



## Compromiso inmunológico en pacientes con síndrome de Down. Serie de casos

Claudia M. Merhar<sup>a</sup> , Diana I. Liberatore<sup>a</sup>

### RESUMEN

El síndrome de Down, o trisomía 21, tiene una mortalidad mayor que la población general, debido principalmente a infecciones respiratorias. El objetivo de este trabajo es describir el compromiso inmunológico en una serie de casos de pacientes con síndrome de Down derivados a Inmunología por infecciones recurrentes o por hallazgo patológico de laboratorio, entre el 1 de junio de 2016 y el 31 de mayo de 2022.

Se describe el compromiso de la inmunidad en 24 pacientes. Doce pacientes presentaron falla de respuesta a polisacáridos y recibieron quimioprofilaxis antibiótica y/o gammaglobulina sustitutiva. En 3 pacientes, se observó agammaglobulinemia con linfocitos B presentes y se indicó gammaglobulina sustitutiva. En 9 pacientes, se observó linfopenia T y en 1 paciente, compromiso inmune combinado.

**Palabras clave:** *síndrome de Down; trisomía 21; enfermedades del sistema inmune; infección recurrente; hipogammaglobulinemia.*

doi (español): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10063>

doi (inglés): <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2023-10063.eng>

**Cómo citar:** Merhar CM, Liberatore DI. Compromiso inmunológico en pacientes con síndrome de Down. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr* 2024;122(3):e202310063.

<sup>a</sup> Sección Inmunología, Departamento de Pediatría, Hospital Italiano de Buenos Aires, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

**Correspondencia para Claudia Merhar:** [claudia.merhar@hospitalitaliano.org.ar](mailto:claudia.merhar@hospitalitaliano.org.ar)

**Financiamiento:** Ninguno.

**Conflicto de intereses:** Ninguno que declarar.

**Recibido:** 12-4-2023

**Aceptado:** 22-9-2023



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Atribución-No Comercial-Sin Obra Derivada 4.0 Internacional. Atribución — Permite copiar, distribuir y comunicar públicamente la obra. A cambio se debe reconocer y citar al autor original. No Comercial — Esta obra no puede ser utilizada con finalidades comerciales, a menos que se obtenga el permiso. Sin Obra Derivada — Si remezcla, transforma o crea a partir del material, no puede difundir el material modificado.

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) está relacionado con la trisomía del cromosoma 21 y tiene una prevalencia aproximada de 1 en 1000 nacidos vivos.<sup>1</sup> Es la cromosopatía viable más frecuente en los recién nacidos vivos.<sup>1,2</sup> Se caracteriza por presentar discapacidad intelectual y rasgos fenotípicos particulares. Se asocia a cardiopatías congénitas, obesidad, leucemia, enfermedades autoinmunes (enfermedad celíaca, hipotiroidismo y diabetes *mellitus* tipo I) y enfermedad de Alzheimer.<sup>2</sup> La esperanza de vida alcanza actualmente los 50-60 años de edad.<sup>3</sup>

La morbimortalidad se encuentra muy aumentada debido a las infecciones del tracto respiratorio. Dentro de las causas no inmunológicas, se pueden mencionar anomalías anatómicas de la vía aérea, alteraciones congénitas del conducto auditivo, el reflujo gastroesofágico y/o la aspiración nasofaríngea.<sup>4</sup> Dentro de las causas de origen inmune que aumentan dicha susceptibilidad, se han descrito: hipogammaglobulinemia de los isotipos A y M, de subclases de inmunoglobulina G (IgG2, IgG4), disminución de la respuesta de anticuerpos a vacunas, disminución en la proliferación de linfocitos B, disminución del número de linfocitos B totales y de memoria, disminución de la quimiotaxis de los neutrófilos, disminución del número absoluto de células NK.<sup>5-10</sup> Factores que podrían contribuir a la disregulación inmune y la consecuente autoinmunidad son la alteración en la tolerancia central, anomalías tímicas y defectos en el desarrollo de los timocitos, particularmente en las células T reguladoras.<sup>11</sup>

Sin embargo, no siempre se evalúa la inmunidad en estos pacientes.<sup>12</sup> El objetivo de este trabajo fue evaluar el compromiso inmunológico en pacientes con SD derivados a la sección de Inmunología de nuestro hospital.

## POBLACIÓN Y MÉTODOS

Se describe una serie de casos de todos los pacientes con SD con compromiso inmunológico atendidos en la sección de Inmunología Pediátrica del Hospital Italiano de Buenos Aires entre el 1 de junio de 2016 y el 31 de mayo de 2022.

Se evaluó presentación clínica, laboratorio con hemograma, determinación de inmunoglobulinas por nefelometría, respuesta de anticuerpos por ELISA y fenotipo linfocitario por citometría de flujo. Los pacientes fueron derivados por infecciones o por hallazgo de algún dato patológico de laboratorio (hipogammaglobulinemia y/o

leucopenia leve). Las infecciones fueron recurrentes, graves, de evolución prolongada, y/o con escasa respuesta a los tratamientos habituales. Presentaron neumonías complicadas que requirieron internación y/o neumonías virales y/o bronquiolitis y/u otitis supuradas.

El compromiso de la inmunidad celular se estableció cuantitativamente con el valor de linfocitos T CD3, CD4 y CD8. Se compararon los datos obtenidos en relación con las tablas de valores normales para la edad.<sup>13</sup>

El compromiso de la inmunidad humoral se determinó con valores de inmunoglobulinas (IgG, IgA e IgM) y se definió hipogammaglobulinemia con valores menores a 2 desviaciones estándar para la edad. También se determinó cualitativamente, evaluando la respuesta específica a diferentes antígenos proteicos: anticuerpos antitoxoide tetánico y antihepatitis B (en menores de 12 meses con más de 2 dosis de vacuna) y antihepatitis A, sarampión, rubéola, varicela (en mayores de 12 meses).

La respuesta a antígenos polisacáridos fue valorada con título de anticuerpos antineumocócicos globales pre- y postestímulo a las 6 semanas de aplicada la vacuna antineumocócica no conjugada 23-valente. Criterio de respuesta adecuada:  $\geq 113$  mg/l.<sup>14</sup> Con respecto a la respuesta a antígenos polisacáridos, se analizaron 2 grupos: pacientes entre 2 y 4 años, y pacientes mayores de 4 años. En el primer grupo, se indicó una segunda dosis de la vacuna no conjugada luego de los 4 años y se reevaluó la respuesta. Se definió como falla de respuesta a polisacáridos definitiva solo a los pacientes mayores de 4 años. En ambos grupos, se define una falla de respuesta tanto cuando no responden inicialmente con el nivel adecuado de anticuerpos antineumocócicos como cuando no sostienen dicha respuesta a los 6 meses.

## Consideraciones éticas

Este protocolo fue redactado y realizado en conformidad con las actuales normas nacionales e internacionales: Declaración de la Asociación Médica Mundial de Helsinki, las Normas de Buenas Prácticas ICH E6, Resolución del Ministerio de Salud 1480/11 y Ley 3301/09 de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires. Se proporcionó la mayor protección para el paciente. El protocolo fue presentado y aprobado por el Comité Evaluador de Proyectos de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires (CEPI) con el N.º 6218 PRIISA N.º 5881.

## RESULTADOS

Fueron derivados 30 pacientes con SD y sospecha de compromiso inmunológico. Se excluyeron 6 pacientes con evaluación inmunológica normal. Se analizaron 24 pacientes. La mediana de edad en la primera consulta fue 2 años y 3 meses (2 meses a 17 años). Diecisiete pacientes fueron derivados por infecciones y 7 por hallazgo patológico de laboratorio, 1 de los cuales presentó una neumonía durante el seguimiento. De los 17 pacientes que presentaron infecciones, la mediana de edad de inicio fue 6 meses (1 mes a 9 años) y la mediana de edad de la primera consulta fue de 2 años y 9 meses. La mediana del tiempo de seguimiento fue de 2 años y 5 meses (tiempo mínimo 1 mes y máximo 6 años y 10 meses).

Se observó linfopenia T en 9 de 24 pacientes (37,5 %, IC95% 18,8-59,4) y linfopenia T CD4 en 3 de 24 pacientes (12,5 %, IC95% 2,7-32,4). En 3 de 24 pacientes (12,5 % IC95% 2,7-32,4), encontramos agammaglobulinemia con linfocitos B presentes. Un paciente (4,2 %, IC95% 0,1-21,1) presentó valores de IgM e IgA disminuidos para la edad. En 15 de 24 pacientes (62,5 %, IC95% 40,6-81,2), se observó linfopenia B. En 1 de 24 (4,2 %, IC95% 0,1-21,1), se detectó un compromiso inmune combinado: linfopenia T absoluta y agammaglobulinemia de los 3 isotipos (*Tabla 1*). Se observó una respuesta adecuada a antígenos proteicos en los 24 pacientes evaluados (IC95% 85,8-100). Con respecto a la respuesta a antígenos polisacáridos, se analizaron 2 grupos: pacientes entre 2 y

TABLA 1. Valores de laboratorio

Edad (años)	LINFOCITOS TOTALES (/mm <sup>3</sup> )	CD3 N/mm <sup>3</sup> (%)	CD4 N/mm <sup>3</sup> (%)	CD8 N/mm <sup>3</sup> (%)	CD19 N/mm <sup>3</sup> (%)	IgG (mg/dl)	IgA (mg/dl)	IgM (mg/dl)	Respuesta a antígenos polisacáridos	
1	9	3648	3090 (84)	<b>659 (18)</b>	2311 (62)	<b>69 (1,9)</b>	1310	160	<b>40</b>	<b>FRP</b>
2	4	2548	2142 (84)	1224 (48)	841 (33)	239 (9)	851	<b>43</b>	<b>33</b>	<b>FRP</b>
3	0,5	3607	2240 (61)	1600 (44)	557 (15)	1039 (28)	792	22	34	<b>FRP</b>
4	1	<b>1248</b>	<b>831 (67)</b>	<b>522 (42)</b>	<b>217 (17)</b>	200 (16)	1130	58	66	<b>FRP</b>
6	17	4958	3294 (66)	1182 (24)	2091 (42)	<b>53 (1,4)</b>	2110	388	96	<b>FRP</b>
7	1	2508	<b>832 (33)</b>	<b>588 (23)</b>	<b>251 (10)</b>	925 (37)	1200	60	172	<b>FRP</b>
8	0,5	2880	2168 (73)	1448 (49)	700 (24)	709 (24)	<b>&lt;200</b>	<b>9</b>	<b>14</b>	NR
9	1	2765	1554 (55)	<b>761 (27)</b>	724 (26)	454 (16)	814	195	121	<b>FRP</b>
10	8	<b>1440</b>	<b>1165 (75)</b>	<b>591 (38)</b>	<b>566 (36)</b>	140 (9)	1440	108	99	NR
11	0,16	NR	2903 (60)	1790 (37)	983 (20)	<b>290 (6)</b>	<b>&lt;200</b>	<b>&lt;6</b>	<b>&lt;25</b>	NR
12	3,75	2984	2330 (78)	<b>538 (18)</b>	1734 (58)	<b>29 (1)</b>	752	143	99	<b>FRP</b>
13	4	2444	1397 (81)	NR	726 (42)	<b>205 (11)</b>	1100	86	47	<b>FRP</b>
16	2,5	2178	1906 (86)	856 (39)	843 (38)	<b>173 (7,8)</b>	635	53	28	<b>FRP</b>
17	1,5	<b>2327</b>	<b>1045 (45)</b>	<b>796 (34)</b>	<b>209 (9)</b>	825 (35)	628	52	58	<b>FRP</b>
18	0,16	<b>2250</b>	<b>1130 (49)</b>	<b>609 (26)</b>	<b>520 (22)</b>	683 (30)	<b>&lt;200</b>	<b>9</b>	<b>26</b>	<b>FRP</b>
20	0,5	2644	<b>1849 (69)</b>	<b>1187 (44)</b>	602 (22)	<b>109 (4)</b>	347	32	118	NR
21	0,25	3510	2876 (75)	2244 (58)	652 (17)	<b>190 (5)</b>	<b>&lt;200</b>	19	65	NR
24	1,5	<b>932</b>	<b>405 (44)</b>	<b>189 (20)</b>	<b>158 (17)</b>	<b>301 (32)</b>	619	44	64	NR
25	16	<b>658</b>	<b>546 (82)</b>	<b>308 (46)</b>	<b>227 (34)</b>	<b>38 (5)</b>	1190	243	71	NR
26	8	6908	6800 (91)	1933 (26)	4758 (64)	<b>22 (0,3)</b>	610	104	31	NR
27	2	2320	1533 (65)	523 (22)	961 (41)	<b>147 (6)</b>	556	35	55	Normal
28	2,75	2077	1808 (87)	1066 (51)	645 (31)	<b>65 (3)</b>	506	66	27	Normal
29	14	<b>1081</b>	<b>641 (60)</b>	<b>300 (28)</b>	<b>324 (30)</b>	<b>50 (5)</b>	1080	159	94	NR
30	3	1884	1383 (74)	<b>196 (11)</b>	1119 (60)	<b>189 (10)</b>	848	111	85	Normal

Se detallan los resultados de laboratorio de la primera evaluación inmunológica y la respuesta a antígenos polisacáridos (luego de la vacuna antineumocócica polisacárida 23-valente). Los valores en rojo corresponden a valores alterados para la edad.

FRP: falla de respuesta a polisacáridos; IgA: inmunoglobulina A; IgG: inmunoglobulina G; IgM: inmunoglobulina M; NR: no realizado.

4 años, y pacientes mayores de 4 años. En el primer grupo, se observó una falla de respuesta en 6 de 9 pacientes (66,7 %, IC95% 30-92). En mayores de 4 años, esta falla de respuesta a polisacáridos se observó en 6 de 6 pacientes (IC95% 54-100).

Los 12 pacientes con falla de respuesta a polisacáridos recibieron tratamiento preventivo, antibiótico y/o gammaglobulina, y se observó una disminución marcada de la recurrencia de los episodios infecciosos. En 4 pacientes asintomáticos derivados por hallazgo de laboratorio, se evidenció compromiso celular que requirió indicación de quimioprofilaxis. Se destaca una paciente que había presentado quilotórax como complicación de su cardiopatía; la linfopenia y la hipogammaglobulinemia se corrigieron al superar este cuadro. Sin embargo, en su evolución, desarrolló falla de respuesta a polisacáridos 2 años después.

## DISCUSIÓN

La susceptibilidad a contraer infecciones respiratorias está aumentada en pacientes con síndrome de Down. En pacientes con determinación normal de inmunoglobulinas, se debe evaluar la funcionalidad; esto se realiza con la titulación de anticuerpos específicos contra los antígenos contenidos en las vacunas, por ejemplo, IgG contra toxoide tetánico, hepatitis B, sarampión, varicela, etc. La mayoría de las vacunas presentan un antígeno proteico; la respuesta inmune humoral contra estos antígenos se desarrolla tempranamente en la vida y esta es la razón por la cual se pueden indicar estas vacunas desde el primer día de vida. En cambio, la respuesta de anticuerpos a los antígenos polisacáridos es linfocito T independiente y se desarrolla posteriormente. Se evalúa con la respuesta a la vacuna antineumocócica no conjugada. La vacuna antineumocócica no conjugada puede aplicarse a partir de los 2 años, pero se considera falla de respuesta a partir de los 4 años. Entre los 2 y 4 años de edad, puede haber una ausencia de respuesta adecuada por inmadurez. Por lo tanto, cuando la respuesta es baja, se indica una segunda dosis luego de los 4 años para definir esta deficiencia inmune humoral. La quimioprofilaxis indicada para falla de respuesta a polisacáridos es trimetoprima-sulfametoxazol 3-5 mg/kg/día dosis diaria; si fracasa, se debe indicar gammaglobulina sustitutiva.

Los pacientes con compromiso celular

aislado recibieron quimioprofilaxis trisemanal para *Pneumocystis jirovecii* con trimetoprima-sulfametoxazol 3-5 mg/kg/dosis.

En conclusión, en nuestro trabajo se describe el compromiso inmune humoral, celular o combinado en 24 pacientes con SD. Se indicó tratamiento preventivo en 17 pacientes y se observó una significativa disminución en la morbilidad, sin requerimiento de internaciones posteriores a esta intervención, lo que mejoró notablemente la calidad de vida de estos niños y sus familias. Por lo tanto, reforzamos la indicación de que los pacientes con síndrome de Down e infecciones recurrentes y/o hallazgo patológico de laboratorio sean derivados al inmunólogo para evaluar el compromiso inmune y eventualmente indicar tratamiento con el objetivo de prevenir infecciones. ■

## Agradecimientos

A la Dra. Lucía G Pérez. Departamento de Investigación del Hospital Italiano de Buenos Aires.

## REFERENCIAS

- Davidson MA. Primary care for children and adolescents with Down syndrome. *Pediatr Clin North Am.* 2008;55(5):1099-1114.
- Hassold TJ, Jacobs PA. Trisomy in man. *Annu Rev Genet.* 1984;18:69-97.
- Jensen KM, Bulova PD. Managing the care of adults with Down's syndrome. *BMJ.* 2014;349:g5596.
- Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol.* 2011;164(1):9-16.
- Burgio GR, Lanzavecchia A, Maccario R, Vitiello A, et al. Immunodeficiency in Down's syndrome: T-lymphocyte subset imbalance in trisomic children. *Clin Exp Immunol.* 1978;33(2):298-301.
- Kusters MAA, Verstegen RHJ, Gemen EFA, de Vries E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clin Exp Immunol.* 2009;156(2):189-93.
- Verstegen RHJ, Driessen GJ, Bartol SJW, van Noesel CJM, et al. Defective B-cell memory in patients with Down syndrome. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;134(6):1346-53. e9.
- Verstegen RHJ, Kusters MAA, Gemen EFA, de Vries E. Down syndrome B-lymphocyte subpopulations, intrinsic defect or decreased T-lymphocyte help. *Pediatr Res.* 2010;67(5):563-9.
- de Hingh YC, van der Vossen PW, Gemen EFA, Mulder AB, et al. Intrinsic abnormalities of lymphocyte counts in children with down syndrome. *J Pediatr.* 2005;147(6):744-7.
- Dieudonné Y, Uring-Lambert B, Jeljeli MM, Gies V, et al. Immune defect in adults with Down syndrome: insights into a complex issue. *Front Immunol.* 2020;11:840.
- Marcovecchio GE, Bortolomai I, Ferrua F, Fontana E, et al. Thymic Epithelium Abnormalities in DiGeorge and Down Syndrome Patients Contribute to Dysregulation in T Cell Development. *Front Immunol.* 2019;10:447.
- González-Cerrajero M, Quero-Escalada M, Moldenhauer F, Suárez Fernández C. Recomendaciones para la atención a

- los adultos con síndrome de Down. Revisión de la literatura. *Semergen*. 2018;44(5):342-50.
13. Sullivan KE, Stiehm R (ed). *Stiehm's Immune Deficiencies: Inborn Errors of Immunity*. San Diego, CA: Academic Press; 2014.
14. Cabanillas D, D'Alessandro V, Diez G, Regairaz L. Falla de respuesta anticorpórea frente a antígenos polisacáridos. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr*. 2014;112(6):e24.