, parece que los niños con síndrome de Down las sufren durante un tiempo más prolongado y requieren tratamientos adicionales para superar las mismas infecciones. Si esto se debe a un defecto intrínseco de su sistema inmune o es principalmente secundario a las diversas características que van asociadas al síndrome de Down, será necesario investigarlo con más profundidad. Los genes del cromosoma 21 que pueden influir sobre la respuesta inmune incluyen el SOD1 y RCAN1. Son varios los componentes del sistema inmune que pueden verse afectados de manera variable en las personas con síndrome de Down, de los cuales los que se citan de manera más constante son el defecto en la quimiotaxis de los neutrófilos y las pobres respuestas inmunes de tipo humoral, asociadas de manera predominante con las infecciones respiratorias. Se han postulado otros factores que pueden inducir inmunodeficiencia, como es el caso de la deficiencia en cinc o una acelerada inmunosenescencia, si bien no se ha concretado su significación clínica. Los frecuentes defectos anatómicos del síndrome de Down alteran las barreras naturales y facilitan el proceso de la enfermedad infecciosa, por lo que han de ser también considerados en el tratamiento de las infecciones de estos pacientes.

Recomendamos que se investigue en los niños con síndrome de Down que presenten una mayor frecuencia de infecciones los factores inmunológicos y no inmunológicos que incrementen el riesgo de infecciones. En esta evaluación, la presencia de títulos bajos de anticuerpos específicos en respuesta a las vacunas de la infancia sugeriría la necesidad de administrar dosis adicionales de inmunización.

BIBLIOGRAFÍA

- Arron JR, Winslow MM, Polleri A et al. NFAT dysregulation by increased dosage of DSCR1 and DYRK1A on chromosome 21. *Nature* 2006;441:595-600.
- Avanzini M, Monafo V, De Amici M et al. Humoral immunodeficiency in Down syndrome: serum IgG subclass and antibody response to hepatitis B vaccine. *Am J Med Genet* 1990; 7:231-3.
- Balkany TI, Mischke RE, Downs MP, Jafek BW. Ossicular abnormalities in Down's syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1979;87:372-4.
- Barkin RM, Weston WL, Humbert JR, Maire F. Phagocytic function in Down syndrome - I. Chemotaxis. *J Ment Defic Res* 1980;24:243-9.
- Barkin RM, Weston WL, Humbert JR, Sunada K. Phagocytic function in Down syndrome -II. Bactericidal activity and phagocytosis. *J Ment Defic Res* 1980;24:251-6.
- Barrena MJ, Echaniz P, Garcia-Serrano C, Cuadrado E. Imbalance of the CD4 subpopulations expressing CD45RA and CD29 antigens in the peripheral blood of adults and children with Down syndrome. *Scand J Immunol* 1993;38:323-6.
- Barrena MJ, Echaniz P, Garcia-Serrano C, Zubillaga P, Cuadrado E. Differential expression of lymphocyte function-associated antigen (LFA-I) on peripheral blood leucocytes from individuals with Down's syndrome. *Clin Exp Immunol* 1992;88:41-4.
- Barroeta O, Nungaray L, López-Osuna M, Armendares S, Salamanca F, Kretschmer RR. Defective monocyte chemotaxis in children with Down's syndrome. *Pediatr Res* 1983;17:292-5.
- Bertrand P, Navarro H, Caussade S, Holmgren N, Sanchez I. Airway anomalies in children with Down syndrome: endoscopic findings. *Pediatr Pulmonol* 2003;36:137-40.
- Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME et al. Down syndrome: a novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis - a prospective birth-cohort study. *Pediatrics* 2007;120:1076-81.
- Bloemers BL, van Furth AM, Weijerman ME et al. High incidence of recurrent wheeze in children with Down syndrome with and without previous respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Inf Dis J* 2010;29:39-42.
- Bruijn M, van der Aa LB, van Rijn RR, Bos AP, van Woensel JB. High incidence of acute lung injury in children with Down syndrome. *Intens Care Med* 2007; 33:2179-82.
- Brumbaugh DE, Accurso FI. Persistent silent aspiration in a child with trisomy 21. *Curr Opin Pediatr* 2002;14:231-3.
- Burgio GR, Lanzavecchia A, Maccario R, Vitiello A, Plebani A,

- Ugazio AG. Immunodeficiency in Down's syndrome: T lymphocyte subset imbalance in trisomic children. *Clin Exp Immunol* 1978; 33:298-301.
- Burgio GR, Ugazio AG, Nespoli L, Marcioni AF, Bottelli AM, Pasquali F. Derangements of immunoglobulin levels, phytohemagglutinin responsiveness and T and B cell markers in Down's syndrome at different ages. *Eur J Immunol* 1975; 5:600-3.
- Canfield MA, Honein MA, Yuskiv N, Xing J, Mai CT, Collins JS. National estimates and race/ethnic-specific variation of selected birth defects in the United States, 1990-2001. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 2006; 76:747-56.
- Casey JR, Pichichero ME. Changes in frequency and pathogens causing acute otitis media in 1995-2003. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23:824-8.
- 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* 2010;37:233-7.
- Chaushu S, Chaushu G, Zigmond M et al. Age-dependent deficiency in saliva and salivary antibodies secretion in Down's syndrome. *Arch Oral Biol* 2007;52:1088-96.
- Cocchi G, Mastrocola M, Capelli M, Bastelli A, Vitali F, Corvaglia L. Immunological patterns in young children with Down syndrome: is there a temporal trend? *Acta Paediatr* 2007;96:1479-82.
- Cooney TP, Thurlbeck WP. Pulmonary hypoplasia in Down's syndrome. *N Engl J Med* 1982;307:1170-3.
- Cossariza A, Monti D, Montagnani G et al. Precocious aging of the immune system in Down syndrome: alteration of B-lymphocyte, T lymphocytes subsets, and cells with natural killer markers. *Am J Med Genet Suppl* 1990;7:213-18.
- Cossariza A, Ortolani C, Forti E et al. Age-related expansion of functionally inefficient cells with markers of natural killer cells activity in Down's syndrome. *Blood* 1991;77:1263-70.
- Costa-Carvalho BT, Martinez RM, Dias AT et al. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in Down syndrome patients. *Braz J Med Biol Res* 2006;39:1587-92.
- Costello C, Webber A. White cell function in Down's syndrome. *Clin Genet* 1976;9:603-5.
- 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* 2009;102:426-31.
- Cuadrado E, Barrera M. Immune dysfunction in Down's syndrome: primary immune deficiency or early senescence of the immune system? *Clin Immunol Immunopathol* 1996;78:209-14.
- de Hingh YC, Van der Vossen PW, Gemen EF et al. Intrinsic abnormalities of lymphocyte counts in children with Down syndrome. *J Pediatr* 2005;147:744-7.
- Don M, Canciani M, Korppi M. Community-acquired pneumonia in children: what's old? What's new? *Acta Paediatr* 2010; 99:1602-8.
- Dyken ME, Lin-Dyken DC, Poulton S, Zimmerman MB, Sedars E. Prospective polysomnographic analysis of obstructive sleep apnea in Down syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;257:655-60.
- Epstein L, Phillip R. Abnormalities in the immune response to influenza antigen in Down syndrome (trisomy 21). *Prog Clin Biol Res* 1987;246:163-82.
- Feaster WW, Kwok LW, Epstein CJ. Dosage effects for superoxide dismutase-1 in nucleated cells aneuploid for chromosome 21. *Am J Hum Genet* 1977;29:563-70.
- Ferreira CT, Leite JC, Taniguchi A, Vieira SM, Pereira-Lima J, da Silveira TR. Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine in children with Down syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39:337-40.
- Frazier JB, Friedman B. Swallow function in children with Down syndrome: a retrospective study. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:695-703.
- Frazier JB, Friedman B. Swallow function in children with Down syndrome: a retrospective study. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:695-703.
- Garrison M, Jeffries H, Christakis D. Risk of death for children with Down syndrome and sepsis. *J Pediatr* 2005;147:748-52.
- Goldacre M, Wotton C, Seagroatt V, Yeates D. Cancers and immune related diseases associated with Down Syndrome: a record linkage study. *Arch Dis Child* 2004; 89:1014-17.
- Guazzarotti L, Trabattoni D, Castelletti E et al. T lymphocyte maturation is impaired in healthy young individuals carrying trisomy 21 (Down syndrome). *Am J Intellect Dev Disabil* 2009;114:100-9.
- Hawkes RA, Philbrook SC, Boughton CR. The response of institutionalized Down's syndrome subjects to enterovirus infections. *J Hyg* 1980;84:433-41.
- Hill DA, Gridley G, Cnattingius S et al. Mortality and cancer incidence among individuals with Down syndrome. *Arch Intern Med* 2003;163:705-11.
- Hilton JM, Fitzgerald DA, Cooper DM. Respiratory morbidity of hospitalized children with trisomy 21. *J Pediatr Child Health* 1999;35:383-6.
- Jacobs IN, Gray RF, Todd NW. Upper airway obstruction in children with Down syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1996;122:945-50.
- Jovanovic SV, Clements D, MacLeod K. Biomarkers of oxidative stress are significantly elevated in Down syndrome. *Free Radic Biol Med* 1998; 25:1044-8.
- Khan AJ, Evans HE, Glass L, Skin YH, Almonte D. Defective neu-

- trophil chemotaxis in patients with Down syndrome. *J Pediatr* 1975;87:87-9.
- Kim YS, Cho KO, Lee HJ, Kim SY, Sato Y, Cho YJ. Down syndrome candidate region 1 increases the stability of the Ikappa-Balpa protein: implications for its anti-inflammatory effects. *J Biol Chem* 2006; 281:39051-61.
- Kusters MA, Gemen EF, Vestergren 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* 2010;67:557-62.
- Kusters MAA, Verstgen RHJ, Gemen EFA, deVries E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clin Exp Immunol* 2009;156:189-93.
- Li Volti S, Mattina T, Mauro L et al. Safety and effectiveness of an acellular pertussis vaccine in subjects with Down's syndrome. *Child Nerv Syst* 1996;12:100-2.
- Licastro F, Chiricolo M, Mocchegiani E et al. Oral zinc supplementation in Down's syndrome subjects decreased infections and normalized some humoral and cellular immune parameters. *J Intellect Disabil Res* 1994;38:149-62.
- Lockitch G, Puterman M, Godolphin W, Sheps S, Tingle AJ, Quigley G. Infection and immunity in Down syndrome: a trial of long-term low oral doses of zinc. *J Pediatr* 1989;114:781-7.
- Loh RK, Harth SC, Thing YH, Ferrante A. Immunoglobulin G subclass deficiency and predisposition to infection in Down's syndrome. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:547-51.
- Lopez V, Ochs HD, Thuline HC, Davis SD, Wedgwood RJ. Defective antibody response to bacteriophage phi 174 in Down syndrome. *J Pediatr* 1975;86:207-11.
- Lott I. Down syndrome, aging and Alzheimer's disease: a clinical review. *Ann NY Acad Sci* 1982;396:15-27.
- Mannan SE, Yousef E, Hossain J. Prevalence of positive skin prick test results in children with Down syndrome: a case-control study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009;102:205-9.
- Marcus CL, Keens TG, Bautista DB, von Pechmann WS, Ward SL. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Pediatrics* 1992;88:132-9.
- Megged O, Schlesinger Y. Down syndrome and respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Infect Dis* 2010;29:672-3.
- Mehta PD, Dalton AJ, Mehta SP, Perey ME, Sersen EA, Wisniewski HM. Immunoglobulin G subclasses in older persons with Down syndrome. *J Neurol Sci* 1993;117:186-91.
- Morgan J. Why is periodontal disease more prevalent and more severe in people with Down syndrome? *Spec Care Dentist* 2007;27:196-201.
- Morton RE, Wheatley R, Minford J. Respiratory tract infections due to direct and reflux aspiration in children with severe neurodisability. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:329-34.
- Murphy M, Epstein L. Down syndrome (trisomy 21) thymuses have a decreased proportion of cells expressing high levels of TCR alpha, beta and CD3. *Clin Immunol Immunopathol* 1990;55:453-67.
- Murphy M, Epstein L. Down syndrome peripheral blood contains phenotypically mature CD3 TCR alpha beta cells but abnormal proportions of TCR gamma delta, TCR alpha beta and CD4+45RA+ cells: evidence for an inefficient release of mature T cells by DS thymus. *Clin Immunol Immunopathol* 1992;62:245-51.
- Nisihara RM, Utiyama SR, Oliveira NP, Messias-Reason JJ. Mannan-binding lectin deficiency increases the risk of recurrent infections in children with Down's syndrome. *Hum Immunol* 2010;71:63-6.
- Novo E, Garcia MI, Laverge J. Nonspecific immunity in Down syndrome: a study of chemotaxis, phagocytosis, oxidative metabolism, and cell surface expression of polymorphonuclear cells. *Am J Med Genet* 1983;46:384-91.
- Nurmi T, Leinonen M, Haiva VM, Tiilikainen A, Kouvalainen K. Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with trisomy-21 (Down's syndrome). *Clin Exp Immunol* 1982;48:485-90.
- Prada N, Nasi M, Troiano L et al. Direct analysis of thymic function in children with Down syndrome. *Immun Aging* 2005;2:1-8.
- Rigas D, Elsasser P, Hecht F. Impaired in vitro response of circulating lymphocytes to phytohemagglutinin in Down's syndrome: dose and time-response curves and relation to cellular immunity. *Int Allergy Immunol* 1970;39:587-608.
- Robson AJ, Taylor GM, D'Souza SW. Monoclonal antibodies to CD18 and CD11a distinguish Down's syndrome (trisomy 21) from normal lymphoblastoid cells. *Dis Markers* 1989;7:169-80.
- Sanchez-Albisua I, Storm W, Wascher I, Stern M. How frequent is celiac disease in Down syndrome. *Eur J Pediatr* 2002; 161:683-4.
- Schloo BL, Vawter GF, Reid LM. Down syndrome: patterns of disturbed lung growth. *Hum Pathol* 1991;22:919-23.
- Selikowitz M. Health problems and health checks in school-aged children with Down syndrome. *J Pediatr Child Health* 1992;28:383-6.
- Sheikh S, Allen E, Shell R et al. Chronic aspiration without gastroesophageal reflux as a cause of chronic respiratory symptoms in neurologically normal infants. *Chest* 2001;120:1190-95.
- Sheikh S, Stephen T, Howell L, Eid N. Gastroesophageal reflux in infants with wheezing. *Pediatr Pulmonol* 1999;28:181-6.
- Shibahara Y, Sando I. Congenital anomalies of the Eustachian tube in children with Down syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 1989;98:543-7.
- Shott SR. Down syndrome: common otolaryngologic manifestations. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet* 2006;142:131-40.
- Stabile A, Pesaresi MA, Stabile AM et al. Immunodeficiency and plasma zinc levels in children with Down's syndrome: a

long-term follow-up of oral zinc supplementation. *Clin Immunol Immunopathol* 1991;58:207-16.

Strome M. Down syndrome - a modern otorhinolaryngological perspective. *Laryngoscope* 1982;41:1581-94.

Taylor GM, Haugh H, Williams A, D'Souza SW, Harris R. Down's syndrome lymphoid cell lines exhibit increased adhesion due to the over-expression of lymphocyte function-associated antigen (LFA1). *Immunology* 1988;64:451-6.

Turner S, Sloper P, Cunningham C, Knussen C. Health problems in children with Down's syndrome. *Child Care Health Dev* 1990;16:83-97.

van Trotsenburg AS, Heymans HS, Tijssen IG, de Vijlder JJ, Vulsma T. Comorbidity, hospitalization, and medication use and their influence on mental and motor development of young infants with Down syndrome. *Pediatrics* 2006; 118:1633-9.

Verstegen RH, Kusters MA, Gernen EF, deVries E. Down syndrome B-lymphocyte populations, intrinsic defect or decreased T lymphocyte help. *Pediatr Res* 2010;67:563-6.

Weir K, McMahon S, Barry L, Ware R, Masters IB, Chang AB. Oropharyngeal aspiration and pneumonia in children. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:1024-31.

Yang Q, Rasmussen SA, Friedman JM. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population based study. *Lancet* 2002; 359:1019-25.

Zachor DA, Mroczek-Musulman E, Brown P. Prevalence of celiac disease in Down syndrome in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31:275-9.

Zarate N, Mearin F, Hidalgo A, Malagelada IR. Prospective evaluation of esophageal motor dysfunction in Down syndrome. *Am J Gastroenterol* 2001;96:1718-24.

XXI CURSO BÁSICO SOBRE SÍNDROME DE DOWN

Santander, 11 y 12 de noviembre de 2011

TEMAS

- Bases neurobiológicas de los problemas de aprendizaje
- Características y evolución de los niños con síndrome de Down
- La atención temprana
- La salud
- Lenguaje y comunicación
- Aprendizaje de lectura, escritura y cálculo
- Vida escolar
- Proyección hacia la adolescencia

DIRIGIDO A:

- Familiares y profesores de niños con síndrome de Down (educación infantil y primaria)

HORARIO:

- De 9 a 14 horas y de 16 a 20 horas

INSCRIPCIÓN Y PLAZO:

- Precio de matrícula: 115 euros por persona. Matrimonios: 140 euros. Matrícula gratuita para familias de Cantabria y para profesores de centros educativos de Cantabria.
- Las plazas son limitadas.
- Inscripción: antes del 24 de octubre de 2011 en:

Secretaría de la Fundación Síndrome de Cantabria.
Avda. General Dávila 24 A, 1º C. 39005 Santander, España
Tel.: 34-942-278028. Fax: 942-276564.
E.mail: downcan@infonegocio.com