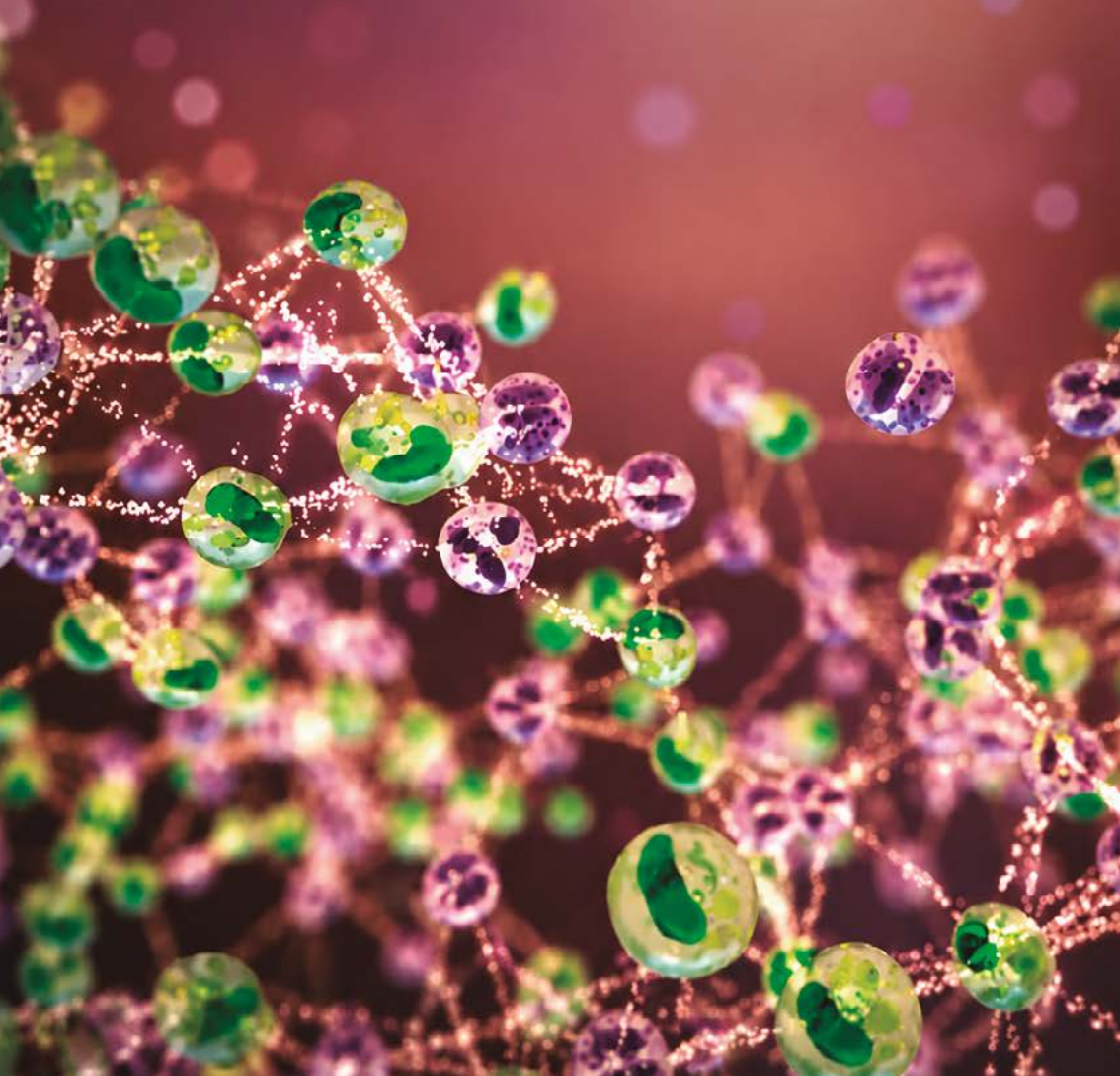


LA DISFUNCIÓN IMMUNITARIA EN EL SÍNDROME DE DOWN

- 1. Consideraciones clínicas en relación con la disregulación inmune y la inmunodeficiencia en el síndrome de Down**
- 2. Cómo trato la disregulación inmune en el síndrome de Down**
- 3. Estrés, neuroinflamación crónica y disfunción inmunitaria en el síndrome de Down**



FUNDACION
IBEROAMERICANA
DOWN21



LA DISFUNCIÓN IMMUNITARIA EN EL SÍNDROME DE DOWN

1. Consideraciones clínicas en relación con la disregulación inmune y la inmunodeficiencia en el síndrome de Down
2. Cómo trato la disregulación inmune en el síndrome de Down
3. Estrés, neuroinflamación crónica y disfunción inmunitaria en el síndrome de Down

Colección Cuadernos de Actualidad
Director: Jesús Flórez
Fundación Iberoamericana Down21
www.down21.org

La disfunción inmunitaria en el síndrome de Down

- 1. Consideraciones clínicas en relación con la disregulación inmune y la inmunodeficiencia en el síndrome de Down**
- 2. Cómo trato la disregulación inmune en el síndrome de Down**
- 3. Estrés, neuroinflamación crónica y disfunción inmunitaria en el síndrome de Down**

© Fundación Iberoamericana Down21

Edita: Fundación Iberoamericana Down21
Santander 2026

Realiza:
Consultores Initier S.L., Santander

SUMARIO

Presentación	7
---------------------------	----------

1. Consideraciones clínicas en relación con la disregulación inmune y la inmunodeficiencia en el síndrome de Down	9
--	----------

Introducción	11
La autoinmunidad en el síndrome de Down	13
Evaluación de la autoinmunidad en el síndrome de Down	16
Disregulación inmunitaria en el síndrome de Down	17
Disregulación de la inmunidad innata	17
Evaluación de la inmunidad innata en el síndrome de Down	19
Anomalías en la inmunidad adaptativa mediada por células T	19
Anomalías en la inmunidad adaptativa mediada por células B	21
Evaluación de la inmunidad adaptativa en el síndrome de Down	22
Interferonopatía en el síndrome de Down	24
Evaluación de la interferonopatía en el síndrome de Down	26
Implicaciones terapéuticas	28
Inhibidores JAK en el síndrome de Down	28
Inmunoglobulina intravenosa (IVIG) en el trastorno de regresión en el síndrome de Down (DSRD)	29
Terapias que deplecionan las células B en el síndrome de Down	30
Los corticoesteroides en el síndrome de Down	31
Otras terapias biológicas en el síndrome de Down	31
Discusión y conclusión	33
Referencias	36

2. Cómo trato la disregulación inmune en el síndrome de Down	47
---	-----------

Resumen	49
Introducción	50
Caso clínico 1	55

La inmunodeficiencia en el SD 58

Linfopenia 59

Hipogammaglobulinemia 61

Respuesta a las vacunas 61

Profilaxis con antibióticos y reposición
de inmunoglobulina 63

Caso clínico 2 66

La autoinmunidad en el SD 66

El Trastorno de Regresión en el síndrome de Down 68

La enfermedad de Alzheimer

Caso clínico 3 71

La inflamación cutánea en el SD 71

La autoinflamación en el SD 72

Conclusiones 74

Referencias 76

**3. Estrés, neuroinflamación crónica y disfunción
inmunitaria en el síndrome de Down..... 85**

Introducción 87

La respuesta inflamatoria 88

La neuroinflamación crónica en el síndrome de Down 89

El papel de los agentes estresores 92

Agentes estresores en el síndrome de Down 96

El impacto final 97

Conclusión 100

Referencias 101

PRESENTACIÓN

Los sustanciales avances conseguidos en los últimos años en el despliegue de capacidades de las personas con síndrome de Down –asumidas las enormes diferencias entre unos individuos y otros– son recibidos por la sociedad con evidente satisfacción. La positiva repercusión en la calidad de vida invita a incrementar los mecanismos de la inclusión social, de la oferta de trabajo, de participación en múltiples aspectos de la vida social.

Pero sigue existiendo patología asociada al síndrome de Down que se manifiesta en diversos órganos, desde el cerebro a la piel, de intensidad y gravedad variables; y ello es tanto más destacable cuanto más se prolonga la esperanza de vida, porque transcurre más tiempo para que la patología siga evolucionando a lo largo de la vida o aparezca nueva problemática propia del adulto.

Eso ha promovido que las grandes instituciones comprometidas con el síndrome de Down hayan reforzado sus esfuerzos en favor de que los investigadores biomédicos, básicos y clínicos, incrementen su actividad; estos esfuerzos se están traduciendo en propuestas concretas sobre áreas que, por su complejidad, exigen mayores recursos que aseguren mejor detección y seguimiento de una determinada patología, garantes de un temprano tratamiento.

Una de estas áreas problemáticas es el estado del sistema inmunitario, que se extiende desde la simple respuesta inflamatoria a una infección o trauma hasta el desarrollo de una enfermedad autoinmunitaria. Su deficiencia había sido descrita en los medios profesionales pero ha sido necesaria la devastadora pandemia COVID-19, con sus duras estadísticas sobre la morbilidad y mortalidad de las personas con síndrome de Down, para despertar a las instituciones civiles relacionada con este síndrome sobre los problemas inmunológicos que caracterizan a tales personas.

El objetivo de este Cuaderno de Actualidad es explicar ampliamente la específica problemática de la disfunción inmunitaria y de la autoinmunidad en el síndrome de Down. El primer artículo se centra en analizar con detalle el proceso inmunitario en general, para centrarse después en las particularidades propias de este síndrome y sus posibles tratamientos. Este estudio fue fruto de la preocupación de los miembros del *Down Syndrome Medical*

Interest Group (USA) Immune Disorders Working Group, los cuales recabaron el apoyo de los miembros del *Clinical Immunology Society Early Career Immunological Committee* para analizar conjuntamente la problemática inmunitaria en el síndrome de Down y exponer propuestas concretas, prácticas y específicas, que ayuden a prestar una mayor atención a esta problemática en los programas de salud y en el discurrir de la clínica médica diaria, desde la atención primaria a la terciaria.

El segundo artículo, cuya primera autora es la misma que la del primero, presenta tres casos concretos que le sirven para analizar y concretar la terapéutica en las distintas formas de disfunción inmunitaria.

También la investigación neurobiológica, desde lo molecular hasta su expresión última en las manifestaciones de la conducta, ha seguido progresando de manera espectacular. Y esto abarca desde el periodo fetal hasta la etapa del envejecimiento, que en nuestro caso es prematuro. Sin duda, gran parte del interés y de la preocupación en el ámbito de la investigación se han centrado, por lógicos motivos, en la evolución natural hacia la enfermedad de Alzheimer. Pero son dignos de mención los intentos por analizar a fondo la problemática biológica del cerebro en las primeras etapas de la vida: fetal, niñez, adolescencia. Porque, en definitiva, ella constituye el punto de partida para la ulterior evolución del individuo. Y es ahí donde la moderna investigación destaca el entrecruzamiento entre la realidad inmunitaria establecida en el cerebro del síndrome de Down y la reacción neuroendocrina cerebral que dirige la respuesta a los estímulos externos e internos que constantemente lo activan. El tercer artículo aborda de manera concreta la repercusión de esta disfunción en el cerebro de las personas con síndrome de Down, desde la etapa prenatal hasta la ancianidad: la neuroinflamación crónica y la disfunción inmunitaria. Analiza con especial atención al papel importante que los factores estresantes desempeñan como desencadenantes de respuestas conductuales y de determinados procesos neuropatológicos, característicos de la trisomía 21.

Fundación Iberoamericana Down21

1.

Consideraciones clínicas en relación con la disregulación inmune y la inmunodeficiencia en el síndrome de Down

Melissa Gans¹, Juanita Valdes Camacho², Matthew Wyke¹, Kasama Manothummetha¹, Harry Lesmana³, Jacqueline Squire⁴, Joao Pedro Lopes⁵, Erica G. Schmitt⁶, Hanadys Ale⁷, Junghee J. Shin⁸, Natalia Chaimowitz⁹, Carolyn Baloh¹⁰, Dusan Bogunovic¹¹, Joaquin Espinosa¹²

¹ Jackson Health System, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA;

² LSU Health Shreveport, Shreveport, LA, USA;

³ Cleveland Clinic, Cleveland, OH, USA;

⁴ Mayo Clinic Jacksonville, Jacksonville, FL, USA;

⁵ UH Rainbow Babies and Children's Hospital, Case Western Reserve University School of Medicine, Cleveland, OH, USA;

⁶ Washington University in St. Louis School of Medicine, St. Louis, MO, USA;

⁷ Memorial Healthcare System, Hollywood, FL, USA;

⁸ Yale University, New Haven, CT, USA;

⁹ Cook Children's Medical Center, Fort Worth, TX, USA;

¹⁰ Brigham and Women's Hospital, Boston, MA, USA;

¹¹ Columbia University Medical Center, New York, NY, USA;

¹² Linda Crnic Institute for Down Syndrome, University of Colorado Anschutz, Aurora, CO, USA.

Clinical considerations for immune dysregulation and immunodeficiency in Down syndrome. J. Hum. Immun. 2026 Vol. 2 No. 5 e20260052. <https://doi.org/10.70962/jhi.20260052>

ABREVIATURAS

ABCs: Células B asociadas a la edad
AIRE: Factor de transcripción del regulador autoinmune
AITD: Enfermedad tiroidea autoimmune
ARDS: Síndrome de distrés respiratorio
CBC: Recuento completo de células sanguíneas
CHD: Cardiopatías congénitas
CVID: Inmunodeficiencia variable común
DSRD: Trastorno de regresión en el síndrome de Down
HLH: Linfhistiocitosis fagocítica
IFN: Interferón
IFNR: Receptor del interferón
Ig: Inmunoglobulinas
IL: Interleucina
ISGs: Genes estimulados por interferón
IUIS: International Union of Immunological Societies
IVIG: Inmunoglobulina intravenosa
JAK/STAT: Vía de señalización conjugada por la cinasa JAK y factores de transcripción STAT
LCR: Líquido cefalorraquídeo
MUSK: Cinasa específica del músculo
NK: Células citotóxicas (killer)
RSV: Virus respiratorio sincitial
SAD: Deficiencia específica en anticuerpos
SLE: Lupus eritematoso sistémico
T1D: Diabetes tipo 1
TCR: Receptor de linfocitos T
TLR: Desregulación de receptores tipo Toll
TNF: Factor de necrosis tumoral
TRECs: Círculos de escisión del receptor de células T
Treg: Linfocitos T reguladores
VDJ: Segmentos génicos V, D y J

I. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) o trisomía 21 (T21) es la anomalía cromosómica más frecuente y causa principal de la discapacidad intelectual y del desarrollo en todo el mundo¹. Gracias a los avances en los programas de inclusión y en la atención médica especializada, las personas con SD disfrutan ahora de una prolongada adultez². El SD se caracteriza por presentar grados diversos en su alteración cognitiva, retraso del crecimiento y dismorfogenia en sus órganos, y un aumento en el riesgo de una amplia franja de comorbilidades que afectan a importantes órganos, muchas de las cuales implican a procesos autoinmunes y/o inflamatorios (fig. 1)¹. La T21 provoca un perfil propio de riesgo clínico, que incluye a las altas tasas de cardiopatías congénitas, trastornos de visión y audición, hipotonía, apnea obstructiva del sueño, anomalías hematológicas y problemas neurológicos como son el trastorno del espectro autista y los trastornos epilépticos³. Las personas con SD muestran un aumento en el riesgo de diversas enfermedades autoinmunes^{4,5}, si bien es notable que tengan menor riesgo de padecer la mayoría de los tumores sólidos⁶, la hipertensión y el infarto de miocardio⁷.

Claramente presentan un aumento en el riesgo de tener complicaciones tras las infecciones, que son causa importante de la mortalidad y del incremento en la atención clínica que requieren⁸. Concretamente, las personas con SD son susceptibles de manera desproporcionada a las infecciones senopulmonares⁹. Históricamente, se ha atribuido esta vulnerabilidad a factores no inmunológicos, como son las anomalías estructurales de las vías respiratorias altas, la apnea obstructiva del sueño, las malformaciones congénitas de las vías respiratorias bajas y las cardiopatías congénitas¹⁰. Estas alteraciones, ciertamente, pueden comprometer la función respiratoria y crear un ambiente más proclive a las infecciones^{11,12}. Sin embargo, sabemos que existe también una confluencia de factores que afectan a los mecanismos de defensa inmunitaria, que conducen a que tengamos una mayor conciencia de la inmunodeficiencia y la disregulación inmunitaria propias del SD. Si bien carecemos de datos suficientes como para concluir que los pacientes con SD tienen una mayor tasa de infecciones, sus consecuencias son claramente más graves; y ello define lo que consideramos como una inmunodeficiencia propia del SD.

Además, el bien conocido aumento de riesgo de autoinmunidad en el SD y la incapacidad de su sistema inmunitario para regular adecuadamente sus respuestas a los estímulos¹³⁻¹⁶ nos conducen a pensar que en el SD existe un estado de disregulación inmunitaria crónica.

Aproximadamente, 1 de cada 700 niños nacen cada año con SD en USA¹⁷. Pese a ser el síndrome genético más frecuente asociado a defectos inmunitarios¹⁸, el SD no está actualmente incluido en la clasificación de 2024 sobre Errores de nacimiento de inmunidad recopilados por el Comité de Expertos de la *International Union of Immunological Societies* (IUIS)¹⁹. Más aún, las actuales directrices de salud para niños y adultos con SD no señalan de forma directa los aspectos propios del sistema inmune en esta población, ni ofrecen recomendaciones específicas para la evaluación de su inmunidad y su seguimiento^{3,20}.

En los últimos años ha ido creciendo el número de estudios que describen la patofisiología de la disfunción inmunitaria en el SD, que podrían explicar por qué estas personas son más propensas a presentar complicaciones tras las infecciones y a los trastornos de carácter inmunitario. Este artículo revisa nuestros últimos conocimientos sobre la inmunidad en el SD poniendo un foco especial en las consideraciones clínicas de carácter práctico de cara a un cribado rutinario de la disfunción inmunitaria en esta población, junto a sus posibles opciones de tratamiento. El presente estudio se debe al trabajo realizado por parte de los miembros del *Clinical Immunology Society Early Career Immunological Committee* y los miembros del *Down Syndrome Medical Interest Group (USA) Immune Disorders Working Group*.

Disponemos de varias revisiones excelentes que cubren los últimos avances en la investigación sobre los mecanismos moleculares y celulares de la disregulación inmunitaria en el SD^{5,21,22}. Como hemos mencionado, nos centramos aquí en las áreas clave de importancia clínica sobre cómo abordar la evaluación de los trastornos inmunitarios en el SD y su posible terapéutica.

LA AUTOINMUNIDAD EN EL SÍNDROME DE DOWN

Las personas con SD muestran tasas mayores de problemas autoinmunes si se las compara con la población control de la misma edad y sexo^{4,23} (fig. 1).

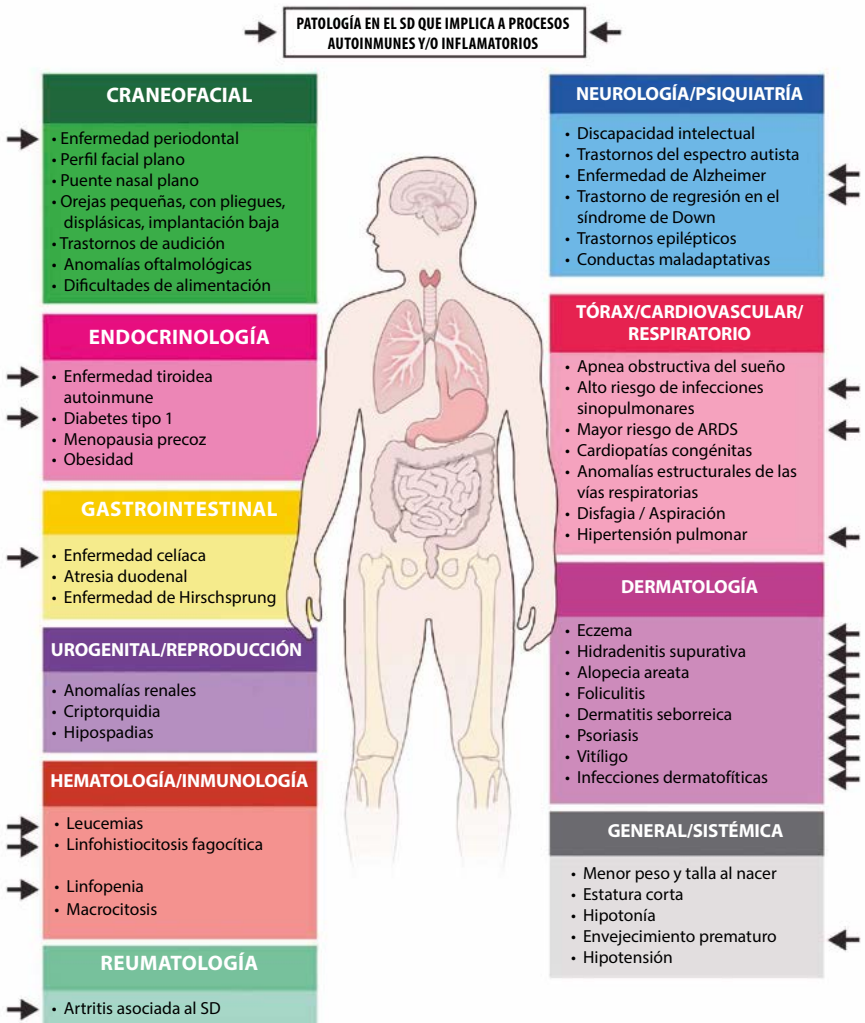


Fig. 1. Visión de conjunto de las manifestaciones clínicas y hallazgos exploratorios en las personas con síndrome de Down, señalando las que implican procesos de inmunidad y/o inflamatorios

La enfermedad tiroidea autoinmune (AITD por sus siglas en inglés) tiene alta prevalencia con más del 50% de adultos que habrán desarrollado una disfunción tiroidea, mayormente en forma de hipotiroidismo²⁴. Tanto la *American Academy of Pediatrics* como las *Medical Care Guidelines for Adults with DS* de la *Global Foundation* destacan la importancia de realizar el cribado de la AITD^{3,20}, ya que son críticos su detección precoz e inmediato tratamiento. En un reciente estudio sobre más de 200 individuos con SD, más del 50% de los adultos dieron positivo para anticuerpos de la peroxidasa antitiroidea²⁵, precisamente uno de los muchos anticuerpos asociados a la AITD. Por detrás de la AITD, los problemas inmunológicos de la piel conforman el segundo grupo de trastornos inmunológicos en el SD, entre ellos la alopecia areata, psoriasis y vitiligo²⁶. La dermatitis atópica, la dermatitis seborreica, la hidradenitis supurativa y muchas otras enfermedades inmunodermatológicas son también muy frecuentes en el SD. Muestran también un mayor riesgo de padecer enfermedad celíaca que es unas 10 veces más frecuente que en el resto de la población²⁷. Esta patología suele estar infradiagnosticada en el SD²⁸ y se caracteriza por presentar una frecuencia menor del alelo HLA de alto riesgo a diferencia de los pacientes con celíaca que no tienen SD, en los que más del 99% tienen un alelo HLA de alto riesgo²⁹; lo que sugiere que en el SD existen otros factores que contribuyen a la patogenia de enfermedad celíaca. Otros trastornos autoinmunes más frecuentes en el SD son la diabetes tipo 1 (T1D)^{3,20} y una forma de artritis conocida como artropatía del SD o artritis asociada al SD³⁰. La T1D muestra rasgos peculiares en el SD, como son su comienzo precoz (a menudo antes de los 5 años), un patrón diferencial de autoanticuerpos, y unas tasas más bajas de los alelos HLS asociados a la T1D típica³¹. La artritis asociada al SD también tiene una presentación propia, que por lo general se muestra como artritis reumatoide-poliarticular factor-negativo, con predominio en las pequeñas articulaciones de manos y muñecas³². Además, esta artritis se distingue de la artritis idiopática juvenil por disregulación de las células T cooperadoras foliculares, T cooperadoras periféricas y T reguladoras (Tregs)³³. Es de notar que un estudio halló que alrededor del 80% de los trastornos inmunitarios son diagnosticados durante la niñez en el SD, sin diferencias por sexo y con sólo un pequeño aumento de la tasa de hidradenitis supurativa en mujeres²⁵.

Los estudios más recientes demuestran la presencia en el SD de una tasa alta de producción de autoanticuerpos que tienen como diana a los principales sistemas orgánicos^{25,34}, lo que indica que muchos otros cuadros clínicos característicos de esta población podrían tener una base autoinmune. Por ejemplo, el trastorno de regresión en el síndrome de Down (DSRD por sus siglas en inglés), un trastorno marcado por un declive cognitivo agudo³⁵, ha sido asociado a la síntesis de inmunoglobulinas e hipercitocinemia en el sistema nervioso central³⁶.

Si bien no están plenamente dilucidados los mecanismos subyacentes que conducen a la autoinmunidad en el SD, es posible que intervengan mecanismos múltiples, muy especialmente la hipercitocinemia y la disregulación de las líneas celulares T y B. Es probable que la sobreexpresión de los genes del cromosoma 21 con poderosas funciones inmunitarias contribuya a este fenómeno, incluidos los genes que codifican cuatro subunidades del receptor del interferón (IFN) (*IFNAR1*, *IFNAR2*, *IFNGR2* e *IL10RB*)³⁷ y el factor de transcripción del regulador autoinmune (*AIRE*)³⁸. Se ha comprobado que en el SD existe en situación basal una elevación en la activación de la señalización IFN y su posterior señalización JAK/STAT^{13,14}. Se sabe que la hiperactividad de la señalización IFN es un factor de riesgo de autoinmunidad en la población general, como se ha demostrado en las variantes genéticas que llevan a un aumento de actividad de esta vía³⁹, y por el conocido alto riesgo de autoinmunidad tras la administración terapéutica de IFNs⁴⁰. En un amplio estudio multiómico de población con SD, los valores de IFN se veían positivamente asociados tanto con el grado de hipercitocinemia como con el grado de remodelación de las células T y B⁴¹. Podemos formular la hipótesis de que la hipercitocinemia es un efecto subsiguiente a este incremento en la activación de IFN, ya que las células T trisómicas estimuladas por IFN producen en abundancia citocinas proinflamatorias¹³. En cuanto a la triplicación de *AIRE*, la expresión de *AIRE* está paradójicamente reducida en los timos SD^{42,43}. Esta disregulación de *AIRE* que provoca un fallo central parcial probablemente permite a las células T autorreactivas salir del timo y, en presencia de una interferonopatía, contribuir a la hipercitocinemia observada en el SD.

Independientemente de las respuestas a IFN, en el SD están elevadas citocinas que se sabe que promueven la autoinmuni-

dad en la población general, como son el factor de necrosis tumoral (TNF- α), IL6, IL22, CXCL10, CCL2 (MCP1) y diversas isoformas de IL17^{25,44,45}. Este ambiente inflamatorio puede disregular las células T y B hacia un estado pro-autoinmune. Esto incluye cambios en subgrupos de células T hacia las efectoras, las de memoria, y las refractarias a la supresión mediada por Treg^{13,14}, y disregulación en subgrupos de células B hacia estados autorreactivos, como es el incremento de la frecuencia de células B CD11c⁺Tbet⁺CD21^{low}^{13,14}, asociados todos ellos a la producción de autoanticuerpos en la población general.

Evaluación de la autoinmunidad en el síndrome de Down

La producción de autoanticuerpos está generalizada en la población con SD y es dudosa su importancia a la hora de afectar al tratamiento clínico. En un análisis de 25 autoanticuerpos que pueden estar elevados en el SD se vio que casi el 100% de los participantes en la investigación eran positivos para alguno de ellos²⁵. Los autoanticuerpos clave que podrían influir en la práctica clínica de los individuos con SD son los asociados a la AITD (anti-TPO, anti-tiroglobulina, antireceptor de la hormona estimulante tiroidea), a la enfermedad celíaca (anti-transglutaminasa tisular, anti péptido deaminado de la gliadina) y paneles de autoanticuerpos T1D. También muestran altas tasas de positividad (más del 60%) los anticuerpos antinucleares²⁵. Esta presencia de autoanticuerpos ha de ser interpretada con precaución por parte de los clínicos, en concordancia con los síntomas detectables y la presentación clínica en su conjunto. La aparición de una comorbilidad puede exigir un análisis de los autoanticuerpos asociados a una parecida sintomatología en la población general. Por ejemplo, se vio que los autoanticuerpos anti-MUSK (cinasa específica de músculo), que subyacen en algunas formas de miastenia gravis, se encontraban elevados en el SD²⁵ y pueden explicar la etiología de parecida sintomatología en estas personas.

Muestran también hipocomplementemia, con fuerte depleción de los niveles de múltiples subunidades del complemento⁴⁵. Esto puede indicar una mantenida activación del complemento con el consiguiente consumo de la reactividad del autoanticuerpo, tal como se aprecia en el lupus eritematoso sistémico (SLE). Niveles altos de autoanticuerpo junto con una pronunciada hipocomplementemia podrían indicar un fenotipo autoinmune más fuerte en el SD.

DISREGULACIÓN INMUNITARIA EN EL SÍNDROME DE DOWN

Disregulación de la inmunidad innata

En el SD, la disregulación de la inmunidad innata puede contribuir tanto a un aumento de las complicaciones de las infecciones como a la autoinflamación (fig. 2).

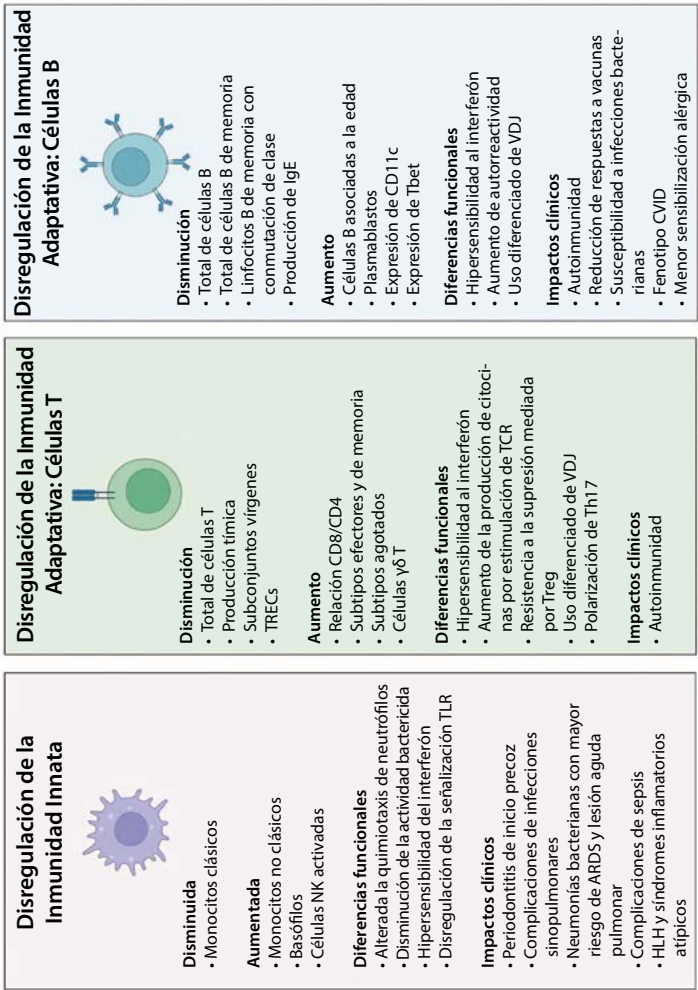


Fig. 2. Mecanismos y manifestaciones clínicas de la disregulación de la inmunidad innata y adaptativa en el síndrome de Down.

Si bien algunos estudios han demostrado una disminución en el recuento de neutrófilos en niños pequeños con SD^{46,47}, no se ha observado esto de manera constante en amplias cohortes, incluidas las de edades más altas^{41,48}. Como era de esperar, la disminución del recuento de todos los leucocitos estaba asociada a hospitalizaciones relacionadas con infecciones⁴⁷. Se han descrito alteraciones de la quimiotaxis y capacidad bactericida de los neutrófilos en el SD, pero la fagocitosis y el impulso oxidativo no parecen diferir de manera significativa⁴⁹. Se ha apreciado una disregulación intrínseca de las concentraciones intracelulares de calcio en los neutrófilos, importantes para la función celular⁵⁰. Clínicamente, los efectos de la disregulación de los neutrófilos en el SD pueden contribuir al aumento de las tasas de infecciones bacterianas, ya que son cruciales para impedir las sepsis⁵¹, y es probable que su disfunción en el SD contribuya al aumento de la mortalidad por septicemia en esta población^{52,53}. Además, muestran un alto riesgo de presentar periodontitis precoz por razones poco claras⁵⁴, pero cabe pensar que la disfunción neutrofilica contribuya probablemente a este fenotipo sobre la base de que los pacientes con conocidos trastornos de los neutrófilos, como es la deficiencia en la adhesión leucocitaria, muestran de hecho enfermedad periodontal⁵⁵.

De forma similar a los neutrófilos, los monocitos en el SD muestran alteración de la fagocitosis y la quimiotaxis⁵⁶, aunque mantienen su función bactericida y varios componentes de la vía IFN están hiperactivados, lo que supone importantes implicaciones en la protección viral y la autoinflamación^{5,16,57}. Clínicamente, se piensa que los monocitos, y en especial los macrófagos, son importantes en el síndrome de distrés respiratorio (ARDS, por sus siglas en inglés)⁵⁸. Los pacientes con SD tienen alto riesgo de padecer lesiones agudas respiratorias y ARDS a partir de neumonías bacterianas, y la alteración de la función monocitaria puede contribuir a este problema clínico⁵⁹.

Los basófilos están aumentados en el SD, en concurrencia con un menor recuento de eosinófilos, lo que indica un sesgo o desviación mieloide^{34,41}, pero estas diferencias desaparecen en la edad adulta⁴⁸. No se conoce el impacto de la basofilia en el SD. Sin embargo, como se describe más adelante, las personas con SD muestran niveles mucho más bajos de IgE⁴⁵, lo que alteraría las respuestas mediadas por IgE vía basófilos y podrían explicar la

menor tasa de sensibilización alérgica en esta población⁶⁰.

Se han documentado anomalías en la célula asesina natural (*natural killer*, NK), tanto en número como en sus funciones⁶¹⁻⁶⁴. Diversos estudios han demostrado un aumento en la frecuencia con que aparece una población citotóxica de células NK (células NK CD16⁺CD56⁺) que expresan un incremento en los marcadores de la citotoxicidad y activación de las células NK¹⁴. Esta disfunción de las células NK contribuye probablemente a la linfocitosis fagocítica (HLH) y al síndrome inflamatorio atípico que se observa en algunos individuos con SD^{64,65}. Por último, se ha comprobado la presencia de una disregulación inmunitaria que involucra a las vías de señalización de los receptores tipo toll en personas con SD⁶⁶.

Evaluación de la inmunidad innata en el síndrome de Down

En la práctica clínica, el análisis anual del hemograma completo en sangre periférica con recuento diferencial para analizar la neutropenia junto con citometría de flujo para el fenotipado de linfocitos, puede ayudar a estratificar a los individuos con SD en riesgo de padecer infecciones más significativas y disregulación inmunitaria. Los clínicos han de conocer también las posibles anomalías en monocitos, eosinófilos y basófilos que pueden ser apreciados en el recuento diferencial y son típicas del SD. Sin embargo, incluso con recuentos celulares normales, es probable que existan anomalías a nivel funcional que requerirían un fenotipado más detallado, poco asequible en términos comerciales. Además, el fenotipado de linfocitos debería ser interpretado por un inmunólogo capaz de discernir entre los valores normales ajustados a la edad y la linfopenia. En la práctica clínica, finalmente, las personas con SD deben someterse a exploraciones periódicas de la enfermedad periodontal⁵⁴ y a que el tratamiento de una septicemia sea inmediato y agresivo⁵³.

Anomalías en la inmunidad adaptativa mediada por células T

En el SD, una anomalía en el compartimento del timo va asociada a la alteración de la tolerancia central, lo que lleva a una mayor susceptibilidad a las infecciones y a la enfermedad autoinmune^{67,68} (fig. 2). El timo es característicamente más pequeño y

contiene menos células —más visiblemente en la infancia, con menor salida de timocitos⁶⁹ y disminución de las células emigrantes tímicas⁷⁰. Existe también un impacto en la función tímica con una menor proporción de timocitos maduros, ya que la deficiencia en la maduración de las células T es un rasgo precoz⁷¹. Muestra también una hiperexpansión de células T γ/δ en comparación con los controles de la misma edad⁷². Se ha apreciado cambios en el estroma del timo que incluye una involución fibrótica que abarca a los microambientes de la corteza y del estroma⁷³, junto con defectos en los linfocitos tanto inmaduros como maduros, lo que contribuye probablemente a los trastornos autoinmunitarios observados en esta población^{74,75}. Un indicador que es clave de este infradesarrollo del timo es la reducción en el número de círculos de escisión del receptor de las células T (TRECs, por sus siglas en inglés), tal como se encuentra en la sangre periférica de los niños con SD en comparación con sus pares control⁷⁶. Se utilizan bajos TRECs en programas de cribado del recién nacido para identificar bebés con una inmunodeficiencia combinada grave (SCID)⁷⁷. Este ensayo detecta también niños con linfopenia de células T no-SCID, como puede ocurrir en niños con SD. Existe además un descenso en el recuento total de células T periféricas y un desequilibrio en sus subgrupos^{9,78}. En concreto, hay un aumento de la relación $CD8^+/CD4^+$ junto con un declive en las subpoblaciones de células T $CD8^+$ y $CD4^+$, que conduce a un incremento en la proporción de los subgrupos de células T efectoras y de memoria^{13,14,79}. También se encuentra alterada la función de las células T con una reducción en la proliferación de linfocitos provocada por la fitohemaglutinina⁸⁰, y eso tiende a empeorar con el tiempo⁸¹. Los linfocitos muestran signos de envejecimiento prematuro⁸² por razones desconocidas que probablemente sean globales en el SD, lo que contribuye a otros aspectos propios del fenotipo y no sólo al agotamiento de las células T⁸³. También se ha descrito una reducción en la función de las células Treg^{79,84}. Realmente la frecuencia de Tregs entre las células T es mayor en el SD, aunque los ensayos funcionales muestran que las células T en el SD se muestran resistentes a una supresión mediada por Treg¹³. Desde un punto de vista mecanicista, esta fenomenología va acompañada de un incremento en la señalización JAK/STAT en condiciones basales, como se evidencia por altos niveles de los factores de transcripción STAT fosforilados (similares a los que se

ven en el síndrome por ganancia de función del gen STAT3)^{13,14,37}, que puede ser neutralizado mediante la inhibición de JAK o el bloqueo de IL-6³⁴.

Anomalías en la inmunidad adaptativa mediada por células B

Desde un punto de vista inmunológico, las defectuosas respuestas humorales mediadas por las células B probablemente contribuyen a que en las personas con SD exista un aumento en la susceptibilidad a la autoinmunidad de alto riesgo y a las complicaciones de las infecciones sinopulmonares (fig. 2). Los estudios que han investigado los niveles de inmunoglobulinas séricas han generado resultados dispares, con datos de niveles normales, reducidos o incluso elevados^{47,48,81,86-88}. Esto se debe probablemente a los diversos fenotipos del SD, ya que existe una concreta subpoblación de pacientes con SD con hipogammaglobulinemia que encaja con el diagnóstico de inmunodeficiencia variable común (CVID, por sus siglas en inglés), y en cambio, otros con normales inmunoglobulinas y respuestas específicas a anticuerpos^{9,89}. Sin embargo, e incluso en ausencia de hipogammaglobulinemia, los estudios sugieren la presencia de un declive en las células B de memoria con cambio de isotipo y una reducción en la respuesta a anticuerpos específicos, si se compara con la población general⁹⁰⁻⁹⁸. Esto indica que hay un defecto subyacente en el desarrollo y función de las células B, pese a que los niveles de inmunoglobulina sean normales. Es interesante el hecho de que las personas con SD muestran típicamente niveles bajos de IgE⁴⁵ y son menos propensas a tener una sensibilización a alérgenos aéreos⁹⁹. Sin embargo, tiene interés también que, por mecanismos desconocidos, se hayan obtenido datos que sugieren que las personas con SD tienen mayor riesgo de padecer alergias alimenticias no mediadas por IgE, y reacciones más graves a alergias a alimentos, no mediadas por IgE^{100,101}.

Se observa a lo largo de la vida de las personas con SD recuentos más bajos de células B y es frecuente en los adultos la presencia de linfopenia grave de células B, lo que sugiere que hay una exacerbación de la deficiencia de estas células a lo largo de la vida¹⁰². El estudio del perfil de células B en unas 300 personas con SD frente al de unas 100 control euploides a lo largo de la vida mostró que la disregulación de las células B ocurre en fases

distintas, con aumentos progresivos en las células B asociadas a la edad (ABCs, por sus siglas en inglés) y plasmablastos⁴⁸. El hecho de que haya una alta proporción de plasmablastos y de células B CD11c⁺Tbet^{high}CD21^{low} indica probablemente que existen frecuencias más altas de células B autorreactivas³⁴.

Evaluación de la inmunidad adaptativa en el síndrome de Down

Recomendamos que todas las personas con SD sean evaluadas por causa de la linfopenia de células T por citometría de flujo para CD3, así como para los tipos CD4 y CD8. En la práctica, los estudios funcionales para conocer la función de las células T no sean probablemente útiles, pero podrían ser considerados en el subgrupo que muestre profunda linfopenia. Además, puesto que ni la enfermedad de injerto contra huésped ni la oligoclonalidad del receptor de la célula T se han descrito en pacientes linfopénicos con SD, a diferencia de los pacientes con SCID o síndrome DiGeorge, es poco probable que la evaluación de los subtipos de células T vírgenes y de memoria sea clínicamente significativa en esta población.

Todos estos hallazgos resaltan también la importancia de una completa evaluación de las células B en las personas con SD, tanto cuantitativa como cualitativa. Estas personas deben tener, como mínimo, una cuantificación de las células CD19 por citometría de flujo junto con los niveles de IgG, IgA, IgM e IgE. Medir los subtipos de IgG no parece resultar clínicamente útil, aunque es cierto que existe deficiencias en los subtipos¹⁰³. Si bien el fenotipado de las células B puede ser anormal, no se encuentra comercialmente disponible de una manera amplia, y es poco probable que resulte clínicamente útil o que en la práctica vaya a modificar el tratamiento. Deben medirse las respuestas humorales mediante el análisis de los títulos de vacunas específicas, muy especialmente frente al *Streptococcus pneumoniae*¹⁰⁴ y algunos títulos de antígenos proteicos. Si los títulos vacunales son bajos, los pacientes se beneficiarán de la repetición de la vacuna. Los autores consideran que todos los pacientes con SD podrían beneficiarse de la administración de la vacunación neumocócica de refuerzo a partir de los 2 años, ya que el SD es una condición inflexible y se sabe que los pacientes con SD generan pobres respuestas a la vacunación neumocócica^{97,98,104}. Además, es de la mayor importancia la va-

cunación contra frecuentes virus respiratorios como son el virus respiratorio sincitial (RSV), la influenza y el COVID, ya que las personas con SD tienen mayor riesgo de infección de las vías respiratorias bajas por RSV¹⁰⁵, además de un alto riesgo de mortalidad por COVID^{106,107} e influenza¹⁰⁸ (108).

Todas las personas con SD deberían ser evaluadas por un inmunólogo para determinar si cumplen los criterios para CVID o una deficiencia específica en anticuerpos (SAD, por sus siglas en inglés); y en tal caso, con una historia de infecciones sinopulmonares recurrentes, los inmunólogos han de estar prestos para iniciar una terapia de sustitución con inmunoglobulinas y/o profilaxis con antibióticos. Han de ser evaluadas para CVID y SAD, y si cumplen la normativa para CVID o diagnóstico de SAD mediante las pruebas inmunológicas y la historia de infecciones recurrentes o graves, deberán ser tratadas con inmunoglobulinas de sustitución a la dosis estándar de 400-600 mg/kg/mes^{109,110}. Pueden considerarse los antibióticos profilácticos pero la inmunoglobulina será más eficaz. Sin embargo, si las anomalías inmunológicas no son lo suficientemente graves como para cumplir los criterios de CVID o SAD, seguirán estando todavía en consideración para tratamiento con inmunoglobulina si surgen infecciones graves o recurrentes. Sabemos que siempre existe cierto grado de inmunodeficiencia y disregulación inmunitaria en el SD que puede no traducirse en las pruebas inmunológicas estándar comercialmente disponibles. Por eso, si bien la inmunoglobulina no corrige completamente el defecto subyacente, ayuda a prevenir las infecciones bacterianas y víricas graves y recurrentes, propias de esta población.

INTERFERONOPATÍA EN EL SÍNDROME DE DOWN

Se acepta actualmente que el SD comparte procesos patofisiológicos con las interferonopatías^{13,22,57,111} (fig. 3).

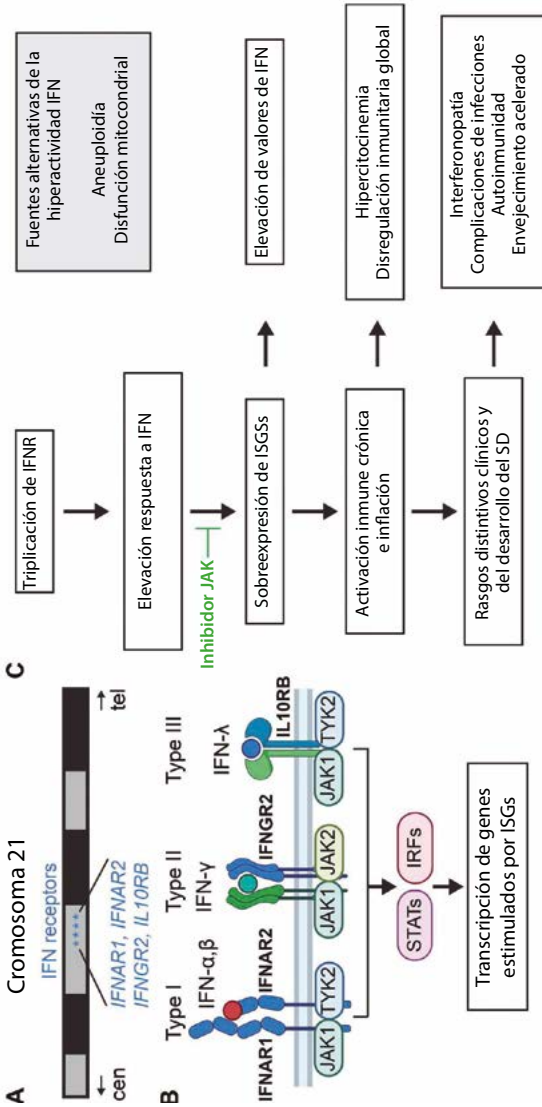


Fig. 3. La interferonopatía del SD. (A) El panel muestra la localización de los receptores de IFN en el cromosoma 21.

(B) El panel ilustra los tipos de interferones y sus respectivos receptores en interacción con las proteínas JAK1 y TYK2. (C) El panel describe la patofisiología que causa la interferonopatía en el síndrome de Down.

En situaciones basales provoca constantes elevaciones de la respuesta transcripcional de IFN, tanto en tipos celulares inmunes como no inmunes, junto con hipersensibilidad a ligandos IFN, y una hiperinducción de la subsiguiente señalización JAK/STAT^{13,14,57,112}. La citocinopatía del SD comprende la elevación de muchas citocinas conocidas inducibles por IFN, quimiocinas e interleucinas, incluidas (pero no limitadas) las CXCL9, CXCL10 (IP-10), CXCL11, CCL2 (MCP-1), IL-6, IL12 y TNF α ^{35,45}. Además, T21 activa la vía de la kinurenina inducible por TFN, lo que lleva a la producción de catabolitos neurotóxicos del triptófano, como es el ácido quinolínico, por vía de la inducción de IDO-1, la enzima limitante en esta vía¹¹³. Desde un punto de vista mecanicista, estas observaciones se pueden explicar en parte por la triplicación de los cuatro IFNRs codificados en el cromosoma 21^{37,57}. En un modelo murino de SD la triplicación del regulador de la producción de interferones provoca múltiples fenotipos propios del SD, como son la hipersensibilidad a miméticos víricos, las CHDs, los retrasos en el desarrollo, los trastornos cognitivos y las malformaciones craneofaciales³⁷.

Es de notar que la interferonopatía del SD posee muchos rasgos diferenciales respecto a otros trastornos provocados por los IFNs. En primer lugar, se trata de una interferonopatía de tipo mixto que involucra a los tres tipos de señalización de IFN. En la sangre, los niveles de IFN correlacionan fuertemente con los niveles basales de IFN γ (tipo II) e IFN λ (tipo III), pero en otros tejidos, la respuesta IFN de tipo I puede ser más dominante⁴¹. Este tipo mixto puede explicar las coincidencias y diferencias con respecto a las interferonopatías monogénicas de tipo I. Y ello tendría implicaciones desde el punto de vista terapéutico, ya que los inhibidores JAK están siendo disponibles de forma creciente^{15,22,111}. En segundo lugar, la interferonopatía del SD está asociada con la sobreexpresión de los receptores de IFN y no con la sobreproducción del ligando IFN como se observa en las interferonopatías monogénicas tipo I⁴¹. Esto tiene consecuencias clínicas porque la del SD puede vigilarse de manera más precisa mediante valores de expresión transcripcional que captan la elevación de los genes estimulados por IFN (ISGs, por sus siglas en inglés) y los niveles plasmáticos de los factores inducibles por IFN (p. ej., CXCL10, B2M), y no necesariamente mediante la medición de niveles de los propios ligandos IFN⁴¹. En tercer lugar, puesto que la interfe-

ronopatía del SD se debe probablemente a la sobreexpresión de los receptores de IFN, se manifiesta como una interferonopatía ligera en ausencia de desencadenantes inmunitarios, pero puede ser intensamente exacerbada por los estímulos inmunitarios inductores de IFN^{15,37,57}. Por ejemplo, se aprecia esta elevación de la respuesta inflamatoria en presencia de fenotipos inflamatorios atípicos desencadenados por el SARS-CoV-2^{65,114}, el RSV¹¹⁵ y otros virus¹¹⁶ en el SD. Se ha documentado también en las respuestas hiperinflamatorias que se ajustan a los criterios HLH en pacientes con SD⁶⁴.

En resumen, la hiperactividad IFN puede ser un importante impulsor de los fenotipos inmunitarios en el SD, con rasgos tanto comunes como propios respecto a otras patologías inducidas por los IFN.

Evaluación de la interferonopatía en el síndrome de Down

En la actualidad, es difícil realizar un cribado de amplio espectro de la interferonopatía del SD, ya que es limitada la disponibilidad comercial de pruebas de laboratorio avanzadas que evalúen las interferonopatías. Como se ha expuesto anteriormente, la interferonopatía del SD se valora mejor por los efectos de señalización aguas abajo, como son la expresión elevada de ISGs mediante valores de IFN basados en el RNA o por mediciones de niveles plasmáticos de factores inducidos por IFN, en lugar de medir los ligandos de IFN.

En el proyecto Human Trisomy Project, un estudio de amplia cohorte con SD (NCT02864108), los valores de IFN basados en RNA derivados de un subgrupo de 18 ISGs medidos en sangre mediante transcriptoma correlacionaban positivamente con el grado de remodelación inmune periférica, elevación de citocinas, activación de la vía de la kinurena en el catabolismo del triptófano, y la historia de AITD y CHD en el SD^{13,14,37,41,113}. Como media, estos valores de IFN eran >10 veces mayores en el SD que en controles euploides sanos, con una elevación comparable con el grado de hiperactividad observada tras las infecciones por SARS-CoV-2 en la población general⁴¹. Los valores de IFN muestran gran variabilidad en el SD, pero no cambian con la edad o sexo⁴¹. Es importante señalar que estos valores disminuyeron a valores normales tras inhibición de JAK/STAT con tofacitinib^{25,41}.

Los tests comerciales de evaluación de IFN incluyen el test de IFN tipo 1 utilizando cuatro ISGs desarrollados por DxTerity, que ha sido empleado ampliamente en el SLE¹¹⁷. De los cuatro ISGs medidos en este test (HERC5, IFI27, IFIT1 y RSAD2), sólo dos de ellos (IFI27 y RSAD2) mostraron niveles significativamente elevados en el transcriptoma de sangre en personas con SD, lo que hace dudar sobre su validez en el SD⁴¹. Está en camino el desarrollo comercial de otros índices de IFN basados en RNA, con resultados prometedores para monitorizar a pacientes con SLE en riesgo de progresar hacia una nefritis lúpica. Habrá de desarrollarse una escala específica personalizada de IFN para el SD, y probada para un uso generalizado en esta población.

Muchos factores solubles en plasma suero podrían usarse como sustitutos para detectar la hiperactividad de IFN en el SD, como son CXCL10, CXCL11, CXCL9, GZMA y B2M. Todos estos factores se encuentran elevados en el SD, correlacionan positivamente con los valores de IFN basados en RNA⁴¹ y pueden ser medidos con tests disponibles comercialmente en diversos laboratorios de Estados Unidos.

Los marcadores metabólicos que están asociados a la interferonopatía del SD incluyen a la kinurenina y su derivado ácido quinolínico, que a menudo están incluidos en los paneles metabólicos que miden una gran variedad de aminoácidos y sus productos derivados. Los niveles elevados de neopterina y ferritina pueden ser también elementos representantes de una señalización elevada de IFN, especialmente IFN γ . Sin embargo, no se ha estudiado de manera específica la hiperferritinemia en las personas con SD^{118,119}.

Los autores recomiendan que los profesionales que atienden a las personas con SD sean conocedores de su posible interferonopatía. Se puede manifestar clínicamente en la forma de fiebres sin explicación, sentirse críticamente enfermos sin causa conocida, o por signos de inflamación sistémica como puede ser la pérdida de peso o la fatiga. Cuando se reconocen la disregulación inmune y la inflamación en esta población vulnerable, los autores recomiendan considerar un tratamiento inmediato y agresivo con inmunomoduladores.

IMPLICACIONES TERAPÉUTICAS

Inhibidores JAK en el síndrome de Down

Como ya se ha indicado, la activación crónica de la señalización IFN es un rasgo definitorio del SD, promovido en parte por la triplicación de los genes IFNR tipos I, II y III que codifican en el cromosoma 21 (fig. 3). Este efecto dosis génica amplifica la señalización JAK-STAT y reduce el umbral para que se inicie la activación inflamatoria mediante múltiples linajes celulares tanto de carácter inmune como no inmune^{14,15,57,112}. Los modelos preclínicos murinos de SD refuerzan este mecanismo^{15,41,120}, y los estudios humanos ofrecen una evidencia que es convergente^{14,57}. Dado que los tres tipos de señalización IFN utilizan las JAK cinasas en la transducción de la señal, los inhibidores de JAK podrían conseguir un beneficio terapéutico en el SD¹¹². De hecho, una búsqueda genética no sesgada del cinoma humano identificó a miembros de la familia JAK como las proteincinasas con los más perjudiciales efectos sobre la viabilidad de las células en el SD¹¹². Ya que los tres tipos de señalización IFN emplean JAK1 para su transducción de señalización en combinación con TYK2 o JAK2, se espera que los inhibidores de JAK1 puedan ser más eficaces a la hora de controlar las exageradas respuestas IFN en el SD.

Los primeros informes de casos han documentado el efecto beneficioso de la inhibición JAK para el tratamiento de la alopecia areata¹²¹, la artritis psoriásica¹²² y la HLH⁶⁴ en pacientes con SD. El primer ensayo clínico registrado sobre la inhibición JAK en el SD fue realizado entre 2020 y 2024 utilizando el inhibidor JAK tofacitinib (Xeljanz), centrándose en la inocuidad, mejoría de la patología inmune de la piel, normalización de marcadores inmunitarios y una investigación exploratoria de los efectos sobre resultados del neurodesarrollo (NCT04246372). Un análisis preliminar de los primeros 10 participantes mostró mejorías marcadas en la alopecia areata, psoriasis y artritis psoriásica, junto con normalización de los valores de IFN, niveles de citocinas y autoanticuerpos circulantes²⁵. Se toleró bien la inhibición JAK sin que hubiera complicaciones importantes de la inmunosupresión a lo largo del periodo de estudio. Los participantes en el primer ensayo clínico con una historia de DSRD apreciaron mejoría en los dominios cognitivos, conductuales y funcionales al tomar

tofacitinib¹²³, induciendo a la realización de un segundo ensayo clínico para comparar el inhibidor JAK con la inmunoglobulina intravenosa (IVIG, por sus siglas en inglés) y la benzodiazepina lorazepam (NCT05662228), que finalizará en 2026. Se ha anunciado un tercer ensayo clínico para probar inhibidores específicos de JAK1 en el tratamiento de enfermedades inmunodermatológicas. Y está abierto un cuarto ensayo clínico para la inscripción de cualquier persona con SD de edades entre 6 y 22 años sin requisitos de alguna patología comórbida (NCT07598643). En conjunto, la evidencia actual coloca a los inhibidores JAK como la terapia que, por su mecanismo, mejor llega a su diana a la hora de contrarrestar la patología inducida por IFN en el SD.

Los inhibidores JAK deben ser tenidos en cuenta para todos los pacientes con SD que tengan una patología médica que requiera ese tratamiento, que ya ha sido aprobado por la FDA de USA y agencias similares de otros países. Dependiendo de la región afectada, las indicaciones aprobadas incluyen (pero no se limitan) a: la artritis (formas múltiples), la espondilitis anquilopoyética, la colitis ulcerosa, la dermatitis atópica, la psoriasis, el vitíligo, la alopecia areata, la arteritis de células gigantes y la mielofibrosis. Sin aprobación oficial, podrían considerarse otras enfermedades autoinmunes o trastornos inmunitarios, como la HLH. Los valores de IFN o los paneles de citocinas pueden ayudar también en la selección de los pacientes, pero se necesitan todavía más datos para conseguir la debida estratificación de los pacientes con SD con vistas al empleo de los inhibidores JAK.

Inmunoglobulina intravenosa (IVIG) en el trastorno de regresión en el síndrome de Down (DSRD)

La IVIH se ha convertido en una opción terapéutica central en el DSRD, en el que los datos que van surgiendo apoyan la presencia de una patofisiología de carácter inmunitario¹²⁴. El análisis retrospectivo multicéntrico demostró que la IVIG recuperó de forma parcial o total en > 80% de personas con DSRD el lenguaje, la conducta, la regulación del sueño y las actividades de la vida diaria¹²⁵. Las respuestas fueron más pronunciadas en las personas con anomalías neurodiagnósticas, incluida la pleocitosis en el líquido cefalorraquídeo (LCR), el índice elevado de IgG y las bandas oligoclonales; pero la eficacia de la IVIG se mantuvo incluso en

aquellos cuyos análisis fueron normales, lo que sugiere la presencia de mecanismos terapéuticos más extensos¹²⁵. La mejoría con IVIG en personas seronegativas indica además que el beneficio no queda limitado a la autoinmunidad mediada por anticuerpos. Pese a su efectividad, la respuesta a la IVIG puede desaparecer al interrumpir su aplicación, y muchos pacientes requieren infusiones de mantenimiento o el paso a inmunomoduladores que eviten los esteroides, con el fin de conseguir una estabilidad¹²⁶. Incluso aunque no todos los casos de DSRD responden al tratamiento con IVIG, la actual evidencia coloca a la IVIG como una terapéutica bien tolerada y clínicamente impactante, que aborda los trastornos inmunológicos clave que están implicados en el DSRD.

Terapias que deplecionan las células B en el síndrome de Down

La disregulación de las células B es un rasgo inmunológico constante en el SD, que incluye la expansión de CD11c⁺, T-bet⁺ ABCs y un aumento de la producción de anticuerpos autorreactivos y polirreactivos³⁴. Estas anomalías ofrecen un razonamiento plausible para marcar selectivamente como dianas a las células B en las patologías autoinmunes y neuroinmunológicas propias del SD. En el DSRD, se ha utilizado la terapia anti CD20 con rituximab en personas con rasgos clínicos o neurodiagnósticos de encefalitis autoinmune¹²⁵. Sin embargo, el análisis multicéntrico indica que las respuestas al rituximab son variables y, por lo general, menos seguras que las observadas con IVIG¹²⁵. Parece que el beneficio queda limitado a un subgrupo de pacientes con demostrada activación inmune en el LCR o en estudios de imagen, o a aquellos que inicialmente respondieron a otras terapias inmunomoduladoras antes de aparecer la recaída¹²⁵. La literatura de casos también documenta una mejoría clínica importante en el DSRD seronegativo utilizando inmunoterapias dirigidas a células no-B, lo que indica que la patología de las células B contribuye, pero no es la primera de forma universal, en la expresión de la enfermedad¹²⁶. En conjunto, los datos de que disponemos sugieren que la depleción de células B puede ser una terapia apropiada de apoyo en pacientes con SD cuidadosamente elegidos que muestren evidencia de autoinmunidad medida por anticuerpos o impulsada por las células B; pero los datos actuales se inclinan por un papel selectivo, no rutinario, para las estrategias anti-CD20 en el DSRD y manifestaciones inmunitarias afines.

Los corticosteroides en el síndrome de Down

Los corticosteroides se emplean con frecuencia en el SD en diversas situaciones patológicas de carácter inmunitario e hiperinflamatorio, aunque su papel es predominantemente como inmunosupresores de acción rápida y no como terapia que modifique el mecanismo íntimo del proceso. En la HLH asociada al SD, las dosis altas de corticosteroides siguen siendo el componente esencial de la inmunosupresión inicial y se administran de modo rutinario durante los episodios agudos hipercitocinémicos⁶⁴. Los informes de casos de HLH recurrentes en niños pequeños con SD describen cursos repetidos de pulsos de metilprednisolona para conseguir un control rápido de la activación de macrófagos antes de escalar a antagonistas de IFN o inhibidores JAK⁶⁴. En el DSRD, se han realizado ensayos empíricos de corticosteroides basándose en la sospecha de estar ante una activación neuroinmune¹²⁶. Las observaciones clínicas dan cuenta de una mejoría parcial y a menudo pasajera de la catatonía, del trastorno del sueño y del enlentecimiento cognitivo, con síntomas de recaída al reducir la dosis, lo que indica que la supresión de la patología subyacente es sólo parcial¹²⁶. Muchos pacientes posteriormente pasan a productos que evitan los esteroides para mantener la estabilidad¹²⁶. En la artritis asociada al SD, pueden utilizarse los corticosteroides como terapéutica corta de puente, o transitoria¹²⁷. En conjunto, los corticosteroides proporcionan un control de la activación inmunitaria en el SD que es eficaz a corto plazo, pero rara vez consiguen una remisión duradera cuando se emplean en monoterapia.

Otras terapias biológicas en el síndrome de Down

Todo un conjunto de terapias biológicas ha sido aplicado a la disregulación inmunitaria en el SD, lo que refleja la amplitud de anomalías asociadas a la inflamación promovida por IFN. Se han utilizado los inhibidores de la TNF como el etanercept y el infliximab en la artritis-SD, con respuestas clínicas similares a las observadas en la enfermedad autoinmune idiopática, aunque basándose principalmente en la experiencia clínica más que ensayos clínicos comparativos¹²⁷. El bloqueo de IL-6 con tocilizumab se ha empleado en la artritis-DS refractaria y en presentaciones hiperinflamatorias seleccionadas para suprimir las respuestas en fase aguda medidas por la IL-6¹²⁷. En pacientes con hipercitocine-

mia grave, particularmente en los que muestran hiperinflamación desencadenada por virus o que evolucionan hacia la activación de macrófagos se han empleado inhibidores de IL-1, especialmente el anakinra⁶⁴. Una modulación que esté mejor dirigida a la vía IFN ha de ir apoyada por datos más específicos sobre el SD. En dos bebés con T21 y HLH recurrente, la neutralización de IFN- γ con epamalumab consiguió el control de la enfermedad, y el posterior mantenimiento con baricitinib alcanzó la estabilización de la remisión en donde las terapias convencionales habían fallado⁶⁴. Los estudios basados en los mecanismos que demuestran que la triplicación de los receptores IFN desencadena la hipersensibilidad inmunitaria en el SD sugieren que nuevas estrategias basadas en IFN, como el bloqueo de sus receptores, pueden poseer un potencial futuro terapéutico³⁷. En conjunto, estas observaciones subrayan el creciente papel de las terapias biológicas específicas para las citocinas y sus vías en la disregulación inmunitaria del SD.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

En la monitorización de los recién nacidos con SD, se pone gran énfasis en sus directivas clínicas sobre la inmediata evaluación cardiológica y endocrinológica, a causa de la existencia de un evidente riesgo clínico de mortalidad prematura si no se trata la patología³. Sin embargo, conforme se ha avanzado en los cuidados, las personas con SD viven más tiempo y están en mayor riesgo de mortalidad por causa de las infecciones y de la disregulación inmunitaria, que requiere el inmediato cribado, la detección y el tratamiento (fig. 4).

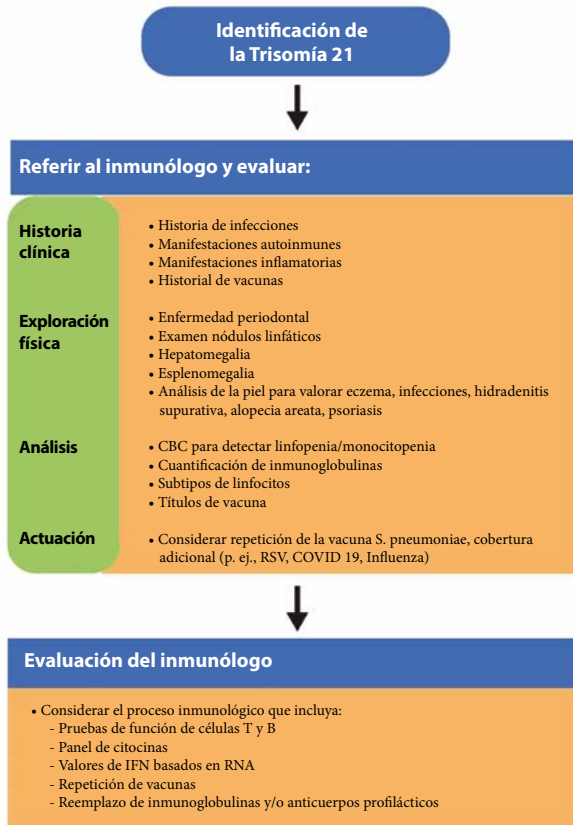


Fig. 4. Tras el diagnóstico de SD, se recomienda solicitar referencia a un inmunólogo.

Los inmunólogos han de obtener la historia clínica y un examen médico enfocado en la específica inmunodeficiencia y disregulación inmunitaria comunes a las personas con

síndrome de Down. Las pruebas iniciales comienzan con un recuento completo de células sanguíneas, diferenciadas, cuantificación de inmunoglobulinas, subtipos de linfocitos y títulos de vacunas. El tratamiento debe empezar con la optimización de las respuestas vacunales mediante vacunación repetida si es preciso, y se considerará complementar evaluación inmunológica y el debido tratamiento.

Si bien hay aspectos específicos de la inmunidad que son propios del SD, muchos de sus problemas inmunológicos son también corrientes en adultos mayores y concuerdan con el envejecimiento prematuro del sistema inmune en el SD^{128,129}. Esta senescencia prematura y estado pro-inflamatorio contribuyen probablemente a la global disregulación inmunitaria que se observa en el SD y que resulta ser un factor clave que limita el mayor aumento en su esperanza de vida.

Se necesita todavía mucha más investigación en el SD¹³⁰⁻¹³³. Es necesario determinar el fenotipo y endotipo de estas personas en relación con la inmunodeficiencia, la autoinmunidad, la disregulación inmunitaria y demás características clínicas. Esto ayudará a anticipar la necesidad de una intervención médica antes de que se desarrollen las manifestaciones clínicas (fig. 4).

Si bien el SD no encaja fácilmente en los criterios utilizados por la IUIS para los errores innatos de la inmunidad –a saber, variante germinal patogénica en un solo gen¹³³– proponemos que el SD se añada a la lista de la IUIS de errores innatos de la inmunidad, ya que claramente se trata de una alteración genética con muchos aspectos de disregulación inmunitaria e inmunodeficiencia. Sin embargo, con independencia de su inclusión por parte de la IUIS, es obligado que los clínicos que prestan atención a las personas con SD lo reconozcan como una patología que compromete la inmunidad y por tanto exige el cribado, la vigilancia y la pronta intervención.

Además, sospechamos que el sistema inmune desempeña un papel significativo en muchas otras características fenotípicas del SD, que tradicionalmente no son atribuidas al sistema inmunitario pero que, hasta ahora, carecen de otras explicaciones razonables. Por ejemplo, no se conoce la etiología del retraso del crecimiento, las diferencias en la esfera cognitiva, y los problemas concurrentes neurológicos y psiquiátricos. Aunque actualmente carecemos de la debida evidencia para apoyar al sistema inmune como causa, debe analizarse el papel potencial de la disregulación inmunitaria. Teniendo esto presente, habrá de considerarse su

modulación temprana y quizás mantenida a lo largo de la vida a la hora de manejar y prevenir las complicaciones que con frecuencia se observan en el SD; pero se necesita todavía más investigación sobre esta temática²⁵.

Por último, es evidente que las personas con SD se beneficiarán grandemente de una atención y evaluación especializadas y regulares por parte de un inmunólogo, si lo hay disponible para el paciente (fig. 4). Creemos que los médicos generales pueden detectar la inmunodeficiencia en el SD mediante los análisis básicos inmunológicos comercialmente disponibles, como son el recuento completo de células sanguíneas, cuantificación diferenciada de los subgrupos de linfocitos, cuantificación de inmunoglobulinas y títulos de vacunación. Para aquellos pacientes diagnosticados en la infancia, recomendamos como ideal una evaluación por parte del inmunólogo alrededor de los 6-12 meses de edad. Normalmente esto es anterior a cuando reciben vacunas vivas inyectables, aunque es raro que un paciente con SD sea gravemente linfopénico y no pueda recibir vacunas vivas. Esto es también aplicable una vez que los niños han recibido algunas de sus primeras series de vacunas, y pueden evaluarse los títulos para comprobar su eficacia. Para las personas con una evaluación normal, deberán ser reevaluados cada pocos años por un inmunólogo, o antes si aparecen infecciones graves o recurrentes. Sin embargo, a pesar de la abundancia de evidencia científica y clínica detallada en este artículo, las actuales directrices de supervisión de la salud para niños y adultos con SD no ofrecen todavía recomendaciones específicas para que se realicen la evaluación y la vigilancia inmunitarias^{3,20}.

Los autores creen que esta publicación debe ser utilizada en la práctica clínica por parte de los inmunólogos y los profesionales que han de llevar a cabo la referencia de los pacientes al especialista, con el fin de que realicen evaluaciones regulares de la función inmunitaria, como norma estándar de atención a las personas con SD, con el fin de reducir la morbilidad y mortalidad de esta población vulnerable.

REFERENCIAS

1. Antonarakis, S.E., B.G. Skotko, M.S. Rafii, A. Strydom, S.E. Pape, D.W. Bianchi, S.L. Sherman, and R.H. Reeves. 2020. Down syndrome. *Nat. Rev. Dis. Primers*. 6:9. <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0143-7>
2. de Graaf, G., F. Buckley, and B.G. Skotko. 2017. Estimation of the number of people with Down syndrome in the United States. *Genet. Med*. 19: 439–447. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.127>
3. Bull, M.J., T. Trotter, S.L. Santoro, C. Christensen, and R.W. Grout. 2022. Health supervision for children and adolescents with down syndrome. *Pediatrics*. 149:e2022057010. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-057010>
4. Gansa, W., J.M.C. Da Rosa, K. Menon, C. Sazeides, O. Stewart, and D. Bogunovic. 2024. Dysregulation of the immune system in a natural history study of 1299 individuals with down syndrome. *J. Clin. Immunol*. 44:130. <https://doi.org/10.1007/s10875-024-01725-6>
5. Ramba, M., and D. Bogunovic. 2024. The immune system in Down Syndrome: Autoimmunity and severe infections. *Immunol. Rev*. 322: 300–310. <https://doi.org/10.1111/imr.13296>
6. Hasle, H., I.H. Clemmensen, and M. Mikkelsen. 2000. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. *Lancet*. 355:165–169. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(99\)05264-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(99)05264-2)
7. Dimopoulos, K., A. Constantine, P. Clift, R. Condliffe, S. Moledina, K. Jansen, R. Inuzuka, G.R. Veldtman, C.L. Cua, E.L.W. Tay, et al. 2023. Cardiovascular complications of down syndrome: Scoping review and Expert consensus. *Circulation*. 147:425–441. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059706>
8. Yang, Q., S.A. Rasmussen, and J.M. Friedman. 2002. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: A population- based study. *Lancet*. 359:1019–1025. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08092-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08092-3)
9. Satnarine, T., V. Pundit, A. Xavier de Almeida, M. Wyke, G. Kleiner, and M. Gans. 2025. Immunologic profiles and infection patterns in patients with down syndrome: A retrospective review. *Clin. Immunol. Commun*. 8:54–59. <https://doi.org/10.1016/j.clicom.2025.09.001>
10. Patiroglu, T., M. Cansever, and F. Bektas. 2018. Underlying factors of recurrent infections in patients with down syndrome. *North. Clin. Istanbul*. 5:163–168. <https://doi.org/10.14744/nci.2017.69379>
11. Hilton, J.M., D.A. Fitzgerald, and D.M. Cooper. 1999. Respiratory morbidity of hospitalized children with Trisomy 21. *J. Paediatr. Child Health*. 35:383–386. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1754.1999.00386.x>
12. Fitzgerald, P., H. Leonard, T.J. Pikora, J. Bourke, and G. Hammond. 2013. Hospital admissions in children with down syndrome: Experience of a population-based cohort followed from birth. *PLoS One*. 8:e70401. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0070401>
13. Araya, P., K.A. Waugh, K.D. Sullivan, N.G. N'úñez, E. Roselli, K.P. Smith, R.E. Granrath, A.L. Rachubinski, B. Enriquez Estrada, E.T. Butcher, et al. 2019. Trisomy 21 dysregulates T cell lineages toward an autoimmunity-prone state associated with interferon hyperactivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 116:24231–24241. <https://doi.org/10.1073/pnas.1908129116>
14. Waugh, K.A., P. Araya, A. Pandey, K.R. Jordan, K.P. Smith, R.E. Granrath,

- S. Khanal, E.T. Butcher, B.E. Estrada, A.L. Rachubinski, et al. 2019. Mass cytometry reveals global immune remodeling with multi-lineage hypersensitivity to type I interferon in down syndrome. *Cell Rep.* 29: 1893–1908.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.038>
15. Tuttle, K.D., K.A. Waugh, P. Araya, R. Minter, D.J. Orlicky, M. Ludwig, Z. Andrysik, M.A. Burchill, B.A.J. Tamburini, C. Sempeck, et al. 2020. JAK1 inhibition blocks lethal immune hypersensitivity in a mouse model of down syndrome. *Cell Rep.* 33:108407. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108407>
16. Malle, L., M. Martin-Fernandez, S. Buta, A. Richardson, D. Bush, and D. Bogunovic. 2022. Excessive negative regulation of type I interferon disrupts viral control in individuals with Down syndrome. *Immunity.* 55:2074–2084.e5. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2022.09.007>
17. de Graaf, G.B., F. Buckley, and B. Skotko. 2024. People Living With Down Syndrome in the USA: Births and Population. 13. Down Syndrome Population Fact Sheet. <https://go.downsyndromepopulation.org/usa-factsheet>
18. Cruz, N.V., S.A. Mahmoud, H. Chen, M. Lowery-Nordberg, K. Berlin, and S.L. Bahna. 2009. Follow-up study of immune defects in patients with dysmorphic disorders. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 102:426–431. [https://doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)60516-9](https://doi.org/10.1016/S1081-1206(10)60516-9)
19. Poli, M.C., I. Aksentijevich, A.A. Bousfiha, C. Cunningham-Rundles, S. Hambleton, C. Klein, T. Morio, C. Picard, A. Puel, N. Rezaei, et al. 2025. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the international union of immunological Societies Expert committee. *J. Hum. Immun.* 1:e20250003. <https://doi.org/10.70962/jhi.20250003>
20. Tsou, A.Y., P. Bulova, G. Capone, B. Chicoine, B. Gelaro, T.O. Harville, B.A. Martin, D.E. McGuire, K.D. McKelvey, M. Peterson, et al. 2020. Medical care of adults with down syndrome: A clinical guideline. *JAMA.* 324:1543–1556. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17024>
21. Khor, B., and J.H. Buckner. 2023. Down syndrome: Insights into auto-immune mechanisms. *Nat. Rev. Rheumatol.* 19:401–402. <https://doi.org/10.1038/s41584-023-00970-0>
22. Chung, H., P.H.R. Green, T.C. Wang, and X.F. Kong. 2021. Interferon-driven immune dysregulation in down syndrome: A review of the evidence. *J. Inflamm. Res.* 14:5187–5200. <https://doi.org/10.2147/jir.S280953>
23. da Rosa Uttyama, S.R., R.M. Nisihara, F.R. Nass, N.P. Oliveira, P.T. Fiedler, and I.T. de Messias-Reason. 2008. Autoantibodies in patients with down syndrome: Early senescence of the immune system or precocious markers for immunological diseases? *J. Paediatr. Child Health.* 44:182–186. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01229.x>
24. Pierce, M.J., S.H. LaFranchi, and J.D. Pinter. 2017. Characterization of thyroid abnormalities in a large cohort of children with down syndrome. *Horm. Res. Paediatr.* 87:170–178. <https://doi.org/10.1159/000457952>
25. Rachubinski, A.L., E. Wallace, E. Gurnee, B.A. Enriquez-Estrada, K.R. Worek, K.P. Smith, P. Araya, K.A. Waugh, R.E. Granrath, E. Britton, et al. 2024. JAK inhibition decreases the autoimmune burden in Down syndrome. *Elife.* 13:RP99323. <https://doi.org/10.7554/eLife.99323>
26. Rakasivi, T., C. Ryan, A. Stein, A. Vu, M. Dykman, I. Shah, C. Reilly, G. Brokamp, M.A. Mologousis, B. Komishke, et al. 2024. Dermatologic conditions in down syndrome: A multi-site retrospective review of International

- classification of diseases codes. *Pediatr. Dermatol.* 41: 1047–1052. <https://doi.org/10.1111/pde.15757>
27. Du, Y., L.-F. Shan, Z.-Z. Cao, J.-C. Feng, and Y. Cheng. 2018. Prevalence of celiac disease in patients with down syndrome: A meta-analysis. *Oncotarget*. 9:5387–5396. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.23624>
28. Liu, E., K. Wolter-Warmerdam, J. Marmolejo, D. Daniels, G. Prince, and F. Hickey. 2020. Routine screening for celiac disease in children with down syndrome improves case finding. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 71: 252–256. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000002742>
29. Stahl, M.G., J.R. Shaw, N.P. Eduthan, A.L. Rachubinski, K.P. Smith, B. Enriquez Estrada, M.D. Galbraith, R.J. Sokol, S. Chavan, L.A. Leaton, K.M. Kichula, P.J. Norman, J.M. Norris, E. Liu, and J.M. Espinosa. 2022. Multi-omics assessment of genetic risk for celiac disease in down syndrome. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2022.09.27.22280436>(Preprint posted September 29, 2022).
30. Jones, J.T., C. Smith, M.L. Becker, D. Lovell, and CARRA Registry Investigators. 2021. Down syndrome-associated arthritis cohort in the new childhood arthritis and rheumatology research alliance registry: Clinical characteristics, treatment, and outcomes. *Arthritis Care Res. (Hoboken)*. 73:1739–1745. <https://doi.org/10.1002/acr.24418>
31. Aitken, R.J., K.L. Mehers, A.J. Williams, J. Brown, P.J. Bingley, R.W. Holl, T.R. Rohrer, E. Schober, M.M. Abdul-Rasoul, J.P.H. Shield, and K.M. Gillespie. 2013. Early-onset, coexisting autoimmunity and decreased HLA-mediated susceptibility are the characteristics of diabetes in Down syndrome. *Diabetes Care*. 36:1181–1185. <https://doi.org/10.2337/dc12-1712>
32. Foley, C.M., D.A. Deely, E.J. MacDermott, and O.G. Killeen. 2019. Arthropathy of down syndrome: An under-diagnosed inflammatory joint disease that warrants a name change. *RMD Open*. 5:e000890. <https://doi.org/10.1136/rmdopen-2018-000890>
33. Foley, C., A. Floudas, M. Canavan, M. Biniecka, E.J. MacDermott, D.J. Veale, R.H. Mullan, O.G. Killeen, and U. Fearon. 2020. Increased T cell plasticity with dysregulation of follicular helper T, peripheral helper T, and Treg cell responses in children with juvenile idiopathic arthritis and down syndrome-associated arthritis. *Arthritis Rheumatol.* 72:677–686. <https://doi.org/10.1002/art.41150>
34. Malle, L., R.S. Patel, M. Martin-Fernandez, O.J. Stewart, Q. Philippot, S. Buta, A. Richardson, V. Barcessat, J. Taft, P. Bastard, et al. 2023. Autoimmunity in Down's syndrome via cytokines, CD4 T cells and CD11c+ B cells. *Nature*. 615:305–314. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05736-y>
35. Santoro, J.D., L. Patel, R. Kammeyer, R.A. Filipink, G.Y. Gombolay, K.M. Cardinale, D. Real de Asua, S. Zaman, S.L. Santoro, S.M. Marzouk, et al. 2022. Assessment and diagnosis of down syndrome regression disorder: International expert consensus. *Front. Neurol.* 13:940175. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.940175>
36. Santoro, J.D., N.P. Eduthan, M.M. Khoshnood, S. Jafarpour, N.K. Boyd, B.N. Vogel, L. Nguyen, L. Kazerooni, E. Britton, H.R. Lyford, et al. 2025. Evidence of blood-brain barrier dysfunction and CSF immunoglobulin synthesis in Down Syndrome Regression Disorder. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 12:805–820. <https://doi.org/10.1002/acn3.52299>
37. Waugh, K.A., R. Minter, J. Baxter, C. Chi, M.D. Galbraith, K.D. Tuttle, N.P.

- Eduthan, K.T. Kinning, Z. Andrysik, P. Araya, et al. 2023. Triplication of the interferon receptor locus contributes to hallmarks of Down syndrome in a mouse model. *Nat. Genet.* 55:1034–1047. <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01399-7>
38. Peterson, P., T. Org, and A. Rebane. 2008. Transcriptional regulation by AIRE: Molecular mechanisms of central tolerance. *Nat. Rev. Immunol.* 8: 948–957. <https://doi.org/10.1038/nri2450>
39. mHall, J.C., and A. Rosen. 2010. Type I interferons: Crucial participants in disease amplification in autoimmunity. *Nat. Rev. Rheumatol.* 6:40–49. <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2009.237>
40. Oppenheim, Y., Y. Ban, and Y. Tomer. 2004. Interferon induced autoimmune thyroid disease (AITD): A model for human immunity. *Autoimmun. Rev.* 3:388–393. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2004.03.003>
41. Galbraith, M.D., A.L. Rachubinski, K.P. Smith, P. Araya, K.A. Waugh, B. Enriquez-Estrada, K. Worek, R.E. Granrath, K.T. Kinning, N. Paul Eduthan, et al. 2023. Multidimensional definition of the interferonopathy of Down syndrome and its response to JAK inhibition. *Sci. Adv.* 9: eadg6218. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adg6218>
42. Lima, F.A., C.A. Moreira-Filho, P.L. Ramos, H. Brentani, Lda. Lima, M. Arrais, L.C. Bento-de-Souza, L. Bento-de-Souza, M.I. Duarte, A. Coutinho, and M. Carneiro-Sampaio. 2011. Decreased AIRE expression and global thymic hypofunction in Down syndrome. *J. Immunol.* 187: 3422–3430. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1003053>
43. Giménez-Barcons, M., A. Casteras, M.P. Armengol, E. Porta, P.A. Correa, A. Marín, R. Pujol-Borrell, and R. Colobran. 2014. Autoimmune predisposition in Down syndrome may result from a partial central tolerance failure due to insufficient intrathymic expression of AIRE and peripheral antigens. *J. Immunol.* 193:3872–3879. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400223>
44. Huggard, D., L. Kelly, E. Ryan, F. McGrane, N. Lagan, E. Roche, J. Balfé, T.R. Leahy, O. Franklin, D.G. Doherty, and E.J. Molloy. 2020. Increased systemic inflammation in children with Down syndrome. *Cytokine.* 127: 154938. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2019.154938>
45. Sullivan, K.D., D. Evans, A. Pandey, T.H. Hraha, K.P. Smith, N. Markham, A.L. Rachubinski, K. Wolter-Warmerdam, F. Hickey, J.M. Espinosa, and T. Blumenthal. 2017. Trisomy 21 causes changes in the circulating proteome indicative of chronic autoinflammation. *Sci. Rep.* 7: 14818. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13858-3>
46. Harvey, S., K. Wolter-Warmerdam, F. Hickey, D. Daniels, M. DomBourian, D.R. Ambruso, and C. McKinney. 2022. Blood counts in children with Down syndrome. *Pediatr. Blood Cancer.* 69:e30002. <https://doi.org/10.1002/pbc.30002>
47. Huggard, D., A.P. Worrall, C. Kirkham, F. McGrane, R. Mandira, L. Casey, T. Condon, S. George, N. Lagan, E. Roche, et al. 2022. Immune screening in children with down syndrome. *Acta Paediatr.* 111: 2025–2028. <https://doi.org/10.1111/apa.16489>
48. Eduthan, N.P., M.G. Donovan, P. Araya, A.L. Rachubinski, K.D. Sullivan, M.D. Galbraith, and J.M. Espinosa. 2025. An integrated multi-omic natural history study of human development, sexual dimorphism, and the effects of trisomy 21. *Nat. Commun.* 16:8346. <https://doi.org/10.1038/s41467-025-63862-9>

49. Liu, W., O. Taso, R. Wang, S. Bayram, A.C. Graham, P. Garcia-Reitboeck, A. Mallach, W.D. Andrews, T.M. Piers, J.A. Botia, et al. 2020. Trem2 promotes anti-inflammatory responses in microglia and is suppressed under pro-inflammatory conditions. *Hum. Mol. Genet.* 29:3224–3248. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddaa209>
50. Yamato, F., J. Takaya, A. Yasuhara, M. Teraguchi, Y. Ikemoto, and K. Kaneko. 2009. Elevated intracellular calcium in neutrophils in patients with Down syndrome. *Pediatr. Int.* 51:474–477. <https://doi.org/10.1111/j.1442-200X.2008.02761.x>
51. Shen, X.F., K. Cao, J.P. Jiang, W.X. Guan, and J.F. Du. 2017. Neutrophil dysregulation during sepsis: An overview and update. *J. Cell. Mol. Med.* 21:1687–1697. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13112>
52. Hill, D.A., G. Gridley, S. Cnattingius, L. Mellekjaer, M. Linet, H.-O. Adami, J.H. Olsen, O. Nyren, and J.F. Fraumeni Jr. 2003. Mortality and cancer incidence among individuals with Down syndrome. *Arch. Internal Med.* 163:705–711. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.6.705>
53. Garrison, M.M., H. Jeffries, and D.A. Christakis. 2005. Risk of death for children with down syndrome and sepsis. *J. Pediatr.* 147:748–752. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.06.032>
54. Faria Carrada, C., F. Almeida Ribeiro Scalioni, D. Evangelista Cesar, K. Lopes Devito, L.C. Ribeiro, and R. Almeida Ribeiro. 2016. Salivary periodontopathic bacteria in children and adolescents with down syndrome. *PLoS One.* 11:e0162988. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162988>
55. Moutsopoulos, N.M., J. Konkeli, M. Sarmadi, M.A. Eskin, T. Wild, N. Dutzan, L. Abusleme, C. Zenobia, K.B. Hosur, T. Abe, et al. 2014. Defective neutrophil recruitment in leukocyte adhesion deficiency type I disease causes local IL-17-driven inflammatory bone loss. *Sci. Transl. Med.* 6:229ra40. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3007696>
56. Barroeta, O., L. Nungaray, M. Lopez-Osuna, S. Armendares, F. Salamanca, and R.R. Kretschmer. 1983. Defective monocyte chemotaxis in children with Down's syndrome. *Pediatr. Res.* 17:292–295. <https://doi.org/10.1203/00006450-198304000-00013>
57. Kong, X.F., L. Worley, D. Rinchai, V. Bondet, P.V. Jithesh, M. Goulet, E. Nonnotte, A.S. Rebillat, M. Conte, C. Mircher, et al. 2020. Three copies of four interferon receptor genes underlie a mild type I interferonopathy in down syndrome. *J. Clin. Immunol.* 40:807–819. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00803-9>
58. Dang, W., Y. Tao, X. Xu, H. Zhao, L. Zou, and Y. Li. 2022. The role of lung macrophages in acute respiratory distress syndrome. *Inflamm. Res.* 71: 1417–1432. <https://doi.org/10.1007/s00011-022-01645-4>
59. Bruijn, M., L.B. van der Aa, R.R. van Rijn, A.P. Bos, and J.B. van Woensel. 2007. High incidence of acute lung injury in children with Down syndrome. *Intensive Care Med.* 33:2179–2182. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0803-z>
60. Eijssvoegel, N.B., M.I. Hollegien, L.A. Bok, G. Derksen-Lubsen, F.P.J. Dikken, A.C.A.P. Leenders, A. Pijning, E.D.M. Post, M. Wojciechowski, R. Schmitz, et al. 2017. Lower percentage of allergic sensitization in children with Down syndrome. *Pediatr. Allergy Immunol.* 28:852–857. <https://doi.org/10.1111/pai.12796>
61. Bloemers, B.L.P., G.M. van Bleek, J.L. Kimpen, and L. Bont. 2010. Dis-

- tinct abnormalities in the innate immune system of children with Down syndrome. *J. Pediatr.* 156:804–809.e1–809.e5. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2009.12.006>
62. Cossarizza, A., C. Ortolani, E. Forti, G. Montagnani, R. Paganelli, M. Zannotti, M. Marini, D. Monti, and C. Franceschi. 1991. Age-related expansion of functionally inefficient cells with markers of natural killer activity in Down's syndrome. *Blood.* 77:1263–1270.
63. de Hingh, Y.C.M., P.W. van der Vossen, E.F. Gemen, A.B. Mulder, W.C.J. Hop, F. Brus, and E. de Vries. 2005. Intrinsic abnormalities of lymphocyte counts in children with down syndrome. *J. Pediatr.* 147:744–747. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.07.022>
64. Guild, A., J. Fritch, S. Patel, A. Reinhardt, and M. Acquazzino. 2022. Hemophagocytic lymphohistocytosis in trisomy 21: Successful treatment with interferon inhibition. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 20:104. <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00764-w>
65. Malle, L., P. Bastard, A. Martin-Nalda, T. Carpenter, D. Bush, R. Patel, R. Colobran, P. Soler-Palacin, J.-L. Casanova, M. Gans, et al. 2021. Atypical inflammatory syndrome triggered by SARS-CoV-2 in infants with down syndrome. *J. Clin. Immunol.* 41:1457–1462. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01078-4>
66. Huggard, D., W.J. Koay, L. Kelly, F. McGrane, E. Ryan, N. Lagan, E. Roche, J. Balfe, T.R. Leahy, O. Franklin, et al. 2019. Altered toll-like receptor signaling in children with down syndrome. *Mediators Inflamm.* 2019:4068734. <https://doi.org/10.1155/2019/4068734>
67. Derbinski, J., J. G'abler, B. Brors, S. Tierling, S. Jonnakuty, M. Hergen-hahn, L. Peltonen, J. Walter, and B. Kyewski. 2005. Promiscuous gene expression in thymic epithelial cells is regulated at multiple levels. *J. Exp. Med.* 202:33–45. <https://doi.org/10.1084/jem.20050471>
68. Skogberg, G., V. Lundberg, S. Lindgren, J. Gudmundsdottir, K. Sandstr'om, O. K'ampe, G. Anner'en, J. Gustafsson, J. Sunneg'ardh, S. van der Post, et al. 2014. Altered expression of autoimmune regulator in infant down syndrome thymus, a possible contributor to an autoimmune phenotype. *J. Immunol.* 193:2187–2195. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400742>
69. Bloemers, B.L., L. Bont, R.A. de Weger, S.A. Otto, J.A. Borghans, and K. Tesselaar. 2011. Decreased thymic output accounts for decreased naive T cell numbers in children with Down syndrome. *J. Immunol.* 186: 4500–4507. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001700>
70. Joshi, A.Y., R.S. Abraham, M.R. Snyder, and T.G. Boyce. 2011. Immune evaluation and vaccine responses in down syndrome: Evidence of immunodeficiency? *Vaccine.* 29:5040–5046. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.04.060>
71. Burgio, G.R., A. Lanzavecchia, R. Maccario, A. Vitiello, A. Plebani, and A.G. Ugazio. 1978. Immunodeficiency in Down's syndrome: T-Lymphocyte subset imbalance in trisomic children. *Clin. Exp. Immunol.* 33:298–301.
72. Bertotto, A., F. Scalise, R. Gerli, G. Castellucci, G.M. Fabietti, F. Spinozzi, L. Sensi, and R. Vaccaro. 1992. Lymphocytes bearing the gamma/delta T-cell receptors in Down's syndrome. *Scand. J. Immunol.* 35:275–278. <https://doi.org/10.1111/j.1365-3083.1992.tb02859.x>
73. Larocca, L.M., L. Lauriola, F.O. Ranelletti, M. Piantelli, N. Maggiano, R. Ricci, and A. Capelli. 1990. Morphological and immunohistochemical study

- of Down syndrome thymus. *Am. J. Med. Genet. Suppl.* 7:225–230. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320370745>
74. Kusters, M.A., R.H. Verstegen, E.F. Gemen, and E. de Vries. 2009. Intrinsic defect of the immune system in children with down syndrome: A review. *Clin. Exp. Immunol.* 156:189–193. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2009.03890.x>
75. Lorenzo, L.P., K.E. Shatynski, S. Clark, P.J. Yarowsky, and M.S. Williams. 2013. Defective thymic progenitor development and mature T-cell responses in a mouse model for Down syndrome. *Immunology.* 139:447–458. <https://doi.org/10.1111/imm.12092>
76. Prada, N., M. Nasi, L. Troiano, E. Roat, M. Pinti, E. Nemes, E. Lugli, R. Ferraresi, L. Ciacci, D. Bertoni, et al. 2005. Direct analysis of thymic function in children with Down's syndrome. *Immun Ageing.* 2:4. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-2-4>
77. Kwan, A., R.S. Abraham, R. Currier, A. Brower, K. Andruszewski, J.K. Abbott, M. Baker, M. Ballow, L.E. Bartoshesky, F.A. Bonilla, et al. 2014. Newborn screening for severe combined immunodeficiency in 11 screening programs in the United States. *JAMA.* 312:729738. <https://doi.org/10.1001/jama.2014.9132>
78. Schoch, J., T.R. Rohrer, M. Kaestner, H. Abdul-Khaliq, L. Gortner, U. Sester, M. Sester, and T. Schmidt. 2017. Quantitative, phenotypical, and functional characterization of cellular immunity in children and adolescents with down syndrome. *J. Infect. Dis.* 215:1619–1628. <https://doi.org/10.1093/infdis/jix168>
79. Marcovecchio, G.E., I. Bortolomai, F. Ferrua, E. Fontana, L. Imberti, E. Conforti, D. Amodio, S. Bergante, G. Macchiarulo, V. D'Oria, et al. 2019. Thymic epithelium abnormalities in DiGeorge and down syndrome patients contribute to dysregulation in T cell development. *Front. Immunol.* 10:447. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00447>
80. Rigas, D.A., P. Elsasser, and F. Hecht. 1970. Impaired in vitro response of circulating lymphocytes to phytohemagglutinin in Down's syndrome: Dose- and time-response curves and relation to cellular immunity. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 39:587–608. <https://doi.org/10.1159/000230384>
81. Burgio, G.R., A.G. Ugazio, L. Nespoli, A.F. Marcioni, A.M. Bottelli, and F. Pasquali. 1975. Derangements of immunoglobulin levels, phytohemagglutinin responsiveness and T and B cell markers in Down's syndrome at different ages. *Eur. J. Immunol.* 5:600–603. <https://doi.org/10.1002/eji.1830050904>
82. Cossarizza, A., D. Monti, G. Montagnani, C. Ortolani, M. Masi, M. Zannotti, and C. Franceschi. 1990. Precocious aging of the immune system in down syndrome: alteration of B lymphocytes, T-lymphocyte subsets, and cells with natural killer markers. *Am. J. Med. Genet. Suppl.* 7: 213–218. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320370743>
83. Peeters, D., I. Pico-Knijnenburg, D. Wieringa, M. Rad, R. Cuperus, M. Ruige, F. Froeling, G.W. Zijp, M. van der Burg, and G.J.A. Driessen. 2022. AKT hyperphosphorylation and T cell exhaustion in down syndrome. *Front. Immunol.* 13:724436. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.724436>
84. Pellegrini, F.P., M. Marinoni, V. Frangione, A. Tedeschi, V. Gandini, F. Ciglia, L. Mortara, R.S. Accolla, and L. Nespoli. 2012. Down syndrome, autoimmunity and T regulatory cells. *Clin. Exp. Immunol.* 169:238–243. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2012.03890.x>

- doi.org/10.1111/j.1365-2249.2012.04610.x
85. Valentini, D., V. Marcellini, S. Bianchi, A. Villani, M. Facchini, I. Donatelli, M.R. Castrucci, E. Marasco, C. Farroni, and R. Carsetti. 2015. Generation of switched memory B cells in response to vaccination in Down syndrome children and their siblings. *Vaccine*. 33:6689–6696. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.083>
86. Nespoli, L., G.R. Burgio, A.G. Ugazio, and R. Maccario. 1993. Immunological features of Down's syndrome: A review. *J. Intellect Disabil. Res.* 37: 543–551. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.1993.tb00324.x>
87. Chaushu, S., E. Yefenof, A. Becker, J. Shapira, and G. Chaushu. 2002. Severe impairment of secretory Ig production in parotid saliva of Down syndrome individuals. *J. Dent. Res.* 81:308–312. <https://doi.org/10.1177/154405910208100504>
88. Cetiner, S., O. Demirhan, T.C. Inal, D. Tastemir, and Y. Sertdemir. 2010. Analysis of peripheral blood T-cell subsets, natural killer cells and serum levels of cytokines in children with Down syndrome. *Int. J. Immunogenet.* 37:233–237. <https://doi.org/10.1111/j.1744-313X.2010.00914.x>
89. Kusters, M.A., N.C. Manders, B.A. de Jong, R.W. van Hout, G.T. Rijkers, and E. de Vries. 2013. Functionality of the pneumococcal antibody response in Down syndrome subjects. *Vaccine*. 31:6261–6265. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.070>
90. Carsetti, R., D. Valentini, V. Marcellini, M. Scarsella, E. Marasco, F. Giustini, A. Bartuli, A. Villani, and A.G. Ugazio. 2015. Reduced numbers of switched memory B cells with high terminal differentiation potential in Down syndrome. *Eur. J. Immunol.* 45:903–914. <https://doi.org/10.1002/eji.201445049>
91. Lopez, V., H.D. Ochs, H.C. Thuline, S.D. Davis, and R.J. Wedgwood. 1975. Defective antibody response to bacteriophage phichi 174 in Down syndrome. *J. Pediatr.* 86:207–211. [https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(75\)80469-0](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(75)80469-0)
92. Hawkes, R.A., S.C. Philbrook, and C.R. Boughton. 1980. The response of institutionalized Down's syndrome subjects to enterovirus infections. *J. Hyg. (Lond)*. 84:433–441. <https://doi.org/10.1017/s0022172400026978>
93. Li, Volti S., T. Mattina, L. Mauro, S. Bianca, S. Anfusio, A. Ursino, and F. Mollica. 1996. Safety and effectiveness of an acellular pertussis vaccine in subjects with Down's syndrome. *Childs Nerv. Syst.* 12:100–102. <https://doi.org/10.1007/bf00819505>
94. Epstein, L.B., and R. Philip. 1987. Abnormalities of the immune response to influenza antigen in Down syndrome (trisomy 21). *Prog. Clin. Biol. Res.* 246:163–182.
95. Avanzini, M.A., V. Monafo, M. De Amici, R. Maccario, G.R. Burgio, A. Plebani, A.G. Ugazio, and L.A. Hanson. 1990. Humoral immunodeficiencies in down syndrome: Serum IgG subclass and antibody response to hepatitis B vaccine. *Am. J. Med. Genet. Suppl.* 7:231–233. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320370746>
96. Ferreira, C.T., J.C. Leite, A. Taniguchi, S.M. Vieira, J. Pereira-Lima, and T.R. da Silveira. 2004. Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine in children with Down syndrome. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 39:337–340. <https://doi.org/10.1097/00005176-200410000-00007>
97. Nurmi, T., M. Leinonen, V.M. H"aiiv" a, A. Tiilikainen, and K. Kouvalainen. 1982. Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with triso-

- my-21 (Down's syndrome). *Clin. Exp. Immunol.* 48:485–490.
98. Costa-Carvalho, B.T., R.M.A. Martinez, A.T. Dias, C.A. Kubo, P. Barros-Nunes, L. Leiva, D. Sol´e, M.M.S. Carneiro-Sampaio, C.K. Naspitz, and R.U. Sorensen. 2006. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in Down syndrome patients. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 39:1587–1592. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2006001200010>
99. Mannan, S.E., E. Yousef, and J. Hossain. 2009. Prevalence of positive skin prick test results in children with down syndrome: A case-control study. *Ann. Allergy Asthma. Immunol.* 102:205–209. <https://doi.org/10.1016/s1081-120660082-8>
100. Pecora, V., M. Mennini, R. Valluzzi, V. Fierro, A. Villani, D. Valentini, and A. Fiocchi. 2022. Down syndrome in FPIES: An overwhelming and unexpected prevalence. *J. Clin. Med.* 11:4047. <https://doi.org/10.3390/jcm11144047>
101. Okazaki, F., H. Wakiguchi, Y. Korenaga, M. Shimokawa, T. Tanabe, K. Fukuda, M. Hasegawa, M. Shimizu, R. Hirano, T. Moriwake, et al. 2025. Non-immunoglobulin E-mediated gastrointestinal food allergies in children with Down syndrome: An epidemiological study. *World Allergy Organ. J.* 18:101103. <https://doi.org/10.1016/j.waojou.2025.101103>
102. Dieudonn´e, Y., B. Uring-Lambert, M.M. Jeljeli, V. Gies, Y. Alembik, A.-S. Korganow, and A. Guffroy. 2020. Immune defect in adults with down syndrome: Insights into a complex issue. *Front. Immunol.* 11:840. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00840>
103. Loh, R.K., S.C. Harth, Y.H. Thong, and A. Ferrante. 1990. Immunoglobulin G subclass deficiency and predisposition to infection in Down's syndrome. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 9:547–551. <https://doi.org/10.1097/00006454-199008000-00004>
104. Santoro, S.L., C.H. Baloh, S.J. Hart, N. Horick, P.S. Kishnani, K. Krell, N.M. Oreskovic, M. Shaffer, N. Talib, A. Torres, et al. 2023. Pneumonia vaccine response in individuals with Down syndrome at three specialty clinics. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 193:e32070. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.32070>
105. Bloemers, B.L., A.M. van Furth, M.E. Weijerman, R.J.B.J. Gemke, C.J.M. Broers, K. van den Ende, J.L.L. Kimpfen, J.L.M. Strengers, and L.J. Bont. 2007. Down syndrome: A novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis--a prospective birth-cohort study. *Pediatrics.* 120: e1076–81. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0788>
106. Clift, A.K., C.A.C. Coupland, R.H. Keogh, H. Hemingway, and J. Hippisley-Cox. 2021. COVID-19 mortality risk in down syndrome: Results from a cohort study of 8 million adults. *Ann. Intern. Med.* 174:572–576. <https://doi.org/10.7326/M20-4986>
107. Malle, L., C. Gao, C. Hur, H.Q. Truong, N.M. Bouvier, B. Percha, X.-F. Kong, and D. Bogunovic. 2021. Individuals with Down syndrome hospitalized with COVID-19 have more severe disease. *Genet. Med.* 23: 576–580. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01004-w>
108. Pérez-Padilla, R., R. Fernández, C. García-Sancho, F. Franco-Marina, O. Aburto, H. López-Gatell, and I. Bojórquez. 2010. Pandemic (H1N1) 2009 virus and Down syndrome patients. *Emerg Infect Dis.* 16:1312–1314. <https://doi.org/10.3201/eid1608.091931>
109. Bonilla, F.A., D.A. Khan, Z.K. Ballas, J. Chinen, M.M. Frank, J.T. Hsu, M. Keller, L.J. Kobrynski, H.D. Komarow, B. Mazer, et al. 2015. Practice pa-

- parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 136:1186–205.e1–78. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2015.04.049>
110. Orange, J.S., J. Chinen, C.C. Horner, L.J. Kobrynski, M. Ballow, M.J. Butte, S. Chandrakasan, I.K. Chinn, L.F. Satter, A.F. Freeman, et al. 2026. 2025 inborn errors of immunity practice parameter: Guidance from the joint Task Force on practice parameters, the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology (AAAAI), the American College of Allergy, Asthma and Immunology (ACAAI) and the Clinical Immunology Society (CIS). *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 136:426–493.e1. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2025.10.026>
 111. Malle, L., and D. Bogunovic. 2021. Down syndrome and type I interferon: Not so simple. *Curr. Opin. Immunol.* 72:196–205. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.06.006>
 112. Sullivan, K.D., H.C. Lewis, A.A. Hill, A. Pandey, L.P. Jackson, J.M. Cabral, K.P. Smith, L.A. Liggett, E.B. Gomez, M.D. Galbraith, et al. 2016. Trisomy 21 consistently activates the interferon response. *Elife.* 5:e16220. <https://doi.org/10.7554/eLife.16220>
 113. Powers, R.K., R. Culp-Hill, M.P. Ludwig, K.P. Smith, K.A. Waugh, R. Minter, K.D. Tuttle, H.C. Lewis, A.L. Rachubinski, R.E. Granrath, et al. 2019. Trisomy 21 activates the kynurenine pathway via increased dosage of interferon receptors. *Nat. Commun.* 10:4766. <https://doi.org/10.1038/s41467-019-12739-9>
 114. Espinosa, J.M. 2020. Down syndrome and COVID-19: A perfect storm? *Cell Rep. Med.* 1:100019. <https://doi.org/10.1016/j.xcrm.2020.100019>
 115. Chorvinsky, E., S. Bhattacharya, B.S. Bera, A. Welham, K. Ismat, C.M. Lawlor, D. Preciado, J.L. Gomez, H. Morizono, D.K. Pillai, et al. 2025. Down syndrome alters type III IFN and proinflammatory airway epithelial responses to Respiratory Syncytial Virus infection. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 73:951–964. <https://doi.org/10.1165/rcmb.2025-0068OC>
 116. Illouz, T., A. Biragyn, M.F. Iulita, L. Flores-Aguilar, M. Dierssen, I. De Toma, S.E. Antonarakis, E. Yu, Y. Herault, M.-C. Potier, et al. 2021. Immune dysregulation and the increased risk of complications and mortality following respiratory tract infections in adults with down syndrome. *Front. Immunol.* 12:621440. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.621440>
 117. Northcott, M., S. Jones, R. Koelmeyer, J. Bonin, F. Vincent, R. Kandane- Rathnayake, A. Hoi, and E. Morand. 2022. Type 1 interferon status in systemic lupus erythematosus: A longitudinal analysis. *Lupus Sci. Med.* 9:e000625. <https://doi.org/10.1136/lupus-2021-000625>
 118. Si, S.J., S.K. Tasian, H. Bassiri, B.T. Fisher, J. Atalla, R. Patel, N. Romberg, M.P. Lambert, M. Paessler, E.J. Behrens, et al. 2021. Diagnostic challenges in pediatric hemophagocytic lymphohistiocytosis. *J. Clin. Immunol.* 41:1213–1218. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01025-3>
 119. Schram, A.M., F. Campigotto, A. Mullally, A. Fogerty, E. Massarotti, D. Neuberg, and N. Berliner. 2015. Marked hyperferritinemia does not predict for HLH in the adult population. *Blood.* 125:1548–1552. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-10-602607>
 120. Waugh, K.A., R. Minter, J. Baxter, C. Chi, K.D. Tuttle, N.P. Eduthan, M.D. Galbraith, K.T. Kinning, Z. Andrysik, P. Araya, et al. 2022. Interferon receptor gene dosage determines diverse hallmarks of Down syndrome. *bioRxiv.*

- <https://doi.org/10.1101/2022.02.03.478982>(Preprint Posted February 05, 2022).
121. Rachubinski, A.L., B.E. Estrada, D. Norris, C.A. Dunnick, J.C. Boldrick, and J.M. Espinosa. 2019. Janus kinase inhibition in down syndrome: 2 cases of therapeutic benefit for alopecia areata. *JAAD Case Rep.* 5: 365–367. <https://doi.org/10.1016/j.jdc.2019.02.007>
122. Pham, A.T., A.L. Rachubinski, B. Enriquez-Estrada, K. Worek, M. Griffith, and J.M. Espinosa. 2021. JAK inhibition for treatment of psoriatic arthritis in Down syndrome. *Rheumatology* 60:e309–e311. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keab203>
123. Rachubinski, A.L., L.R. Patel, E.M. Sannar, R.M. Kammeyer, J. Sanders, B.A. Enriquez-Estrada, K.R. Worek, D.J. Fidler, J.D. Santoro, and J.M. Espinosa. 2024. JAK inhibition in down syndrome regression disorder. *J. Neuroimmunol.* 395:578442. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2024.578442>
124. Santoro, J.D., N.A. Spinazzi, R.A. Filipink, P. Hayati-Rezvan, R. Kammeyer, L. Patel, E.A. Sannar, L. Dwyer, A.K. Banerjee, M. Khoshnood, et al. 2023. Immunotherapy responsiveness and risk of relapse in Down syndrome regression disorder. *Transl. Psychiatry.* 13:276. <https://doi.org/10.1038/s41398-023-02579-z>
125. Santoro, J.D., R. Partridge, R. Tanna, D. Pagarkar, M. Khoshnood, M. Rehmani, R.M. Kammeyer, G.Y. Gombolay, K. Fisher, A. Conravey, et al. 2022. Evidence of neuroinflammation and immunotherapy responsiveness in individuals with down syndrome regression disorder. *J. Neurodev. Disord.* 14:35. <https://doi.org/10.1186/s11689-022-09446-w>
126. Hart, S.J., G. Worley, P.S. Kishnani, and H. Van Mater. 2021. Case report: Improvement following immunotherapy in an individual with seronegative down syndrome disintegrative disorder. *Front. Neurol.* 12: 621637. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.621637>
127. Jones, J.T., J. Kitchen, and N. Talib. 2022. Down syndrome- associated arthritis (DA): Diagnostic and management challenges. *Pediatric Health Med. Ther.* 13:53–62. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S282646>
128. Cuadrado, E., and M.J. Barrena. 1996. Immune dysfunction in Down's syndrome: Primary immune deficiency or early senescence of the immune system? *Clin. Immunol. Immunopathol.* 78:209–214. <https://doi.org/10.1006/clin.1996.0031>
129. Lambert, K., K.G. Moo, A. Arnett, G. Goel, A. Hu, K.J. Flynn, C. Speake, A.E. Wiedeman, V.H. Gersuk, P.S. Linsley, et al. 2022. Deep immune phenotyping reveals similarities between aging, Down syndrome, and autoimmunity. *Sci. Transl. Med.* 14:eabi4888. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abi4888>
130. Hendrix, J.A., A. Amon, L. Abbeduto, S. Agiovlasis, T. Alsaied, H.A. Anderson, L.J. Bain, N. Baumer, A. Bhattacharyya, D. Bogunovic, et al. 2021. Opportunities, barriers, and recommendations in down syndrome research. *Transl. Sci. Rare Dis.* 5:99–129. <https://doi.org/10.3233/trd-200090>
131. Bogunovic, D. 2020. Bourgeoning scientific research in down syndrome. *J. Clin. Immunol.* 40:789–790. <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00837-z>
132. Fortea, J., E. McGlinchey, J.M. Espinosa, and M.S. Rafii. 2024. Addressing challenges in health care and research for people with Down syndrome. *Lancet.* 403:1830–1833. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(24\)00478-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(24)00478-1)
133. Verstegen, R.H.J., and M.A.A. Kusters. 2020. Inborn errors of adaptive

2. Cómo trato la disregulación inmune en el síndrome de Down

Melissa Gans¹, Matthew Wyke¹, Kayra Somay², Willa Thorson², Dusan Bogunovic³

¹Department of Pediatrics, Division of Allergy & Immunology, Jackson Memorial Health System, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA.

²Department of Pediatrics, Division of Genetics, Jackson Memorial Health System, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, FL, USA.

³Department of Pediatrics, Columbia Center for Genetic Errors of Immunity, Columbia University Irving Medical Center, New York, NY, USA.

*How I Treat: Immune dysregulation in Down syndrome
J. Hum. Immun. 2026 Vol. 2 No. 4 e20250161. <https://doi.org/10.70962/jhi.20250161>*

1. RESUMEN

La disregulación inmunitaria en el síndrome de Down es un rasgo clínico de alta importancia, pero, por otra parte, está poco reconocido en este síndrome genético. La infección es la causa principal de muerte en el SD. Este riesgo infeccioso se debe probablemente a la inmunodeficiencia que subyace junto con una especial e intrínseca anatomía. Además, las personas con SD muestran un amplio despliegue de enfermedades autoinflamatorias y autoinmunes, que abarcan signos dermatológicos, neurológicos y metabólicos, que son a menudo difíciles de tratar con fármacos inmunomoduladores. Con el apoyo de casos clínicos reales de nuestros pacientes, describiremos cómo tratamos la disregulación inmunitaria en el SD.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) es la anomalía cromosómica más común en los nacidos vivos, con una estimación de 5.000 nacimientos por año en USA¹. Debido a los importantes avances médicos y sociales, la vida de las personas con SD se prolonga ahora de forma rutinaria a lo largo de su vida adulta². Si bien el síndrome resulta ya familiar a muchos médicos y es portador de muchas comorbilidades bien conocidas, la disregulación inmunitaria es una de las menos reconocidas y, sin embargo, es un rasgo clínico relevante propio de esta alteración genética. Los pacientes están más predispuestos a las infecciones graves, la autoinmunidad y la autoinflamación, debido a varios mecanismos subyacentes cuya evidencia se ha ido ajustando a lo largo de los últimos años³⁻⁸. La hipoplasia del timo, los defectos en células innatas y adaptadas y la señalización anómala de citocinas e interferones (IFN) son algunos de los mecanismos que fundamentan la disregulación inmunitaria⁹⁻¹². Esto tiene importante relevancia a la vista de las situaciones comórbidas que se observan en el SD y que incrementan el riesgo de que aparezca una morbilidad infecciosa o inflamatoria grave como puede ocurrir en la cirugía de una cardiopatía congénita que obligue a extraer el timo, en defectos anatómicos de las vías respiratorias y en la hipotonía.

A pesar de esta creciente evidencia de disregulación inmunitaria en el SD, comprobada por las constantes y reproducibles anomalías inmunes (fig. 1), el SD actualmente no está reconocido dentro de los errores humanos de nacimiento descritos en la clasificación de inmunidad de la International Union of Immunological Sciences Expert Committee (al menos a fecha de la redacción de este manuscrito en 2025), lo cual debería ser reconsiderado¹³. Este reconocimiento facilitaría el desarrollo de protocolos de una investigación más estandarizados y basados en evidencia para la realización de pruebas inmunológicas y las consiguientes estrategias de tratamiento. La actual normativa de cribado y tratamiento de pacientes pediátricos y adultos con SD tampoco destacan los aspectos de disfunción inmunitaria ni ofrecen recomendaciones sobre la evaluación inmunológica y su seguimiento^{14,15}. Las sociedades SD y los grupos de defensa y apoyo deberían seguir promoviendo la conciencia sobre los peculiares problemas infecciosos que presentan las personas con SD.

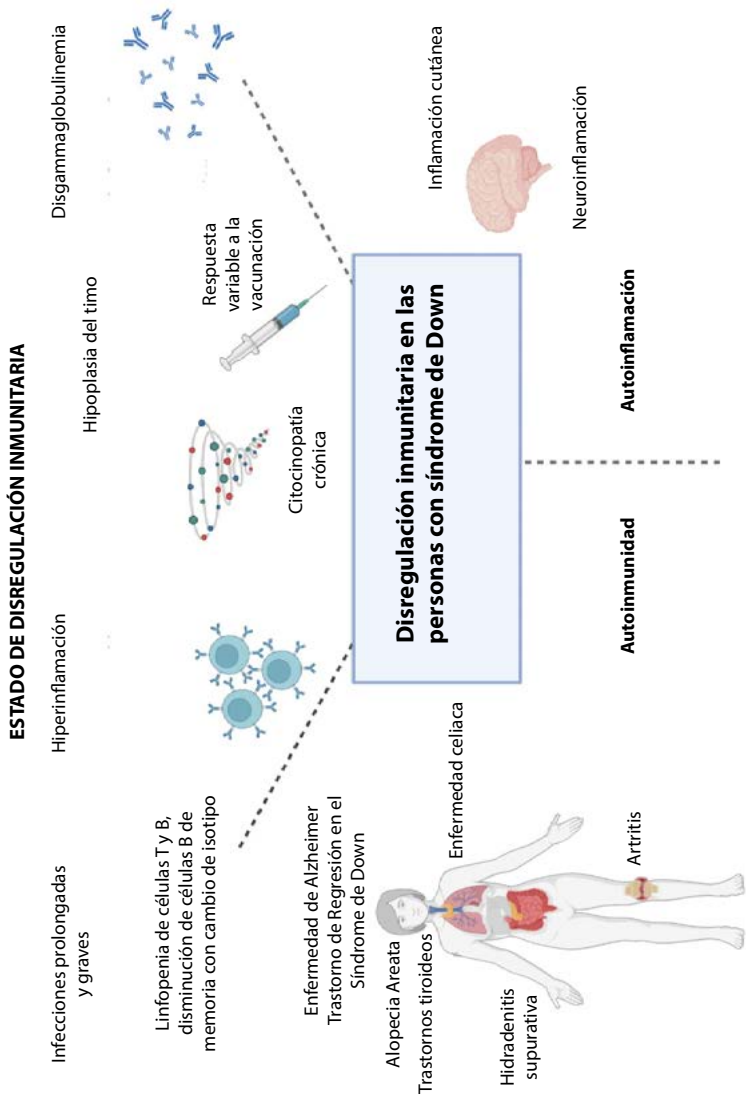


Fig. 1. Representación esquemática de la disregulación inmunitaria en los pacientes con SD

Tabla 1. Evaluación y tratamiento recomendados para la inmunodeficiencia, autoinmunidad y autoinflamación en la disregulación inmunitaria del síndrome de Down.

Dominios Inmunológicos	Evaluaciones recomendadas	Recomendaciones de tratamiento
Inmunodeficiencia	- Cuantificar subconjuntos de linfocitos (CD3, CD4, CD8, CD19) a todos los pacientes SD una vez, en niñez temprana o en la primera vez de referencia, con repetición anual si los recuentos son bajos, o hay otras anomalías inmunológicas de laboratorio, o está en tratamiento. - Cuantificar IgG, IgA, IgM, IgE a todos los pacientes SD una vez, en niñez temprana o en la primera vez de referencia, con repetición anual si los recuentos son bajos, o hay otras anomalías inmunológicas de laboratorio, o está en tratamiento. - Títulos de anticuerpos específicos de vacuna (neumococo, sarampión, parotiditis, rubéola, varicela, hepatitis B, tétanos, difteria) a los 2 años o en primera vez de referencia. - Considerar fenotipado de células B si hay otras anomalías inmunológicas de laboratorio y considerar tratamiento.	Vacunación - Asegurar vacunaciones completas según edad. - Vacunaciones vivas generalmente seguras, pero ponderar en caso de que $CD4 < 400/\mu l$ o $CD8 < 200/\mu l$. - Se recomienda vacunar frente a RSV, Covid-19 e influenza. - Preferible vacunas neumocócicas conjugadas; programas refuerzos para edades > 2 años según normativa CDC para inmunocomprometidos. Los que no responden se pueden beneficiar de revacunación con formulaciones neumocócicas conjugadas, o abreviar intervalos de refuerzo. Tratamiento - Tratamiento oportuno y amplio de las infecciones. - Facilitar profilaxis con antibiótico a dosis bajas (ex: azitromicina) para infecciones recurrentes ligeras o moderadas. - Facilitar sustitución inmunoglobulinas en fenotipos tipo-SPAD o CVID (400-600 mg/kg/mes) con objetivo valle de IgG ~ 800-1.000 mg/dl. - El cuidado multidisciplinario es crucial para optimizar la susceptibilidad anatómica a la infección.

Autoinmunidad	- Seguir la normativa indicada en los programas de salud (tiroides, diabetes, enfermedad celíaca) en colaboración con médicos atención primaria. - Serologías basales de autoinmunidad antes de iniciar IVIG.	Vigilancia - Vigilar recuento cél. sanguíneas, función renal y hepática al reponer inmunoglobulinas. - Revisar títulos de anticuerpos a las 4-8 semanas de vacunación para valorar la respuesta.
		Tratamiento - Control multidisciplinario con endocrinología, gastroenterología, reumatología, neurología, psiquiatría y otras especialidades si procede. - Terapia inmunomoduladora o inmunosupresora según proceda.
Autoinflamación	-Exámenes de la piel completos y regulares. -Cribado neuroinflamatorio y referir consulta cuando se aprecien cambios en la cognición o conducta.	Monitorización - Evaluar con prontitud cualquier síntoma nuevo sistémico, neurológico o conductual. - Reforzar la monitorización de infecciones mientras esté en inmunosupresión
		Tratamiento - Control agresivo de la enfermedad inflamatoria de la piel para reducir el riesgo de infección. - Pasar a terapia biológica cuando la estándar fracasa, según sea la indicación clínica. - Considerar inhibidores JAK si la enfermedad está inducida por IFN. - Cuidados de apoyo y terapia antiinfecciosa según se necesite.
		Monitorización -Considerar tendencia a marcadores inflamatorios y estudios de citocinas seleccionadas.

En esta revisión, proponemos conocimientos prácticos (tabla 1) relacionados con las manifestaciones clínicas de la deficiencia inmunitaria y la disregulación asociadas al SD, con el fin de ayudar a reducir la brecha que existe entre los datos que van apareciendo y la práctica clínica, de cara al inmunólogo clínico práctico.

Cuándo analizar, cuándo utilizar la profilaxis, cuándo intervenir, con qué agresividad actuar: todas ellas son preguntas clave. Es de notar que, en esta población, está reconocido el papel del sistema inmunitario en el riesgo de la malignización; pero esto queda fuera del alcance de este artículo. Aquí vamos a describir casos clínicos reales que sirvan de ejemplo de cómo tratar la disregulación inmune en pacientes con SD. Se ofrecerán referencias donde parezca apropiado, y el resto expresa nuestra opinión, la de los autores, elaborada mediante la experiencia y el conocimiento clínico.

CASO CLÍNICO I

Un chico de 6 años con SD, cardiopatía congénita que en principio no exigía cirugía, y discapacidad intelectual entró en la clínica inmunológica para evaluar sus infecciones recurrentes. En su historial había infecciones víricas y bacterianas recurrentes, incluidas la otitis media, crup, neumonía, absceso faríngeo, foliculitis y conjuntivitis. Había tenido aproximadamente dos hospitalizaciones por fallo respiratorio debido a neumonía que exigió oxígeno, y otra por el absceso laríngeo. Para tratar las infecciones, recibió como media antibióticos entre cinco y ocho veces al año. Se le diagnosticó otitis media, crup, neumonía, foliculitis y conjuntivitis varias veces al año. Nunca recibió profilaxis con antibióticos, pero se le realizó miringotomía para colocar los tubitos. Los resultados del laboratorio mostraron ligera hipogammaglobulinemia (IgM 18 mg/dl, IgG 499 mg/dl, IgA 42 mg/dl e IgE 3 mg/dl), linfopenia CD19 (79 células/ml), linfopenia CD8 (161 células/ml) y disminución de células linfocitos B de memoria con cambio de isotipo. Mostró una distribución normal de células T vírgenes de memoria efectoras diferenciadas terminalmente (denominadas TEMRA). Las respuestas de anticuerpos a vacunas mostraron títulos casi ausentes a neumococos pese a los refuerzos; carencia de títulos de anticuerpos frente a sarampión, parotiditis, rubéola, varicela y hepatitis B; títulos normales frente a tétanos y difteria. Se recomendó a la familia una terapia de sustitución con inmunoglobulina con el fin de diagnosticar una deficiencia de un anticuerpo específico a una dosis inicial de 400 mg/kg/mes mediante infusión subcutánea. Se recomendó la infusión subcutánea para reducir el riesgo de efectos secundarios propios de la infusión intravenosa. Se ofreció a la familia la opción de una inmunoglobulina facilitada mediante hialuronidasa a un intervalo de dosis de 4 semanas, o de la no facilitada a un intervalo de 2 semanas. Por desgracia, la familia del paciente se negó a iniciar la terapia con inmunoglobulina. Si se hubiese iniciado, el paciente hubiese estado monitorizado estrechamente cada 6 meses para vigilar el recuento completo de células sanguíneas, las funciones renal y hepática, los niveles valle de inmunoglobulina y la respuesta clínica en términos de gravedad y frecuencia de infecciones. Si el paciente hubiese mejorado clínicamente y estuviese libre de infecciones graves o frecuentes durante 1-2 años, se hubiese ofre-

Tabla 2. Resumen de los 3 casos presentados como ejemplos de casos reales de pacientes con SD e inmunodeficiencia, autoinmunidad y autoinflamación, respectivamente.

Paciente, edad	Historial	Problema actual
Caso 1, varón, 6 años, SD	Cardiopatía congénita	Infecciones recurrentes (otitis media, crup, neumonía, abscesos faríngeos, foliculitis, conjuntivitis)
Caso 2, varón, 25 años, SD	No disponible	Escasa ingesta oral y disfagia; anorexia y pérdida de peso 50 lb; marcha inestable, enlentecimiento cognitivo, retraimiento social, fatiga.
Caso 3, mujer, 16 años, SD	Hipotiroidismo, apnea obstructiva del sueño,iringomas eruptivos, dermatitis seborreica, eczema papular, alopecia areata.	Hidradenitis supurativa progresiva y refractaria al tratamiento, con abscesos axilares dolorosos que requieren hospitalización.

Datos clínicos y de laboratorio	Diagnóstico	Tratamiento recomendado
Ligera hipogammaglobulinemia (IgM 18 mg/dl; IgG 499 mg/dl; IgA 42 mg/ml; IgE 3 mg/dl); linfopenia CD19 y CD8; reducción de células B de memoria con cambio de isotipo; ausencia de títulos de neumococos, sarampión, parotiditis, rubéola, varicela y hepatitis B a pesar de vacunaciones recuerdo; se mantienen títulos para tétanos y difteria.	Déficit de anticuerpos específicos	Terapia de sustitución con inmunoglobulina
Imagen consistente con sialoadenitis; hipotiroidismo autoinmune, insuficiencia suprarrenal primaria; MRI cerebral: ligera ventriculomegalia, hipoplasia cerebelosa, mineralización ganglios basales; biomarcadores de Alzheimer y vit. B12 normales	DSRD	Levotiroxina y corticoesteroide; considerar benzodiazepinas, inmunoglobulinas e inhibidores JAK.
Brotes de hidradenitis supurativa persistentes y graves pese a terapia prolongada con adalimumab, doxiciclina prolongada, inyecciones múltiples intralesión de triamcinolona . se requiere antibióticos intravenosos y altas dosis de corticoesteroides.	Hidradenitis supurativa en el contexto de una inflamación cutánea asociada al SD.	Pasar de adalimumab a secukinumab.

cido a la familia un ensayo de cese de la inmunoglobulina para comprobar si se mantenía la mejoría. El paciente tiene ahora 12 años y sigue con el mismo historial de infecciones y perfil inmunitario (tabla 2).

LA INMUNODEFICIENCIA EN EL SD

La infección es la causa principal de mortalidad en las personas con SD, y un factor que contribuye a la disminución de su calidad de vida^{3,16-18}. Clínicamente, esta presentación es un tanto paradójica en cuanto que la incidencia de ciertas infecciones es realmente más baja, pero cuando sobreviene una infección, sus consecuencias son significativamente peores si se las compara con las de la población general. Por ejemplo, las infecciones bacterianas (neumonía, sinusitis, otitis, conjuntivitis y de la piel) y las infecciones víricas (influenza, SARS-Cov2), enfermedad periodontal, síndrome de estrés respiratorio agudo y sepsis potencialmente mortal son más frecuentes en el SD^{17,19-21}. En cambio, la incidencia es menor en la faringitis estreptocócica, tonsilitis, infecciones de transmisión sexual, mononucleosis, herpes zoster e infecciones intestinales¹⁹. Para tratar estas infecciones recurrentes en el SD es crucial que la atención sea multidisciplinaria con otros especialistas, con el fin de minimizar los efectos negativos debidos a la especial anatomía del SD. Por ejemplo, el paciente del caso 1 fue referido a otorrinolaringología para la colocación de los tubitos mediante miringotomía a causa de las otitis recurrentes; a oftalmología para asesoramiento sobre el aumento de la circulación en el conducto lacrimal y la lubricación con el fin de restringir las conjuntivitis; a neumología para limpiar las vías aéreas con el fin de prevenir bronquiectasias; a gastroenterología para reducir los síntomas de reflujo que contribuían a las infecciones recurrentes; y a la clínica dental pediátrica para vigilar periódicamente el estado periodontal. Son también importantes las terapias ocupacional y física, así como los dietistas, para mejorar la hipotonía, la fuerza, la habilidad para toser y para optimizar el estado nutricional. Sin embargo, el inmunólogo es crucial para manejar la inmunodeficiencia intrínseca al SD y no debe ser olvidado mientras los demás especialistas atienden a órganos concretos. Muchos centros médicos académicos tienen clínicas multidisciplinarias para pacientes con SD, o reconocidos “expertos” clínicos que tienen

un interés particular en el SD para recibir referencias, y todo ello funciona bien en términos de coordinación y optimización de los cuidados. La inmunodeficiencia en el SD se ve acompañada a veces de linfopenia, hipogammaglobulinemia y/o pobres respuestas de anticuerpos tras las vacunaciones. Puede utilizarse la profilaxis con antibióticos y/o la reposición de inmunoglobulinas con el fin de ayudar a mitigar estas infecciones en SD.

Linfopenia

Un hallazgo inmunológico frecuente en el SD es la presencia de inmunidad celular comprometida por causa de una ligera a moderada linfopenia, y a veces se acompaña de reducciones en las poblaciones de células T y casi de manera uniforme en las de células B²²⁻²⁷. La prevalencia de linfopenia en el SD varía según las cohortes entre el 20% y el 80%, una cantidad sustancial si se compara con las tasas de linfopenia descritas en la población general (alrededor del 1%)²⁸.

La linfopenia de células T se explica por la alteración en la maduración de timocitos y defectos en la maduración de células T e hipoplasia del timo —los timos son más pequeños y más hipocelulares lo que conlleva una menor producción tímica^{10,29-31}—. Los círculos de escisión del receptor de células T, a los que se accede frecuentemente en el cribado neonatal de inmunodeficiencia combinada grave, pueden ser muy bajos en los pacientes con SD debido a esta linfopenia, y los pacientes pueden incluso dar positivo en el cribado del recién nacido^{32,33}. Sin embargo, debe señalarse que, aunque estén disminuidas las células T vírgenes, las células T de memoria son semejantes a las control de la misma edad, lo que favorece que existe un defecto intrínseco en las células T hasta la senectud temprana³⁴. Las células T en los pacientes con SD tienen disminuida su función, como muestran los estudios de laboratorio que aprecian una reducción en la proliferación a los mitógenos, el envejecimiento prematuro y un aumento en el agotamiento de células T^{30,35-37}.

La linfopenia de células B en el SD queda señalada por el bajo número del total de células, las nativas y las de memoria con cambio de clase o isotipo, de manera casi uniforme^{24,38-40}. Mientras que los niveles de células T en la niñez pueden aumentar con el tiempo, la linfopenia de células B persiste y parece estar incluso

más pronunciada en la vida adulta²⁴. Sin embargo, mientras que el patrón de linfopenia de células B es parecido al de quienes presentan una inmunodeficiencia común variable, la mayoría de los pacientes con SD no son hipogammaglobulinémicos, y no queda claro si la linfopenia de células B se debe a un déficit intrínseco o a un descenso de linfocitos Y cooperadores (helper)⁴¹.

Por tanto, todas las personas con SD deberían tener evaluados los niveles de células T y B cuantitativamente por citometría de flujo para CD3, CD4, CD8 y CD19 en una evaluación inicial por un inmunólogo. En nuestra práctica, habitualmente los comprobamos inicialmente cuando nos refieren a un paciente y después los repetimos anualmente si están muy bajos o si el paciente muestra otras claras anomalías inmunológicas de laboratorio, o inicia tratamiento con antibióticos o inmunoglobulina de forma profiláctica. Para el paciente de nuestro caso 1, está siendo seguido anualmente repitiendo fenotipo del subconjunto linfocitario, debido a que su recuento permanece disminuido. Si el recuento de células T es normal además de otros valores de laboratorio, sólo se repiten los recuentos si el historial infeccioso del paciente cambia de manera significativa. En nuestra experiencia, el número de células T normalmente no disminuye de manera drástica y a menudo mejora con el tiempo, por lo que no es preciso seguir los valores que reaseguren los de la línea de base. La cuantificación de células T nativas vs. T de memoria no siempre ayuda en la práctica clínica con los pacientes con SD, si bien la distribución entre ambos subgrupos puede estar desviada de los valores normales ajustados a la edad. A la inversa, el fenotipado de células B en los pacientes con SD es clínicamente más útil ya que un nivel bajo de las de memoria con cambio de clase o isotipo puede ser un marcador de la alteración en la respuesta de anticuerpos. Las emigrantes recientes del timo también pueden estar disminuidas, pero rara vez resultan clínicamente útiles, porque ya sabemos que el timo es más pequeño y su producción es más pobre en el SD. Los pacientes con SD normalmente no están en riesgo de mostrar el síndrome de Omenn o linfocitosis de células T oligoclónicas. Por esta razón, el seguimiento del repertorio de receptor en células T no resulta muy útil en la práctica clínica de estos pacientes. La prueba funcional rutinaria de las células T mediante estudios de proliferación de linfocitos inducida por mitógenos o de proliferación de

linfocitos a anti-CD3, anti-CD4 o anti-IL2 puede ser anormal en los pacientes con SD, aunque es poco probable que resulte útil en la práctica clínica rutinaria.

Hipogammaglobulinemia

Pese a la linfopenia de células B, la panhipogammaglobulinemia no es un rasgo característico típico, habiendo muchas cohortes de pacientes con SD en las que se describen niveles normales, aumentados, o sólo disminuidos de IgM^{9,22,24,39,40,42-44}. Si bien la IgG puede ser normal, se ha implicado alguna subclase de IgG, específicamente la deficiencia de IgG4 en pacientes con predisposición a la infección, y se debate si el medirla puede ayudar a una evaluación clínica⁴⁵. Incluso con niveles normales de inmunoglobulinas, existe un aumento en la susceptibilidad a infecciones graves, que pueden tener relación con un defecto intrínseco de la diferenciación de células B y una alteración de la maduración de anticuerpos^{38,39,42}. El diagnóstico de inmunodeficiencia común variable (CVID) en los pacientes con SD en función de los criterios diagnósticos de CVID es raro, mientras que el diagnóstico de deficiencia de anticuerpos específicos (SPAD) es más frecuente, como se describe en el caso 1⁴⁶.

En nuestra práctica clínica, evaluamos a todos los pacientes con SD mediante la cuantificación de inmunoglobulina de IgG, IgA, IgM, e IgE. A los menores de 4 años, se continúa la evaluación anualmente para asegurar que los niveles de IgG se han mantenido tras el esperado nadir de la infancia. Después se repiten los niveles si son necesarios por haber un cambio en el historial de las infecciones. No obstante, en la mayoría de las personas con SD los niveles de inmunoglobulinas son normales a pesar de que haya una clara disfunción inmunitaria; por lo que los niveles de inmunoglobulinas normales solos no aseguran que no haya inmunodeficiencia ni sirven como indicadores de evitar la referencia a inmunología.

RESPUESTA A LAS VACUNAS

Las respuestas a las vacunas en el SD varían, y es frecuente que las personas no respondan del modo adecuado a todas ellas. Pero no es lo corriente que no respondan a todas o la mayoría

de las vacunas, como es el caso del paciente descrito en el caso 1. Por ejemplo, la respuesta a la vacuna de la hepatitis B puede estar disminuida en comparación con la población control^{39,47-54}. También pueden responder mejor a la vacuna neumocócica conjugada a proteína que a las vacunas neumocócicas polisacáridas no conjugadas^{47,48,51,53}. Pueden responder menos a la vacunación meningocócica⁵⁵. Y es mayor la probabilidad de que la duración de las respuestas sea más corta⁵⁶. En nuestro caso 1, el paciente respondió a la vacunación del tétanos y la difteria, pero no a la de otras infecciones; ello concuerda con que tuviera una alteración en la respuesta a las vacunas, ya que se sabe que las vacunas del tétanos y la difteria son las más inmunogénicas con la más alta tasa de seroconversión en la población general⁵⁷.

Es básico ofrecer una revisión completa de la vacunación. Los pacientes con SD deberían recibir todas las vacunas inactivadas apropiadas a cada edad en conformidad con el programa estándar de la American Academy of Pediatrics⁵⁸. No existen contraindicaciones intrínsecas a ninguna de las vacunas en la población con SD. Además, sugerimos que se aumente la vacunación frente al virus respiratorio sincitial (RSV), Covid-19 e influenza, ya que las personas con SD tienen mayor riesgo de morbilidad y mortalidad ocasionadas por estas infecciones víricas de las vías respiratorias bajas^{4,8,59-63}. Recomendamos que se evalúen los títulos específicos de las vacunas en todos los pacientes con SD alrededor de los 2-4 años, tras haber completado la primera serie de vacunaciones en el niño, y que se revacunen si los valores son bajos, especialmente en el caso del *Streptococcus pneumoniae*. Algunos autores han sugerido ajustar los programas de vacunación para aumentar el número de células B de memoria con cambio de isotipo, con el fin de mejorar la protección en estos pacientes^{39,64}. Nosotros lo apoyamos y creemos que los pacientes con SD se benefician de la administración de refuerzo de vacuna neumocócica en pacientes inmunocomprometidos según los criterios de Centers for Disease Control (CDC) después de los 2 años, dando preferencia a la forma conjugada de la vacuna. La serología postvacunación habrá de ser revisada 4-8 semanas después, para evaluar la respuesta⁶⁵. Los que no responden pueden beneficiarse de la revacunación empleando formulaciones neumocócicas conjugadas o intervalos más cortos de refuerzo. Las vacunas vivas atenuadas son seguras por lo general, pero habrán de ser suspendidas en

quienes muestren linfopenia importante de células T ($CD4 < 400$ cel/ μ l o $CD8 < 200$ cel/ μ l), en concordancia con la normativa recomendada para el síndrome DiGeorge⁶⁶. Pero la extrapolación de esta normativa habrá de ser interpretada con precaución y hacerla utilizando los intervalos de referencia ajustados a la edad. Por último, esperamos que se realicen estos estudios que abordan la calidad de la respuesta a la vacunación ya que la mera presencia de anticuerpos, si son de baja afinidad, pueden no representar una verdadera protección frente a enfermedades, aun cuando los “títulos” sean normales.

PROFILAXIS CON ANTIBIÓTICOS Y REPOSICIÓN DE INMUNOGLOBULINA

En los individuos con infecciones sinopulmonares recurrentes o con bronquiectasias ya establecidas, la profilaxis con antibióticos a dosis bajas puede reducir la frecuencia de la infección y la inflamación de las vías respiratorias. La profilaxis ha de estar ajustada a los resultados del cultivo, la tolerancia y el riesgo de resistencia. Recomendamos azitromicina como profilaxis en la población con SD basándonos en estudios previos en la población sin SD que muestran deficiencia primaria de anticuerpos y en datos recientes de una pequeña cohorte con SD^{67,68}. Sin embargo, en nuestra experiencia, la profilaxis antibiótica no resulta tan eficaz como la sustitución con inmunoglobulinas, y por lo general la reservamos para casos con infecciones ligeras o cuando las familias se muestran indecisas sobre la sustitución con inmunoglobulinas. No obstante, no hay ensayos directos que comparen ambos tipos de tratamientos profilácticos en los pacientes con SD. También reconocemos que la sustitución con inmunoglobulinas no está disponible en todas partes y que el coste de la profilaxis antibiótica es mucho menor. Puesto que la mayoría de los niños con SD tendrán infecciones recurrentes sinopulmonares en sus primeros años de vida y después tienden a disminuir, puede preferirse la profilaxis antibiótica a la inmunoglobulínica en niños con SD menores de 6 años. Será después cuando esta última deberá ser considerada si las infecciones persisten y/o los antibióticos no resultan eficaces.

Pero los médicos habrán de tener también en cuenta que, como bien se sabe, los pacientes con SD tienen debilitado el sistema inmunitario innato, así como el adaptativo. Incluso si el sistema inmunitario adaptativo en el SD mejora, persiste una respuesta

más grave a la infección. La quimiotaxis de neutrófilos se encuentra alterada en el SD y eso puede explicar las mayores tasas de mortalidad en las sepsis de los pacientes con SD^{17,69}. Aceptado este hecho, en los pacientes con SD gravemente infectados somos más liberales en el tratamiento con antibióticos, ya que su sistema inmunitario innato puede no ser capaz de resolver una infección tan fácilmente por sí mismo.

Deberá considerarse la reposición de inmunoglobulina intravenosa o subcutánea en pacientes que cumplen los criterios de fenotipos tipo SPAD o CVID, —especialmente si persisten las infecciones recurrentes o graves a pesar de haber seguido una estricta vacunación o profilaxis antibiótica. La dosificación típica es la misma que para otros regímenes de reposición en errores innatos de inmunidad (400-600 mg/kg/mes), ajustados para mantener unos valles adecuados de IgG (800-1.000 mg/dl) que guardan correlación con la respuesta clínica. A menudo los pacientes declaran una reducción de la carga infecciosa y una mejora en su calidad de vida dentro de los 6 meses de haber iniciado el tratamiento. Pero puesto que los pacientes con SD tienen una inmunodeficiencia que supera el componente humoral y unos factores de riesgo de infección que son anatómicos, la reposición de inmunoglobulinas puede no prevenir todas las infecciones. Es necesario mantener una reevaluación constante para determinar la necesidad de continuar una terapia.

Creemos que los inmunólogos deben tener un umbral bajo a la hora de iniciar la terapia con reposición de inmunoglobulinas y/o profilaxis antibiótica en los pacientes con SD. Incluso en aquellos cuyos resultados de laboratorio se encuentran en el límite para considerarlos SPAD o CVID, sabemos que existen más anomalías inmunológicas de las que se identifican mediante pruebas inmunológicas de rutina, y sabemos que estos pacientes tienen un mayor número de anomalías estructurales y anatómicas que contribuyen a que las infecciones sean graves. Además, es probable que la inmunoglobulina tenga en esta población un papel mayor que el de simplemente sustituir el nivel humoral. Sabemos que puede disminuir la autoinmunidad y la autoinflamación que las personas con SD suelen presentar⁷⁰. Por eso, creemos firmemente en la necesidad de optimizar su función inmune mediante la reposición de inmunoglobulinas cuando sea factible. Pero no recomendamos someter a los pacientes con SD durante toda su vida con profilaxis

antibiótica o reposición de inmunoglobulina, una vez iniciadas. El sistema inmune en el SD puede crecer y menguar, tener altibajos a lo largo del tiempo, por lo que se recomiendan periodos de ensayo en los que se retire la terapéutica, para ver si persiste la necesidad de mantenerla.

Hemos de tener en cuenta otras consideraciones a la hora de reponer las inmunoglobulinas en las personas con SD. Dada la alta incidencia de discapacidad intelectual, autismo y otros diagnósticos neuropsiquiátricos, la administración de inmunoglobulina subcutánea resulta a veces logísticamente difícil por causa de ciertas conductas, y la familia puede preferir la infusión intravenosa⁷¹. Pero ha de tenerse en cuenta otra consideración: muchos pacientes con SD tienen cardiopatía congénita, y en esta situación es preferible la reposición subcutánea con el fin de disminuir el riesgo de sobrecarga de líquidos y de pérdidas de inmunoglobulina si existen pérdidas de proteínas. La monitorización de citopenias y de la función renal y hepática es rutinaria en todos los pacientes sometidos a reposición de inmunoglobulinas, pero es especialmente importante en los que tienen SD porque tienen mayor riesgo de anemia, enfermedad renal crónica y hepatopatía grasa asociada a la disfunción metabólica^{26,72-74}.

CASO CLÍNICO 2

Un varón de 25 años con SD fue admitido tras 3 días de pobre ingesta oral y disfagia, tras varios meses de anorexia progresiva y pérdida de peso no voluntaria de 50 libras. A lo largo del mes anterior, desarrolló inestabilidad de la marcha, enlentecimiento cognitivo, marcado retraimiento social y fatiga. En un control anterior, se mostraba sociable, activo, independiente y caminaba perfectamente. Se le admitió por deshidratación. Los estudios de imagen mostraron agrandamiento asimétrico de la parótida izquierda y glándulas submaxilares bilaterales, propias de una sialoadenitis. La evaluación endocrinológica confirmó hipotiroidismo autoinmune e insuficiencia suprarrenal primaria. Recibió tiroxina, corticoides e intubación por gastrostomía. Las imágenes cerebrales por resonancia magnética (MRI) mostraron ligera ventriculomegalia, hipoplasia cerebelosa y mineralización de los ganglios basales. Los biomarcadores de Alzheimer y la vitamina B12 fueron normales. En ausencia de una patología estructural o infecciosa, la presentación era consistente con un Trastorno de Regresión en el SD (DSRD). Para su tratamiento se consideraron las benzodiazepinas, IVIG y la inhibición de la Janus-cinasa (JAK) mediante tofacitinib. El paciente empezó a tener espontáneamente cierta mejoría, y la familia prefirió posponer tratamiento en ese momento.

La autoinmunidad en el SD

La autoinmunidad tiene amplia presencia en el SD y es una de las manifestaciones inmunológicas mejor conocidas. Clínicamente es variada, incluyendo la enfermedad tiroidea, la diabetes mellitus tipo 1, le enfermedad celíaca, la alopecia areata, la artritis asociada al SD, y trastornos neuroinflamatorios como son el DSRD y la enfermedad de Alzheimer⁷⁵.

La autoinmunidad en el SD se ve influenciada por varios factores, como son la alterada producción de células T en el timo, el aumento de citocinas inflamatorias, la elevada señalización de los IFN, la hiperactivación crónica de células T y la disminución de la función de las células T reguladoras con resistencia de las células T efectoras a la supresión mediada por las T reguladoras^{76,77}. Las células T reguladoras están numéricamente aumentadas, pero pueden estar funcionalmente alteradas. Las personas

con SD pueden tener una expansión de células B CD11c⁺, T-bet^{high} CD21^{low} que, dado su origen extrafolicular, probablemente contribuyen a la producción de autoanticuerpos⁷⁷. Sabemos que los pacientes con deficiencia en el regulador autoinmune (AIRE) muestran autoinmunidad. El AIRE está codificado en el cromosoma 21 y, sorprendentemente, en las personas con SD que tiene un cromosoma 21 extra, existe una reducción, y no un aumento, de la expresión de AIRE, y un declive en la expresión dependiente de la edad tras la infancia, alterando la supresión tímica de las células T autorreactivas, con lo que se promueve la autoinmunidad^{78,79}.

En conjunto, estos hallazgos describen un estado inmune pro-inflamatorio autorreactivo, que subyace en la autoinmunidad multiorgánica en el SD. En este segundo caso, tal disregulación probablemente explica su hipotiroidismo autoinmune, la insuficiencia suprarrenal y los rasgos neuroconductuales de regresión, consistentes con el DSRD autoinmune.

Las personas con SD requieren una vigilancia médica bien dirigida debido a su elevado riesgo de presentar comorbilidades autoinmunes específicas. Las directrices de la American Academy of Pediatrics y de la Global Down Syndrome Foundation recomiendan decididamente vigilar de manera rutinaria la función tiroidea^{14,15}. Además existe un aumento en el riesgo de padecer enfermedad celíaca y diabetes tipo 1, por lo que las actuales recomendaciones destacan la realización de un cribado basado en los síntomas para asegurar la oportuna detección y el tratamiento en colaboración con la endocrinología y la gastroenterología^{14,15}. La artritis inflamatoria requerirá la acción del reumatólogo y puede ser resistente al tratamiento⁸⁰. La artritis asociada al SD puede presentarse con rasgos diferentes de los de la población no-SD: es más probable que se presente en varias articulaciones, su diagnóstico sea más tardío y se muestre resistente al tratamiento.

En nuestra práctica clínica, es esencial que los pacientes con SD dispongan de un centro de atención médica coordinada al que acuden de manera regular y esté familiarizado con las pautas de cribado rutinario en relación con la autoinmunidad en el SD^{14,15}. Los inmunólogos clínicos deben estar vigilantes y referir adecuadamente si surgen nuevos síntomas en sus pacientes. Esta autoinmunidad puede exigir la administración de medicaciones moduladoras o inmunosupresoras, y si bien no están contraindicadas en esta población, son escasos los datos sobre la mayo-

ría de ellos en el SD y puede que aparezcan efectos secundarios inmunológicos que no podemos predecir. Por ello los pacientes con SD que los reciban requieren especial vigilancia de posibles infecciones debido a la vulnerabilidad inmunológica que ofrecen de base. Debe observarse también que a los pacientes con SD a los que se inicie la administración de inmunoglobulinas habrán de obtenerse los títulos basales de autoinmunidad antes de iniciar la inmunoglobulina.

Por último, en la era de la terapia con células T con receptor de antígeno quimérico (CAR-T) dirigidas contra células positivas para CD19, si bien resulta contraintuitivo para las infecciones, una terapia como ésta, especialmente en presencia de una reposición de inmunoglobulinas, puede realmente transformar el panorama de la autoinmunidad en la población SD. Se merece un ensayo clínico dedicado a este tipo de investigación.

El Trastorno de Regresión en el Síndrome de Down

El DSRD se refiere al declive cognitivo que surge en personas con SD y está siendo crecientemente vinculado a una etiología autoinmune de base^{81,82}. Varios estudios destacan el potencial beneficio de la terapia inmunomoduladora. Hay estudios que muestran una marcada mejoría con IVIG incluso en ausencia de autoanticuerpos detectables^{83,84}. Santoro et al. (2022) mostró tasas de respuesta notablemente altas (88-92%) a IVIG en su estudio que incluyó a 72 tratamientos de pacientes con DSRD, y comprobó que la mayor eficacia de IVIG se dio en pacientes con signos de inflamación en el líquido cefalorraquídeo⁸¹. Los corticoesteroides siguen siendo la terapia de primera línea en muchos trastornos neuroinmunológicos pero su beneficio en el DSRD ha sido variable (30-50%), probablemente debido a una dosificación y comorbilidades heterogéneas. Para pacientes con neuroinflamación confirmada, pueden usarse como agentes de segunda línea el micofenolato y la azatioprina⁸¹.

Pueden ser útiles otras intervenciones cuando predominan mecanismos psiquiátricos o no inflamatorios. Las benzodiazepinas y la terapia electroconvulsiva han dado tasas de respuesta de alrededor del 70-75%, especialmente en los individuos que no tienen anomalías neurodiagnósticas, lo que sugiere que, dentro del espectro DSRD, pueden coexistir subtipos psiquiátricos y de carácter inmune.

Nuevos datos implican a una hiperactividad IFN-JAK/STAT en el SD^{12,85,86}. El inhibidor de JAK tofacitinib se ha mostrado prometedor al reducir la señalización de los IFN y mejorar la cognición y la conducta en la enfermedad autoinmune en el SD⁸⁷; se está realizando un ensayo clínico para analizar la eficacia de los inhibidores JAK en el DSRD (NCT05662228). Los hallazgos en imágenes cerebrales en el DSRD a menudo son anormales y parecidos a los de otras interferonopatías, lo cual acredita aún más el uso potencial de los inhibidores JAK en el DSRD⁸⁸. Las células CAR-T pueden también desempeñar un papel en el tratamiento del DSRD. Sin embargo, el uso de los inhibidores JAK y otras medicaciones inmunomoduladoras exige una cuidadosa monitorización.

Pese al creciente reconocimiento de que el DSRD es una entidad con influencia de carácter inmunológico, su tratamiento sigue siendo poco claro debido a la superposición de dominios de diversas especialidades. Inmunólogos, neurólogos, psiquiatras, reumatólogos y genetistas pueden diferir sobre quién ha de dirigir la decisión sobre la inmunoterapia para tratar el DSRD, lo que a menudo termina en un retraso en el tratamiento —como ocurrió en nuestro caso. En la atención multidisciplinaria para tratar el DSRD, creemos que el inmunólogo puede prescribir el tratamiento, pero reconocemos que muchos inmunólogos pueden sentirse inseguros al prescribir estas medicaciones inmunomoduladoras. Esta es la razón por la que resulta esencial que la atención esté coordinada entre los distintos especialistas. No existe una normativa clara para tratar el DSRD a la que los clínicos puedan referirse y, en conjunto, es grande la falta de conciencia de que se trate realmente de una entidad. Esto influye en que muchos pacientes con DSRD no reciban tratamiento y vean reducida su calidad de vida, tanto para ellos como para sus cuidadores. Este caso pone de manifiesto la necesidad de que haya una clara normativa de consenso y una atención multidisciplinaria coordinada para definir las vías diagnósticas, determinar la selección de la terapéutica a seguir y optimizar los resultados para los individuos según las formas autoinmunes de DSRD.

La enfermedad de Alzheimer

El SD está también asociado a los procesos neuroinflamatorios que contribuyen de manera destacada al comienzo temprano de

la enfermedad de Alzheimer (EA), un fenómeno bien documentado en los adultos con SD a partir de la edad de 40 años ⁸⁹. La EA es distinta del DSRD, cuyo comienzo por lo general es a edad mucho más joven y lo hace de forma más abrupta. Como consecuencia, se recomienda intensamente que se realice un cribado rutinario de la EA a partir de los 40 años¹⁴. Sin embargo, no está muy clara cuál es la opción del mejor tratamiento para la enfermedad de la EA en el SD, y cuál es realmente eficaz⁹⁰.

CASO CLÍNICO 3

Fue admitido una adolescente de 16 años con SD que tenía un historial de hidradenitis supurativa, siringomas eruptivos, dermatitis seborreica, eczema papular y alopecia areata. Oteas comorbilidades fueron hipotiroidismo desde la infancia y apnea obstructiva del sueño. Su hidradenitis supurativa había progresado a lo largo del último año, que obligó a la iniciación de adalimumab para controlar la enfermedad, un prolongado curso de doxiciclina y múltiples inyecciones intralesión de triamcinolona. Seis meses más tarde siguió teniendo varios brotes axilares con abscesos responsables de fuerte dolor y pérdida de función, que obligó a la hospitalización, antibióticos intravenosos y altas dosis de corticosteroides. A la vista de que el control de la enfermedad era insuficiente y persistía la morbilidad, la medicación está siendo cambiada de adalimumab a secukinumab, como parte de una escalada en la estrategia biológica. Podría considerarse también la inhibición de JAK para tratar esta autoinflamación del paciente, como terapia fuera de indicación autorizada (*off-label*).

La inflamación cutánea en el SD

Son muchas las manifestaciones dermatológicas asociadas al SD^{91,92}. Foliculitis, dermatitis seborreica, hidradenitis supurativa, eczema, alopecia areata, xerosis, siringomas, onicomycosis y psoriasis son sólo algunas de las frecuentes alteraciones de la piel que se observan en estos pacientes. En nuestra práctica clínica, creemos que son esenciales los exámenes regulares de la piel por parte de los profesionales sanitarios, y que se debe facilitar el referir a estos pacientes con problemas dermatológicos frecuentes a un especialista dermatológico que defina el cuidado que se habrá de prestar. La realidad es que existe una alta probabilidad de que vayan a sufrir en el futuro otros problemas dermatológicos. Es importante conseguir un control adecuado de estas alteraciones que subyacen en la piel ya que la falta de control aumenta el riesgo de una infección cutánea. Queremos mencionar de forma específica que la hidradenitis supurativa es especialmente frecuente en las personas con SD y se confunde su diagnóstico con el de abscesos bacterianos. La hidradenitis debe ser reconocida tempranamente en los pacientes con SD y ser tratada como un proceso autoinflamatorio⁹³.

La autoinflamación en el SD

Este tercer caso pone de manifiesto la predisposición de las personas con SD a padecer una inflamación agudizada. Al SD se le reconoce cada vez más como una citocinopatía en la que los individuos muestran elevaciones estables de múltiples citocinas proinflamatorias. La presencia de cuatro de los seis genes de receptores IFN en el cromosoma 21 se ve fuertemente implicada en los fenotipos inflamatorios agudizados^{12,86,94-96}. La consiguiente hiperrrespuesta de la vía IFN provoca un fenotipo de interferonopatía mixta tipo I/II, que contribuye a manifestaciones exageradas inflamatorias y promovidas por citocinas en los individuos afectados¹². Por eso, se han estudiado los inhibidores JAK para reducir esta autoinflamación provocada por la interferonopatía en los pacientes con SD^{97,98} (preprint). Si bien los inhibidores JAK son prometedores para tratar la disregulación inmunitaria del SD, un estudio que comparó un paciente tratado con un inhibidor JAK que tenía SD y ganancia de función de STAT1, frente a otro paciente con solo ganancia de función de STAT1 y tratado con un inhibidor JAK, sugiere que debe haber una persistente inflamación en el SD incluso con un inhibidor JAK⁹⁹. Actualmente se está investigando un ensayo clínico para una atopía grave tratada con un inhibidor JAK de segunda generación, el abrocitinib, en individuos con SD (NCT07242638). Esto es importante por cuanto los individuos con SD pueden requerir una dosificación diferente; el comienzo de la terapia no debe ser comparada con la de población general, y desgraciadamente, todavía y con demasiada frecuencia las personas con SD están siendo excluidas de los ensayos clínicos. (N. del Ed.: Un reciente estudio en el que dos pacientes con SD, grave alopecia areata y vitíligo, fueron tratados con el inhibidor JAK baricitinib, mostró notable mejoría en ambos pacientes. V. <https://down21.org/downmediaalert-noviembre-2025-n-86/#a2>

La disregulación inmunitaria descrita en el Caso 3 viene demostrada por la resistencia al tratamiento de la hidradenitis supurativa y la necesidad de aplicar una inmunosupresión más intensa, quizá para controlar la autoinflamación propia del SD. Sin embargo, esta autoinflamación en el SD, en otros pacientes, puede incluir también respuestas exageradas a la infección y un fenotipo hemofagocítico de tipo linfohistiocitosis^{8,100-103}. Es más probable que la autoinflamación en el SD sea impulsada por los

IFN que por la disfunción de las células asesinas naturales, ya que son pocos los datos que demuestren una disfunción de tales células en SD¹⁰⁴. Por ello, no vemos clínicamente útil el examinar de manera periódica en los pacientes con SD el fenotipo de células asesinas naturales linfocíticas o los estudios funcionales.

En la práctica clínica, en los pacientes con SD y autoinflamación a veces vemos útil inclinarnos hacia los paneles de citocinas, marca IFN γ , o marcadores específicos de la producción IFN γ , como son IL-18 y niveles de CXCL9 en plasma/suero. Eso nos guiará en el tratamiento y nos ayudará a vigilar la respuesta al tratamiento y a diferenciar la infección de la autoinflamación de estos pacientes. Sin embargo, el análisis de citocinas es caro, no está disponible para todos, no siempre es reproducible y tiene escasa sensibilidad y especificidad. En el contexto de un tratamiento, la utilización de emapalumab necesita probablemente más experiencia, así como la de anifrolumab; ambos probablemente son de ayuda para los individuos con SD. Pero en conjunto, son limitados los datos sobre el uso de inmunomoduladores en el SD ya que tales pacientes a menudo son excluidos de los ensayos clínicos.

CONCLUSIONES

Pese a ser el SD tan común, la disregulación inmunitaria que le es propia permanece poco reconocida y sigue estando poco estudiada. La mayoría de estos pacientes jamás ven a un inmunólogo. Muchos profesionales no inmunólogos que atienden a pacientes con SD no comprenden el papel del sistema inmunitario en el SD y no aprecian las diferencias específicas en la atención que sus problemas médicos exigen. En marcado contraste, los cuidadores de los pacientes con SD sí que son a menudo claramente conscientes de las diferencias entre quienes tienen y no tienen SD. Pueden apreciar las diferencias en la respuesta y la duración de las infecciones y en cómo los diagnósticos frecuentes en el SD, como son el asma y el eczema, son diferentes entre la población con SD y el resto. Es esencial la existencia de poderosos centros médicos con pediatras e internistas conscientes de la disregulación inmunitaria en los pacientes con SD. Se necesitan normativas globales y un aumento en la conciencia y en los patrones exigidos para referir a los pacientes desde este fundamental centro médico.

Reconocemos también que muchas de las recomendaciones que aquí hacemos pueden no ser aplicables a escala global y en contextos con pobres recursos. Cuando éstos son limitados, no deseamos poner el foco en el fenotipaje de linfocitos, que puede no tener trascendencia clínica o no ha de cambiar el tratamiento. Tampoco nos fijamos en las inmunoglobulinas totales, que por lo general son normales en el SD. Nos debemos fijar, sin embargo, en las respuestas a las vacunas, que pueden ser fácilmente optimizadas mediante reposición de la vacuna. Puede también ajustarse la evaluación inmunitaria basándose en el historial individual del paciente, con una evaluación inmunológica más detallada para quienes presenten síntomas alarmantes en lugar de aplicar las pruebas de laboratorio a todos los pacientes con SD. Es más probable que las pruebas de laboratorio sean anormales cuando se trate de un historial clínico preocupante¹⁰⁵.

Somos conscientes también de que no están disponibles en todas partes los agentes inmunomoduladores y la inmunoglobulina, y que son muy caros. Incluso es también más difícil disponer de ellos en ausencia de aprobaciones y normativas que demuestren su utilidad específicamente en SD. Ha de hacerse un esfuerzo global para apoyar ensayos clínicos específicos centrados en pa-

cientes con SD, o al menos incluirlos, para evaluar medicamentos como son los inhibidores JAK. Necesitamos también datos sobre la reposición de inmunoglobulinas en pacientes con SD mayores de 6 años vs. no reposición, en términos de impacto sobre las infecciones, la inflamación, la autoinmunidad y la calidad de vida. Y necesitamos, además, estudios sobre la respuesta a la vacunación aplicada de forma generalizada a las personas con SD, con el fin de evaluar el sistema inmune en la respuesta a las vacunas, más allá de los títulos (nivel de anticuerpos) de protección vacunal.

Como se aprecia en los casos ofrecidos como ejemplos, la disregulación inmunitaria en el SD es todo un espectro, y puede ser sutil o profundo, y manifestarse mediante una diversidad de situaciones clínicas en inmunodeficiencia, autoinmunidad y autoinflamación. Se necesita investigar más para fenotipar a los individuos con SD, de manera que podamos predecir de qué modo se manifestará esta disregulación inmunitaria. En cualquier caso, el papel del inmunólogo clínico es esencial a la hora de gestionar la disregulación inmunitaria propia de esta población vulnerable.

REFERENCIAS

1. de Graaf, G., F. Buckley, and B.G. Skotko. 2015. Estimates of the live births, natural losses, and elective terminations with Down syndrome in the United States. *Am. J. Med. Genet. A.* 167:756–767. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37001>
2. de Graaf, G., F. Buckley, and B.G. Skotko. 2017. Estimation of the number of people with Down syndrome in the United States. *Genet. Med.* 19: 439–447. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.127>
3. Yang, Q., S.A. Rasmussen, and J.M. Friedman. 2002. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: A population- based study. *Lancet.* 359:1019–1025. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(02\)08092-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)08092-3)
4. Bloemers, B.L.P., A.M. van Furth, M.E. Weijerman, R.J. Gemke, C.J.M. Broers, K. van den Ende, J.L.L. Kimpen, J.L.M. Strengers, and L.J. Bont. 2007. Down syndrome: A novel risk factor for respiratory syncytial virus bronchiolitis--a prospective birth-cohort study. *Pediatrics.* 120: e1076–e1081. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-0788>
5. Gansa, W., J.M.C. Da Rosa, K. Menon, C. Sazeides, O. Stewart, and D. Bogunovic. 2024. Dysregulation of the immune system in a natural history study of 1299 individuals with Down syndrome. *J. Clin. Immunol.* 44:130. <https://doi.org/10.1007/s10875-024-01725-6>
6. da Rosa Uttyama, S.R., R.M. Nisihara, F.R. Nass, N.P. Oliveira, P.T. Fiedler, and I.T. de Messias-Reason. 2008. Autoantibodies in patients with Down syndrome: Early senescence of the immune system or precocious markers for immunological diseases? *J. Paediatr. Child Health.* 44:182–186. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2007.01229.x>
7. Sullivan, K.D., D. Evans, A. Pandey, T.H. Hraha, K.P. Smith, N. Markham, A.L. Rachubinski, K. Wolter-Warmerdam, F. Hickey, J.M. Espinosa, and T. Blumenthal. 2017. Trisomy 21 causes changes in the circulating proteome indicative of chronic autoinflammation. *Sci. Rep.* 7: 14818. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-13858-3>
8. Malle, L., P. Bastard, A. Martin-Nalda, T. Carpenter, D. Bush, R. Patel, R. Colobran, P. Soler-Palacin, J.-L. Casanova, M. Gans, et al. 2021. Atypical inflammatory syndrome triggered by SARS-CoV-2 in infants with Down syndrome. *J. Clin. Immunol.* 41:1457–1462. <https://doi.org/10.1007/s10875-021-01078-4>
9. Ramba, M., and D. Bogunovic. 2024. The immune system in Down syndrome: Autoimmunity and severe infections. *Immunol. Rev.* 322: 300–310. <https://doi.org/10.1111/imr.13296>
10. Prada, N., M. Nasi, L. Troiano, E. Roat, M. Pinti, E. Nemes, E. Lugli, R. Ferraresi, L. Ciacci, D. Bertoni, et al. 2005. Direct analysis of thymic function in children with Down's syndrome. *Immun. Ageing.* 2:4. <https://doi.org/10.1186/1742-4933-2-4>
11. De Leon-Luis, J., J. Santolaya, F. Gamez, P. Pintado, R. Perez, and L. Ortiz-Quintana. 2011. Sonographic thymic measurements in Down syndrome fetuses. *Prenat. Diagn.* 31:841–845. <https://doi.org/10.1002/pd.2783>
12. Galbraith, M.D., A.L. Rachubinski, K.P. Smith, P. Araya, K.A. Waugh, B. Enriquez-Estrada, K. Worek, R.E. Granrath, K.T. Kinning, N. Paul Eduthan, et al. 2023. Multidimensional definition of the interferonopathy of Down

- syndrome and its response to JAK inhibition. *Sci. Adv.* 9: eadg6218. <https://doi.org/10.1126/sciadv.adg6218>
13. Poli, M.C., I. Aksentijevich, A.A. Bousfiha, C. Cunningham-Rundles, S. Hambleton, C. Klein, T. Morio, C. Picard, A. Puel, N. Rezaei, et al. 2025. Human inborn errors of immunity: 2024 update on the classification from the international union of immunological societies expert committee. *J. Hum. Immun.* 1:e20250003. <https://doi.org/10.70962/jhi.20250003>
14. Tsou, A.Y., P. Bulova, G. Capone, B. Chicoine, B. Gelaro, T.O. Harville, B.A. Martin, D.E. McGuire, K.D. McKelvey, M. Peterson, et al. 2020. Medical care of adults with Down syndrome: A clinical guideline. *JAMA.* 324:1543–1556. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.17024>
15. Bull, M.J., T. Trotter, S.L. Santoro, C. Christensen, R.W. Grout, COUNCIL ON GENETICS, L.W. Burke, S.A. Berry, T.A. Geleske, I. Holm, et al. 2022. Health supervision for children and adolescents with Down syndrome. *Pediatrics.* 149:e2022057010. <https://doi.org/10.1542/peds.2022-057010>
16. Hill, D.A., G. Gridley, S. Cnattingius, L. Møller, M. Linet, H.-O. Adami, J.H. Olsen, O. Nyren, and J.F. Fraumeni Jr. 2003. Mortality and cancer incidence among individuals with Down syndrome. *Arch. Intern. Med.* 163:705–711. <https://doi.org/10.1001/archinte.163.6.705>
17. Garrison, M.M., H. Jeffries, and D.A. Christakis. 2005. Risk of death for children with Down syndrome and sepsis. *J. Pediatr.* 147:748–752. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.06.032>
18. Witt, M., M. Palumbo, and S.L. Santoro. 2025. Bothersome and impactful health conditions in children and adolescents with Down syndrome. *J. Pediatr.* 287:114748. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2025.114748>
19. Fitzpatrick, V., A. Rivelli, S. Chaudhari, L. Chicoine, G. Jia, A. Rzhetsky, and B. Chicoine. 2022. Prevalence of infectious diseases among 6078 individuals with Down syndrome in the United States. *J. Patient Cent. Res. Rev.* 9:64–69. <https://doi.org/10.17294/2330-0698.1876>
20. Faria Carrada, C., F. Almeida Ribeiro Scalioni, D. Evangelista Cesar, K. Lopes Devito, L.C. Ribeiro, and R. Almeida Ribeiro. 2016. Salivary periodontopathic bacteria in children and adolescents with Down syndrome. *PLoS One.* 11:e0162988. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0162988>
21. Bruijn, M., L.B. van der Aa, R.R. van Rijn, A.P. Bos, and J.B.M. van Woensel. 2007. High incidence of acute lung injury in children with Down syndrome. *Intensive Care Med.* 33:2179–2182. <https://doi.org/10.1007/s00134-007-0803-z>
22. Satnarine, T., V. Pundit, A. Xavier de Almeida, M. Wyke, G. Kleiner, and M. Gans. 2025. Immunologic profiles and infection patterns in patients with Down syndrome: A retrospective review. *Clin. Immunol. Commun.* 8:54–59. <https://doi.org/10.1016/j.clicom.2025.09.001>
23. De Hingh, Y.C.M., P.W. Van Der Vossen, E.F.A. Gemen, A.B. Mulder, W.C.J. Hop, F. Brus, and E. de Vries. 2005. Intrinsic abnormalities of lymphocyte counts in children with Down syndrome. *J. Pediatr.* 147: 744–747. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2005.07.022>
24. Dieudonné, Y., B. Uring-Lambert, M.M. Jeljeli, V. Gies, Y. Alembik, A.-S. Korganow, and A. Guffroy. 2020. Immune defect in adults with Down syndrome: Insights into a complex issue. *Front. Immunol.* 11:840. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.00840>
25. Merhar, C.M., and D.I. Liberatore. 2024. Immune compromise in patients

- with Down syndrome. A case series. *Arch. Argent. Pediatr.* 122: e202310063. <https://doi.org/10.5546/aap.2023-10063.eng>
26. García de la Puente, S., K.A. Flores-Arizmendi, Y.Y. Guerrero-Tapia, T.T. Vargas-Robledo, and N.C. López-Santiago. 2022. Blood cytology in children with Down syndrome. *BMC Pediatr.* 22:387. <https://doi.org/10.1186/s12887-022-03450-8>
 27. Mang, N., A.C. Vizitiu, and A. Anghel. 2019. Changes in the peripheral blood cell count in pediatric patients with Down syndrome. *J. Int. Med. Res.* 47:3757–3762. <https://doi.org/10.1177/0300060519850397>
 28. Xie, W., L. Ji, L. Kang, Q. Li, D. Luo, Q. He, and J. Mei. 2024. Prevalence of lymphopenia in the American population: Insights from demographic, BMI, and lifestyle factors. *PLoS One.* 19:e0312540. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0312540>
 29. Bloemers, B.L.P., L. Bont, R.A. de Weger, S.A. Otto, J.A. Borghans, and K. Tesselaar. 2011. Decreased thymic output accounts for decreased naive T cell numbers in children with Down syndrome. *J. Immunol.* 186: 4500–4507. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1001700>
 30. Burgio, G.R., A. Lanzavecchia, R. Maccario, A. Vitiello, A. Plebani, and A.G. Ugazio. 1978. Immunodeficiency in Down's syndrome: T-lymphocyte subset imbalance in trisomic children. *Clin. Exp. Immunol.* 33:298–301.
 31. Murphy, M., and L.B. Epstein. 1992. Down syndrome (DS) peripheral blood contains phenotypically mature CD3+TCR alpha, beta+ cells but abnormal proportions of TCR alpha, beta+, TCR gamma, delta+, and CD4+CD45RA+ cells: Evidence for an inefficient release of mature T cells by the DS thymus. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 62:245–251. [https://doi.org/10.1016/0090-1229\(92\)90079-4](https://doi.org/10.1016/0090-1229(92)90079-4)
 32. Marakhonov, A., A. Mukhina, E. Vlasova, I. Efimova, N. Balinova, Y. Rodina, D. Pershin, Z. Markova, M. Minzhenkova, N. Shilova, et al. 2024. Decreased TREC and KREC levels in newborns with trisomy 21. *Front. Pediatr.* 12:1468635. <https://doi.org/10.3389/fped.2024.1468635>
 33. Barbaro, M., A. Ohlsson, S. Borte, S. Jonsson, R.H. Zetterström, J. King, J. Winiarski, U. von Döbeln, and L. Hammarström. 2017. Newborn screening for severe primary immunodeficiency diseases in Sweden—a 2-year pilot TREC and KREC screening study. *J. Clin. Immunol.* 37:51–60. <https://doi.org/10.1007/s10875-016-0347-5>
 34. Kusters, M.A.A., E.F.A. Gemen, R.H.J. Verstegen, P.C. Wever, and E. de Vries. 2010. Both normal memory counts and decreased naive cells favor intrinsic defect over early senescence of Down syndrome T lymphocytes. *Pediatr. Res.* 67:557–562. <https://doi.org/10.1203/PDR.ob013e3181d4eca3>
 35. Rigas, D.A., P. Elsasser, and F. Hecht. 1970. Impaired in vitro response of circulating lymphocytes to phytohemagglutinin in Down's syndrome: Dose- and time-response curves and relation to cellular immunity. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 39:587–608. <https://doi.org/10.1159/000230384>
 36. Cossarizza, A., D. Monti, G. Montagnani, C. Ortolani, M. Masi, M. Zannotti, and C. Franceschi. 1990. Precocious aging of the immune system in Down syndrome: alteration of B lymphocytes, T-lymphocyte subsets, and cells with natural killer markers. *Am. J. Med. Genet. Suppl.* 7: 213–218. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320370743>
 37. Peeters, D., I. Pico-Knijnenburg, D. Wieringa, M. Rad, R. Cuperus, M. Ruige, F. Froeling, G.W. Zijp, M. van der Burg, and G.J.A. Driessen. 2022.

- AKT hyperphosphorylation and T cell exhaustion in Down syndrome. *Front. Immunol.* 13:724436. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.724436>
38. Seckin, A.N., H. Ozdemir, A. Ceylan, and H. Artac. 2018. Age-related alterations of the CD19 complex and memory B cells in children with Down syndrome. *Clin. Exp. Med.* 18:125–131. <https://doi.org/10.1007/s10238-017-0457-2>
39. Carsetti, R., D. Valentini, V. Marcellini, M. Scarsella, E. Marasco, F. Giustini, A. Bartuli, A. Villani, and A.G. Ugazio. 2015. Reduced numbers of switched memory B cells with high terminal differentiation potential in Down syndrome. *Eur. J. Immunol.* 45:903–914. <https://doi.org/10.1002/eji.201445049>
40. Martínez, E., D. Castañeda, S. Jaramillo, A. Iregui, T. Quiñonez, J.A. Rodríguez, E. Herrera, A.M. Gómez, M.A. Rondón, J.C. Prieto, et al. 2016. Altered immune parameters correlate with infection-related hospitalizations in children with Down syndrome. *Hum. Immunol.* 77:594–599. <https://doi.org/10.1016/j.humimm.2016.05.004>
41. Verstegen, R.H.J., M.A.A. Kusters, E.F.A. Gemen, and E. De Vries. 2010. Down syndrome B-lymphocyte subpopulations, intrinsic defect or decreased T-lymphocyte help. *Pediatr. Res.* 67:563–569. <https://doi.org/10.1203/PDR.obo13e3181d4ecc1>
42. Verstegen, R.H.J., G.J. Driessen, S.J.W. Bartol, C.J.M. van Noesel, L. Boon, M. van der Burg, J.J.M. van Dongen, E. de Vries, and M.C. van Zelm. 2014. Defective B-cell memory in patients with Down syndrome. *J. Allergy Clin. Immunol.* 134:1346–1353.e9. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2014.07.015>
43. Cetiner, S., O. Demirhan, T.C. Inal, D. Tastemir, and Y. Sertdemir. 2010. Analysis of peripheral blood T-cell subsets, natural killer cells and serum levels of cytokines in children with Down syndrome. *Int. J. Immunogenet.* 37:233–237. <https://doi.org/10.1111/j.1744-313X.2010.00914.x>
44. Nespoli, L., G.R. Burgio, A.G. Ugazio, and R. Maccario. 1993. Immunological features of Down's syndrome: A review. *J. Intellect. Disabil. Res.* 37:543–551. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.1993.tb00324.x>
45. Loh, R.K.S., S.C. Harth, Y.H. Thong, and A. Ferrante. 1990. Immunoglobulin G subclass deficiency and predisposition to infection in Down's syndrome. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 9:547–550. <https://doi.org/10.1097/00006454-199008000-00004>
46. Bonilla, F.A., I. Barlan, H. Chapel, B.T. Costa-Carvalho, C. Cunningham-Rundles, M.T. de la Morena, F.J. Espinosa-Rosales, L. Hammarström, S. Nonoyama, I. Quinti, et al. 2016. International consensus document (ICON): Common variable immunodeficiency disorders. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 4:38–59. <https://doi.org/10.1016/j.jaip.2015.07.025>
47. Costa-Carvalho, B.T., R.M.A. Martinez, A.T.N. Dias, C.A. Kubo, P. Barros-Nunes, L. Leiva, D. Solé, M.M.S. Carneiro-Sampaio, C.K. Naspitz, and R.U. Sorensen. 2006. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in Down syndrome patients. *Braz. J. Med. Biol. Res.* 39:1587–1592. <https://doi.org/10.1590/s0100-879x2006001200010>
48. Nurmi, T., M. Leinonen, V.M. Häivä, A. Tiilikainen, and K. Kouvalainen. 1982. Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with trisomy-21 (Down's syndrome). *Clin. Exp. Immunol.* 48:485–490.
49. Avanzini, M.A., V. Monafo, M. De Amici, R. Maccario, G.R. Burgio, A. Plebani, A.G. Ugazio, and L.A. Hanson. 1990. Humoral immunodeficiencies in

- Down syndrome: Serum IgG subclass and antibody response to hepatitis B vaccine. *Am. J. Med. Genet. Suppl.* 7: 231–233. <https://doi.org/10.1002/ajmg.1320370746>
50. Li Volti, S., T. Mattina, L. Mauro, S. Bianca, S. Anuso, A. Ursino, and F. Mollica. 1996. Safety and effectiveness of an acellular pertussis vaccine in subjects with Down's syndrome. *Childs Nerv. Syst.* 12:100–102. <https://doi.org/10.1007/BF00819505>
51. Kusters, M.A.A., N.C.C. Manders, B.A.W. de Jong, R.W.N.M. van Hout, G.T. Rijkers, and E. de Vries. 2013. Functionality of the pneumococcal antibody response in Down syndrome subjects. *Vaccine.* 31:6261–6265. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2013.09.070>
52. Santoro, S.L., C.H. Baloh, S.J. Hart, N. Horick, P.S. Kishnani, K. Krell, N.M. Oreskovic, M. Shaffer, N. Talib, A. Torres, et al. 2023. Pneumonia vaccine response in individuals with Down syndrome at three specialty clinics. *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 193:e32070. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.32070>
53. Joshi, A.Y., R.S. Abraham, M.R. Snyder, and T.G. Boyce. 2011. Immune evaluation and vaccine responses in Down syndrome: Evidence of immunodeficiency? *Vaccine.* 29:5040–5046. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2011.04.060>
54. Kusters, M.A., V.L.A. Bok, W.E.A. Bolz, E.G.W. Huijskens, M.F. Peeters, and E. de Vries. 2012. Influenza A/H1N1 vaccination response is inadequate in Down syndrome children when the latest cut-off values are used. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 31:1284–1285. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182737410>
55. Kusters, M.A., E.C.M. Jol-Van Der Zijde, R.H.J.M. Gijssbers, and E. de Vries. 2011. Decreased response after conjugated meningococcal serogroup C vaccination in children with Down syndrome. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 30:818–819. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e31822233f9>
56. Kusters, M.A., C.M. Jol-van der Zijde, M.J. van Tol, W.E. Bolz, L.A. Bok, M. Visser, and E. de Vries. 2011. Impaired avidity maturation after tetanus toxoid booster in children with Down syndrome. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 30:357–359. <https://doi.org/10.1097/INF.0b013e3181ff85a8>
57. Bonilla, F.A. 2018. Update: Vaccines in primary immunodeficiency. *J. Allergy Clin. Immunol.* 141:474–481. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2017.12.980>
58. Committee on Infectious Diseases. 2025. Recommended childhood and adolescent immunization schedule: United States, 2025: Policy statement. *Pediatrics.* 155:e2024069987. <https://doi.org/10.1542/peds.2024-069987>
59. Clift, A.K., C.A.C. Coupland, R.H. Keogh, H. Hemingway, and J. Hippisley-Cox. 2021. COVID-19 mortality risk in Down syndrome: Results from a cohort study of 8 million adults. *Ann. Intern. Med.* 174:572–576. <https://doi.org/10.7326/M20-4986>
60. Malle, L., C. Gao, C. Hur, H.Q. Truong, N.M. Bouvier, B. Percha, X.-F. Kong, and D. Bogunovic. 2021. Individuals with Down syndrome hospitalized with COVID-19 have more severe disease. *Genet. Med.* 23: 576–580. <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01004-w>
61. Nduaguba, S.O., P.T. Tran, R. Shih, L. Finelli, Y. Choi, Y. Wang, and A.G. Winterstein. 2025. Respiratory syncytial virus incidence in young children in the United States: Impact of methodologies and patient characteris-

- tics. *Influenza Other Respir. Viruses*. 19:e70094. <https://doi.org/10.1111/irv.70094>
62. Sánchez-Luna, M., C. Medrano, J. Lirio, and RISK-21 Study Group. 2017. Down syndrome as risk factor for respiratory syncytial virus hospitalization: A prospective multicenter epidemiological study. *Influenza Other Respir. Viruses*. 11:157–164. <https://doi.org/10.1111/irv.12431>
63. Chan, M., J.J. Park, T. Shi, F. Martínón-Torres, L. Bont, H. Nair, and Respiratory Syncytial Virus Network ReSViNET. 2017. The burden of respiratory syncytial virus (RSV) associated acute lower respiratory infections in children with Down syndrome: A systematic review and meta-analysis. *J. Glob. Health*. 7:020413. <https://doi.org/10.7189/jogh.07.020413>
64. James, S., R.C. Haight, C. Hanna, and L. Furton. 2022. Adults with trisomy 21 have differential antibody responses to influenza A. *Vaccines*. 10:1145. <https://doi.org/10.3390/vaccines10071145>
65. CDC. 2025. Summary of risk-based pneumococcal vaccination recommendations. <https://www.cdc.gov/pneumococcal/hcp/vaccine-recommendations/risk-indications.html>(accessed November 16, 2025).
66. Mustillo, P.J., K.E. Sullivan, I.K. Chinn, L.D. Notarangelo, E. Haddad, E.G. Davies, M.T. de la Morena, N. Hartog, J.E. Yu, V.P. Hernandez- Trujillo, et al. 2023. Clinical practice guidelines for the immunological management of chromosome 22q11.2 deletion syndrome and other defects in thymic development. *J. Clin. Immunol.* 43:247–270. <https://doi.org/10.1007/s10875-022-01418-y>
67. Milito, C., F. Pulvirenti, F. Cinetto, V. Lougaris, A. Soresina, A. Pecoraro, A. Vultaggio, M. Carrabba, G. Lassandro, A. Plebani, et al. 2019. Double-blind, placebo-controlled, randomized trial on low-dose azithromycin prophylaxis in patients with primary antibody deficiencies. *J. Allergy Clin. Immunol.* 144:584–593.e7. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2019.01.051>
68. Golan-Tripto, I., O. Dor, N. Arwas, I. Hazan, G. Hazan, and A. Goldbart. 2025. The effect of azithromycin treatment on respiratory morbidity in children with Down syndrome. *BMC Pediatr.* 25:53. <https://doi.org/10.1186/s12887-025-05421-1>
69. Barkin, R.M., W.L. Weston, J.R. Humbert, and F. Maire. 1980. Phagocytic function in Down syndrome--I. Chemotaxis. *J. Ment. Defic Res.* 24: 243–249. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.1980.tb00078.x>
70. Gelfand, E.W. 2012. Intravenous immune globulin in autoimmune and inflammatory diseases. *N. Engl. J. Med.* 367:2015–2025. <https://doi.org/10.1056/NEJMr1009433>
71. Santoro, J.D., D. Pagarkar, D.T. Chu, M. Rosso, K.C. Paulsen, P. Levitt, and M.S. Rafii. 2021. Neurologic complications of Down syndrome: A systematic review. *J. Neurol.* 268:4495–4509. <https://doi.org/10.1007/s00415-020-10179-w>
72. Kupferman, J.C., C.M. Druschel, and G.S. Kupchik. 2009. Increased prevalence of renal and urinary tract anomalies in children with Down syndrome. *Pediatrics*. 124:e615–e621. <https://doi.org/10.1542/peds.2009-0181>
73. Lo, A., H.G. Brown, B.A. Fivush, A.M. Neu, and L.C. Racusen. 1998. Renal disease in Down syndrome: Autopsy study with emphasis on glomerular lesions. *Am. J. Kidney Dis.* 31:329–335. <https://doi.org/10.1053/ajkd.1998.v31.pm9469506>
74. Karaceper, M.D., M.-J. Villegas, S. Sath, S. Kawesa, J. Strain, A. Nair,

- A. Dupuis, M. Pothos, M.-H. Zheng, and M. Kehar. 2025. Prevalence and risk factors of metabolic-associated fatty liver disease in children with Down syndrome at a tertiary care center. *J. Clin. Med.* 14:3239. <https://doi.org/10.3390/jcm14093239>
75. Ferrari, M., and S. Stagi. 2021. Autoimmunity and genetic syndromes: A focus on Down syndrome. *Genes*. 12:268. <https://doi.org/10.3390/genes12020268>
76. Araya, P., K.A. Waugh, K.D. Sullivan, N.G. N´uñez, E. Roselli, K.P. Smith, R.E. Granrath, A.L. Rachubinski, B. Enriquez Estrada, E.T. Butcher, et al. 2019. Trisomy 21 dysregulates T cell lineages toward an autoimmunity-prone state associated with interferon hyperactivity. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 116:24231–24241. <https://doi.org/10.1073/pnas.1908129116>
77. Malle, L., R.S. Patel, M. Martin-Fernandez, O.J. Stewart, Q. Philippot, S. Buta, A. Richardson, V. Barcessat, J. Taft, P. Bastard, et al. 2023. Autoimmunity in Down’s syndrome via cytokines, CD4 T cells and CD11c+ B cells. *Nature*. 615:305–314. <https://doi.org/10.1038/s41586-023-05736-y>
78. Gim´enez-Barcons, M., A. Caster´as, M.del P. Armengol, E. Porta, P.A. Correa, A. Mar´in, R. Pujol-Borrell, and R. Colobran, et al. 2014. Autoimmune predisposition in Down syndrome may result from a partial central tolerance failure due to insufficient intrathymic expression of AIRE and peripheral antigens. *J. Immunol.* 193:3872–3879. <https://doi.org/10.4049/jimmunol.1400223>
79. Marcovecchio, G.E., I. Bortolomai, F. Ferrua, E. Fontana, L. Imberti, E. Conforti, D. Amodio, S. Bergante, G. Macchiarulo, V. D’Oria, et al. 2019. Thymic epithelium abnormalities in DiGeorge and down syndrome patients contribute to dysregulation in T cell development. *Front. Immunol.* 10:447. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.00447>
80. Jones, J.T., J. Kitchen, and N. Talib. 2022. Down syndrome-associated arthritis (DA): Diagnostic and management challenges. *Pediatr. Health Med. Ther.* 13:53–62. <https://doi.org/10.2147/PHMT.S282646>
81. Santoro, J.D., R. Partridge, R. Tanna, D. Pagarkar, M. Khoshnood, M. Rehmani, R.M. Kammeyer, G.Y. Gombolay, K. Fisher, A. Conravey, et al. 2022. Evidence of neuroinflammation and immunotherapy responsiveness in individuals with Down syndrome regression disorder. *J. Neurodev Disord.* 14:35. <https://doi.org/10.1186/s11689-022-09446-w>
82. Santoro, J.D., L. Patel, R. Kammeyer, R.A. Filipink, G.Y. Gombolay, K.M. Cardinale, D. Real de Asua, S. Zaman, S.L. Santoro, S.M. Marzouk, et al. 2022. Assessment and diagnosis of Down syndrome regression disorder: International expert consensus. *Front. Neurol.* 13:940175. <https://doi.org/10.3389/fneur.2022.940175>
83. Cardinale, K.M., A. Bocharnikov, S.J. Hart, J.A. Baker, C. Eckstein, J.M. Jasien, W. Gallentine, G. Worley, P.S. Kishnani, and H. Van Mater. 2019. Immunotherapy in selected patients with Down syndrome disintegrative disorder. *Dev. Med. Child Neurol.* 61:847–851. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14127>
84. Hart, S.J., G. Worley, P.S. Kishnani, and H. Van Mater. 2021. Case report: Improvement following immunotherapy in an individual with seronegative Down syndrome disintegrative disorder. *Front. Neurol.* 12: 621637. <https://doi.org/10.3389/fneur.2021.621637>
85. Waugh, K.A., P. Araya, A. Pandey, K.R. Jordan, K.P. Smith, R.E. Granrath,

- S. Khanal, E.T. Butcher, B.E. Estrada, A.L. Rachubinski, et al. 2019. Mass cytometry reveals global immune remodeling with multi-lineage hypersensitivity to type I interferon in Down syndrome. *Cell Rep.* 29: 1893–1908.e4. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.10.038>
86. Sullivan, K.D., H.C. Lewis, A.A. Hill, A. Pandey, L.P. Jackson, J.M. Cabral, K.P. Smith, L.A. Liggett, E.B. Gomez, M.D. Galbraith, et al. 2016. Trisomy 21 consistently activates the interferon response. *Elife.* 5:e16220. <https://doi.org/10.7554/eLife.16220>
87. Rachubinski, A.L., L.R. Patel, E.M. Sannar, R.M. Kammeyer, J. Sanders, B.A. Enriquez-Estrada, K.R. Worek, D.J. Fidler, J.D. Santoro, and J.M. Espinosa. 2024. JAK inhibition in Down syndrome regression disorder. *J. Neuroimmunol.* 395:578442. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2024.578442>
88. Santoro, J.D., S. Jafarpour, L. Keehan, M.M. Khoshnood, L. Kazerooni, N.K. Boyd, B.N. Vogel, L. Nguyen, M. Manning, D. Nagesh, et al. 2024. Diagnostic abnormalities, disease severity and immunotherapy responsiveness in individuals with Down syndrome regression disorder. *Sci. Rep.* 14:30865. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-81819-8>
89. Wilcock, D.M., J. Hurban, A.M. Helman, T.L. Sudduth, K.L. McCarty, T.L. Beckett, J.C. Ferrell, M.P. Murphy, E.L. Abner, F.A. Schmitt, and E. Head. 2015. Down syndrome individuals with Alzheimer's disease have a distinct neuroinflammatory phenotype compared to sporadic Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 36:2468–2474. <https://doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2015.05.016>
90. Livingstone, N., J. Hanratty, R. McShane, and G. Macdonald. 2015. Pharmacological interventions for cognitive decline in people with Down syndrome. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2015:CD011546. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD011546.pub2>
91. Rork, J.F., L. McCormack, K. Lal, K. Wiss, and L. Belazarian. 2020. Dermatologic conditions in Down syndrome: A single-center retrospective chart review. *Pediatr. Dermatol.* 37:811–816. <https://doi.org/10.1111/pde.14214>
92. Schepis, C., C. Barone, M. Siragusa, R. Pettinato, and C. Romano. 2002. An updated survey on skin conditions in Down syndrome. *Dermatology.* 205:234–238. <https://doi.org/10.1159/000065859>
93. Sokoloff, A., M. Dykman, G. Sokoloff, K. Vellody, K. Holland, and J. Rork. 2023. If my hidradenitis had a voice, this is what it would say: The perspective of a young woman with Down syndrome and hidradenitis suppurativa. *Br. J. Dermatol.* 189:221–222. <https://doi.org/10.1093/bjd/ljad108>
94. Malle, L., and D. Bogunovic. 2021. Down syndrome and type I interferon: Not so simple. *Curr. Opin. Immunol.* 72:196–205. <https://doi.org/10.1016/j.coi.2021.06.006>
95. Waugh, K.A., R. Minter, J. Baxter, C. Chi, M.D. Galbraith, K.D. Tuttle, N.P. Eduthan, K.T. Kinning, Z. Andrysik, P. Araya, et al. 2023. Triplication of the interferon receptor locus contributes to hallmarks of Down syndrome in a mouse model. *Nat. Genet.* 55:1034–1047. <https://doi.org/10.1038/s41588-023-01399-7>
96. Kong, X.-F., L. Worley, D. Rinchai, V. Bondet, P.V. Jithesh, M. Goulet, E. Nonnotte, A.S. Rebillat, M. Conte, C. Mircher, et al. 2020. Three copies of four interferon receptor genes underlie a mild type I interferonopathy in Down syndrome. *J. Clin. Immunol.* 40:807–819. <https://doi.org/10.1007/>

- s10875-020-00803-9
97. Rachubinski, A.L., E. Wallace, E. Gurnee, B.A.E. Estrada, K.R. Worek, K.P. Smith, Araya, P., K.A. Waugh, R.E. Granrath, E. Britton, et al. 2024. JAK inhibition decreases the autoimmune burden in Down syndrome. *medRx-iv*. <https://doi.org/10.1101/2024.06.13.24308783>(Preprint posted June 14, 2024).
 98. Tuttle, K.D., K.A. Waugh, P. Araya, R. Minter, D.J. Orlicky, M. Ludwig, Z. Andrysik, M.A. Burchill, B.A.J. Tamburini, C. Sempeck, et al. 2020. JAK1 inhibition blocks lethal immune hypersensitivity in a mouse model of Down syndrome. *Cell Rep.* 33:108407. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2020.108407>
 99. Blanco-Lobo, P., P. Gilabert-Prieto, B. de Felipe, D. Moreno-Fuentes, P. Guisado Hernández, A. Ortiz-Ramírez, A. Mensa-Vilaró, J.I. Aróstegui, N. Palmou, V. Velasco Gonzalez, et al. 2025. Clinical and immunological impact of JAK inhibition in concurrent Down syndrome and STAT1 gain of function. *J. Clin. Immunol.* 45:167. <https://doi.org/10.1007/s10875-025-01957-0>
 100. Illouz, T., A. Biragyn, M.F. Iulita, L. Flores-Aguilar, M. Dierssen, I. De Toma, S.E. Antonarakis, E. Yu, Y. Herault, M.-C. Potier, et al. 2021. Immune dysregulation and the increased risk of complications and mortality following respiratory tract infections in adults with Down syndrome. *Front. Immunol.* 12:621440. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.621440>
 101. Kim-Hellmuth, S., M. Hermann, J. Eilenberger, J. Ley-Zaporozhan, M. Fischer, F. Hauck, C. Klein, N. Haas, M. Kappler, J. Huebner, et al. 2021. SARS-CoV-2 triggering severe acute respiratory distress syndrome and secondary hemophagocytic lymphohistiocytosis in a 3-year-old child with Down syndrome. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* 10:543–546. <https://doi.org/10.1093/jpids/piaa148>
 102. Karakurt, N., I. Uslu, C. Aygün, and C. Albayrak. 2019. Hematological disturbances in Down syndrome: Single centre experience of thirteen years and review of the literature. *Turk J. Pediatr.* 61:664–670. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2019.05.004>
 103. Guild, A., J. Fritch, S. Patel, A. Reinhardt, and M. Acquazzino. 2022. Hemophagocytic lymphohistiocytosis in trisomy 21: Successful treatment with interferon inhibition. *Pediatr. Rheumatol. Online J.* 20:104. <https://doi.org/10.1186/s12969-022-00764-w>
 104. Cossarizza, A., C. Ortolani, E. Forti, G. Montagnani, R. Paganelli, M. Zannotti, M. Marini, D. Monti, and C. Franceschi. 1991. Age-related expansion of functionally inefficient cells with markers of natural killer activity in Down's syndrome. *Blood.* 77:1263–1270. <https://doi.org/10.1182/blood.V77.6.1263.1263>
 105. Martins, K.R., F.A. Alves, L.R.D. Silva, L.O.A.D. Silva, and G.R.S. Segundo. 2024. Different immunological patterns of Down syndrome patients with and without recurrent infections. *J. Pediatr.* 100:653–659. <https://doi.org/10.1016/j.jped.2024.06.007>

3. Estrés, neuroinflamación crónica y disfunción inmunitaria en el síndrome de Down

Jesús Flórez

Catedrático de Farmacología

Presidente de la Fundación Iberoamericana Down21

INTRODUCCIÓN

El objetivo de este artículo es explicar de manera resumida la presencia de la neuroinflamación cerebral y de la disfunción inmunitaria, como elementos propios del síndrome de Down (SD) derivados de la triple presencia del cromosoma 21, y analizar su interacción con la compleja respuesta neuroendocrina a estímulos externos e internos que puedan considerarse como factores estresantes en la vida del individuo. El resultado de esta interacción puede explicar la aparición de formas de conducta de diversa gravedad, como situaciones depresivas o el recientemente identificado trastorno de regresión en el síndrome de Down

LA RESPUESTA INFLAMATORIA

La respuesta inflamatoria a la presencia de un elemento extraño y potencialmente lesivo en los tejidos de un individuo forma parte de los elementos que constituyen el papel del sistema general de su inmunidad. El proceso inflamatorio es la respuesta protectora del sistema inmunitario a un estímulo nocivo. A veces la inflamación puede ser exagerada y mantenerse sin beneficio aparente o incluso con graves consecuencias adversas; es el caso de las reacciones alérgicas y las de hipersensibilidad, las enfermedades autoinmunes, la inflamación crónica.

Elementos característicos de esta respuesta son los cambios en la vascularización local, el aumento de la permeabilidad vascular con extravasación de plasma, la liberación de histamina y otros mediadores preexistentes, la llegada y acumulación local de diversos tipos de leucocitos con la subsiguiente síntesis y liberación de eicosanoides y la generación de radicales libres de oxígeno, y finalmente la producción y liberación de citocinas cuya acción persiste por periodos mucho más prolongados: sus consecuencias a menudo son evidentes incluso días después de iniciada la respuesta inflamatoria. Todo este complejo proceso tiene como finalidad restringir la lesión, suprimir el agente provocador y restituir la normalidad anatómica y funcional.

La inflamación puede ser aguda, como sucede en la respuesta a una lesión del tejido, o puede ser crónica, lo que conduce paradójicamente a la destrucción progresiva del tejido

La inflamación crónica se debe a la exposición continua de un elemento agresor. Esto puede ser el resultado de la persistencia de un agente patógeno como el cáncer o una enfermedad autoinmune en la que el autoantígeno activa de manera continuada a células con papel inmunitario, o bien a la persistencia de estímulos que resultan específicamente insultantes para un determinado órgano, como pueden ser los agentes estresores que percuten sobre el cerebro.

Mientras los factores solubles no proteínicos (p. ej., eicosanoides, bioaminas como la histamina) son preponderantes durante la inflamación aguda, los protagonistas de la inflamación crónica son las citocinas, quimiocinas, factores de crecimiento, enzimas y moléculas reactivas de oxígeno. Las citocinas son sustancias mediadoras solubles que inician, terminan y modulan la intensidad de todos los aspectos de la respuesta inmunitaria o inflamatoria

de un organismo. Aunque no existe una definición clásica de las citocinas, el término suele incluir a los interferones (IFN), las interleucinas (IL) y las quimiocinas. Por ejemplo, los linfocitos T citotóxicos y los linfocitos T_H1 liberan IFN- γ capaz de activar macrófagos y células dendríticas indispensables en el proceso inmunitario. A su vez, estas células liberan diversos factores solubles como la IL-6 y el factor de necrosis tumoral (TNF- α) que al final causan lesión tisular. El reemplazo del tejido perdido de esta manera, que es llevado a cabo por los fibroblastos, conduce a la fibrosis como resultado del exceso de factores de crecimiento, de citocinas y otros factores de origen vascular.

Las citocinas desempeñan, pues, una función esencial en la organización del proceso inflamatorio, en especial el TNF- α y la IL-1. Otras citocinas y factores de crecimiento (IL-2, IL-6, IL-8, etc.), ya mencionados en el primero de los artículos, contribuyen a las expresiones de la respuesta inflamatoria.

La neuroinflamación crónica en el síndrome de Down

En el sistema nervioso central y concretamente en el cerebro, la respuesta inflamatoria o neuroinflamación corre a cargo de dos tipos de células, la microglía y los astrocitos, que son las células que lo protegen de las agresiones externas e internas. Al ser activadas por un agente agresor, las células microgliales proliferan, adquieren una morfología distrófica amebode, expresan una mayor cantidad de moléculas del MHC-II en su superficie (lo que las convierte en células presentadoras de antígenos más aptas) y liberan diversas citocinas proinflamatorias y radicales oxidantes que alteran el terreno en que se encuentran.

El interés por la neuroinflamación en el cerebro del SD data de hace varios años. Una importante razón es la de valorar en qué grado su presencia puede condicionar o favorecer la evolución lenta pero precoz y generalizada hacia la enfermedad de Alzheimer. Pero el interés va más allá: hasta qué punto su presencia contribuye a la aparición de problemas cognitivos, emocionales, conductuales y neurológicos independientes de la enfermedad de Alzheimer propiamente dicha; qué factores la inician; y si hay factores responsables de su cronificación.

Un dato fundamental y crítico en la neurobiología del SD es que ciertos signos de neuroinflamación cerebral aparecen ya en

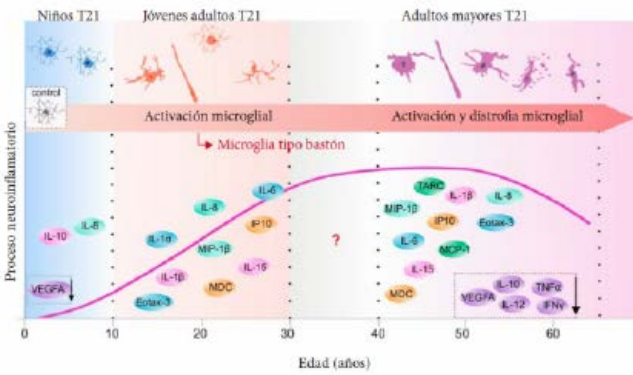


Fig. 1. Representación esquemática de la evolución de inflamación cerebral a lo largo de la vida de las personas con SD.

Se aprecian cambios morfológicos tempranos, como son el aumento del tamaño del soma microglial, los aumentos de microglía tipo bastón, y el aumento de diversas citocinas (Flores-Aguilar et al., 2020).

la etapa fetal. Flores-Aguilar et al. (2020) caracterizaron el perfil inflamatorio del cerebro a lo largo de la vida de personas con SD mediante el análisis de la morfología o rasgos de la microglía indicadores de inflamación y de la expresión de citocinas, tomando como muestra la corteza prefrontal desde la etapa fetal (16 semanas de gestación) hasta los 64 años de edad; en total 127 casos. Compararon los datos con muestras de las correspondientes edades en cerebros control. Apreciaron un aumento de la expresión de citocinas en los medios de cultivo obtenidos de muestras de corteza cerebral en fetos con SD ya en su segundo trimestre de gestación. En la corteza prefrontal de niños y jóvenes adultos con SD se observaron cambios morfológicos en la microglía (células en forma de bastones). Hubo aumento del nivel de IL-8 e IL-10 en niños con SD de 1-10 años; y hubo aumento de IL-1β, IL-1α, IL-8, IL-10, IL-15, eotaxina-3, proteína 10 inducida por IFNγ, quimiocina derivada de macrófagos y proteína-β inflamatoria de macrófagos en adultos jóvenes con SD (13-25 años). En edades posteriores (39-68 años) se redujo la expresión de algunas citocinas mientras que se incrementaron los signos de distrofia microglial. En la fig. 1 se muestran los cambios evolutivos de los signos neuroinflamatorios a lo largo de la vida del grupo con SD.

Este estudio muestra claramente la precocidad con que se inician los signos de neuroinflamación en el cerebro de fetos con SD

y su incremento a lo largo de los primeros años, que se hace más evidente en la juventud y primera adultez, promoviendo así la permanencia de un estado de neuroinflamación crónica a lo largo de la vida. El estado inflamatorio no se reduce al existente en el cerebro, sino que se ha observado también a nivel sistémico, a juzgar por los datos obtenidos en diversos órganos y líquidos corporales (Huggard et al., 2020; Sullivan et al., 2017).

¿Qué factor o factores pueden ser los responsables de esta iniciación tan temprana de la neuroinflamación y de su posterior incremento en las personas con SD? La sobreexpresión de diversos genes y su correspondiente desequilibrio funcional, como consecuencia de la triple presencia del cromosoma 21, puede actuar como agente desencadenante y promotor; tal puede ser la contribución del gen SOD-1 con el correspondiente incremento de radicales libres de oxígeno y disfunción mitocondrial en neuronas y células de carácter inflamatorio (Busciglio & Yankner, 1995). Conocida es también la actividad proinflamatoria de la proteína β -amiloide, y su incrementada presencia ya en el cerebro de los fetos con SD (Welikovitz et al., 2020). Asimismo, los genes que codifican los receptores de los interferones (IFN): la mayor presencia de estos receptores provocará la hiperactividad del complejo IFN por aumento de la señalización y desequilibrará su actividad proinflamatoria (Galbraith et al., 2023).

EL PAPEL DE LOS AGENTES ESTRESORES

En condiciones normales, el estrés es un estímulo que origina una emoción normal que definimos como ansiedad, y que constituye uno de los impulsos vitales que motiva al individuo a realizar sus funciones y a enfrentarse a situaciones nuevas. Cuando estos estímulos adquieren un matiz que el individuo los percibe como negativos, o son de alta intensidad, o permanecen de manera persistente, sean de origen externo o interno, se convierten en agentes que calificamos como elementos estresores. Son de naturaleza lesiva, capaces de desencadenar y alimentar respuestas inflamatorias y de alterar la regulación – disregulación – de la actividad inmunitaria del individuo por mecanismos que a continuación se describen.

Los diversos factores estresores actúan sobre el cerebro en donde inician una respuesta hormonal que comienza en el hipotálamo cerebral donde se segrega la hormona liberadora de corticotropina (CRH o CRF); ésta actúa sobre la hipófisis anterior para segregar la hormona adrenocorticotropa (ACTH), la cual finalmente estimula la producción de las hormonas de la corteza suprarrenal, especialmente el cortisol. Es el llamado eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPS). Adicionalmente, los estresores promueven la secreción de prolactina y hormona del crecimiento, y, a través del sistema nervioso vegetativo, la activación de la médula suprarrenal de donde son segregadas la adrenalina y noreadrenalina (fig. 2).

¿En qué grado el exceso de acción estresante (sea por intensidad o por duración) ocasiona una respuesta exagerada en la secreción de todas estas hormonas? ¿En qué grado la hiperactividad de estas hormonas influye en la disregulación de los componentes de la respuesta inmunitaria? ¿En qué grado todo ello termina por abonar el terreno cerebral sobre el que surja la depresión? ¿En qué grado todo ello se puede ver facilitado, además, por las condiciones fisiológicas y psicológicas propias del síndrome de Down?

De entrada, hay que afirmar que la respuesta al estrés, promovida desde el eje HPA, es una respuesta fisiológica y útil que dota al organismo de un mecanismo de defensa: activa determinadas vías metabólicas, inmunológicas y conductuales que permiten al individuo afrontar los problemas físicos y psicológicos que le ace-

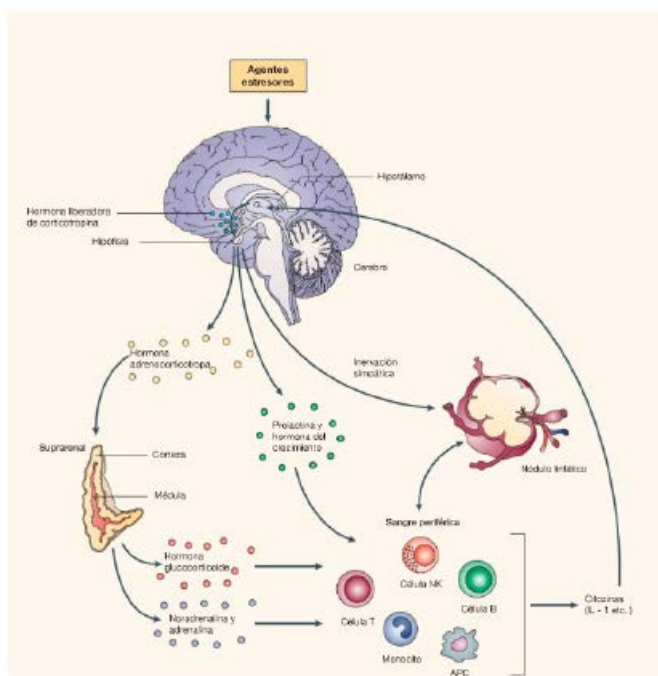


Fig. 2. Modulación de la respuesta neuroendocrina al estrés en el sistema nervioso central

chan. El problema surge cuando esta respuesta al estrés es excesiva en intensidad o en duración, y lo que son acciones fisiológicas de las diversas hormonas implicadas se convierten en acciones suprafisiológicas, peligrosas. Incluso puede ocurrir que algunos de los elementos activados sean capaces de reestimular y reiniciar el mecanismo de respuesta, en un proceso de autoestimulación mantenida.

La acción del CRF, activado por el agente estresor, no se limita a estimular la secreción de ACTH. Para empezar, el CRF es sintetizado mayoritariamente en las neuronas del núcleo paraventricular del hipotálamo que proyectan a la eminencia media, pero también es producido por numerosas neuronas de otros núcleos hipotalámicos, corteza cerebral, núcleo ventral de la amígdala, núcleo del lecho de la estría terminal, sustancia innominada, diversas regiones del hipocampo, *septum* y muy diversos núcleos del tronco cerebral incluidos el *locus coeruleus*, la sustancia gris

periventricular, el núcleo parabraquial y el núcleo del tracto solitario. La extensa distribución del CRF y su lógica asociación con la secreción de ACTH a la que estimula explican el importante papel que el sistema CRF cerebral desempeña en los estados de adaptación al estrés, el aprendizaje y la memoria (Flórez & Pazos, 2014; Domin & Śmiałowska, 2024).

En efecto, los estímulos estresantes provocan la estimulación del sistema CRF y la liberación de este neuropéptido a nivel hipotalámico con el consiguiente aumento de ACTH y de hormonas corticoides. Pero, al mismo tiempo activan otros grupos neuronales CRF, cuya función ya no es incrementar la secreción de ACTH sino, como ya se ha indicado y a través de sus receptores CRF1 y CRF2, activar determinados núcleos cerebrales que contribuyen a formar la respuesta al estímulo estresor: aumento de la actividad proinflamatoria de la neuroglia y la liberación intracerebral de citocinas, aumento de actividad simpática e incremento del estado de vigilia (mediante la activación del *locus coeruleus* y su sistema difuso de activación), inhibición de la ingesta alimenticia y de la actividad psicomotora, interrupción de conductas interactivas o aumento de la conducta de evitación que indican cierto estado de ansiedad o de conflicto.

De este modo, el CRF interviene en diversos estados patofisiológicos, como son el estrés/ansiedad, la depresión y otros procesos relacionados con el insulto cerebral (Domin & Śmiałowska, 2024). El exceso de la acción CRF y del cortisol en el cerebro, tal como la vemos en el estrés prolongado, entorpece o reduce la neurogénesis y facilita la neuroinflamación y la apoptosis neuronal, lo que puede explicar la reducción del volumen del hipocampo asociada a la depresión.

Pero, además de su acción cerebral, el CRF actúa periféricamente sobre sus receptores situados en células implicadas en la respuesta inmunitaria: linfocitos T, monocitos y macrófagos en los que favorece la producción de la IL-1. La consiguiente producción de quimiocinas y citocinas va a influir sobre el propio cerebro.

Se ha vinculado la exposición a los estresores ambientales tanto con el desarrollo de una enfermedad psiquiátrica (Carbone et al., 2019; Kasznia et al., 2021; Lakkireddy et al., 2022) como con diversos trastornos médicos, incluyendo los trastornos cerebrales y los del sistema inmunitario, incluidas las enfermedades autoinmunes (Dube et al., 2009; Eid et al., 2022; Roberts et al., 2022).

Un concepto que aflora sobre la causa por la que estos estresores podrían guardar relación con sus consecuencias sobre la salud, sean éstas de índole psiquiátrica o médica, es que las experiencias negativas en la niñez/adolescencia pueden contribuir a un empeoramiento de la carga alostática (Misiak et al., 2022; Piotrowsky et al., 2020). En biología, la **alostasis** describe el proceso a través del cual el cuerpo, sometido a situaciones de exigencia o estrés, logra recuperar su estabilidad realizando cambios de comportamiento fisiológico o psicológico que le permitan mantener un equilibrio estable, considerando también las exigencias futuras. Aunque este concepto parece similar a la homeostasis, pone el énfasis en el esforzado proceso de adaptación.

El empeoramiento de la carga alostática hace referencia a los efectos acumulados de los estresores agudos y crónicos en la regulación fisiológica, provocando los estados de mucho estrés unas consecuencias fisiológicas que desembocan en una desregulación sistémica que incluye la disregulación inmunitaria y la autoinmunidad (Danese y McEwen, 2012).

Una vez abonado y preparado el terreno cerebral en la etapa fetal y primeros meses postnatales del individuo con SD, los agentes estresores externos e internos, capaces de poner en marcha los importantes y complejos circuitos neuroendocrinos que han sido descritos, van activando e incrementando la respuesta inflamatoria que se expresará en el aumento de citocinas (IL-1, IL-6, IL-10 y otras varias) y en cambios morfológicos y funcionales de la microglía y astrocitos: de este modo, la neuroinflamación queda asegurada. Su intensidad y consecuencias sobre la función de los diversos núcleos y circuitos cerebrales dependerán de las características biológicas y ambientales de cada individuo. Los estresores, pues, en función de su intensidad y duración, son capaces de iniciar y mantener el proceso neuroinflamatorio e inmune (Glaser & Kielcot-Glaser, 2005).

En el artículo primero de este Cuaderno de Actualidad se ha especificado con extraordinario detalle las importantes modificaciones en el estado inmunitario y autoinmune de las personas con SD, que dan lugar a la disfunción inmunitaria y a la descolocación de los procesos autoinmunitarios, origen de la aparición de patología autoinmune. Es fácil deducir que los insultos estresantes de alta intensidad, o de baja intensidad, pero pertinaces y constantes, activen los mecanismos neuroendocrinos aquí descritos,

y desencadenen respuestas patológicas en las que se fusionan las consecuencias biológicas del componente neuroendocrino con las del componente inmunitario (Danese y McEwen, 2012).

Agentes estresores en el síndrome de Down

Explicados los mecanismos que los agentes estresores desencadenan en la biología cerebral, es preciso adentrarnos en el discorrir de la vida del ser humano que nace con el síndrome de Down, teniendo en cuenta la instauración de ese característico estado neuroinflamatorio en su cerebro que se aprecia desde las primeras etapas de la vida, como anteriormente se ha expuesto.

No debemos minimizar el estrés en la vida de una persona con SD, sólo porque el individuo no verbalice sus preocupaciones. Es importante saber que esa persona puede estar experimentando estrés, y puede estar necesitando ayuda para desarrollar estrategias saludables con las que afrontarlo. McGuire & Chicoine (2021) han analizado extensamente la presencia de factores estresantes más frecuentemente encontrados en las personas con síndrome de Down. Consideran particularmente importante los siguientes:

- impotencia o debilidad aprendida,
- falta de oportunidades,
- falta de respeto,
- acontecimientos esperados, pero estresantes,
- acontecimientos inesperados y estresantes,
- pena, sufrimiento, duelo.

A ellos han de añadirse las nuevas situaciones. En muchas ocasiones han de enfrentarse con determinados problemas con los que no tiene que enfrentarse el resto de las personas. Y a cualquier edad.

Sin ánimo de agotar las situaciones reales que les pueden resultar estresantes, ya desde pequeños son “obligados” a realizar ejercicios y programas que en principio no desean realizar porque están por encima de su hipotonía y tendencia a la pasividad. A hacer cosas para las que no tienen ganas y que no entienden por qué han de hacerlas. A compartir su vida con otros niños a los que no entienden o que arman un barullo que los aturde. A participar durante todo el día en una actividad tras otra, con horarios extremos, empujados por la ansiedad bienintencionada de sus padres,

que les desborda y vuelven rendidos a casa. A ir a un colegio cuya actividad les obliga a esforzarse y superarse constantemente, y en donde frecuentemente se sienten postergados porque no les hacen caso y con sensación de fracaso, o notan con mayor claridad su inferioridad. A vivir y formar parte de realidades que no terminan de entender. A vivir en residencias donde puede haber ciertas personas que tengan hábitos inconvenientes, que permanezcan despiertas por la noche, o simplemente que no les gusten. Y a pesar de ello, quizá tengan pocas oportunidades para negociar un cambio o para vivir con quienes desearían.

Además, la discapacidad intelectual y los problemas de lenguaje derivados del síndrome de Down suelen limitar la habilidad de la persona para afrontar el estrés. Por consiguiente, hay momentos en que estos adultos pueden experimentar tanto estrés, si no más, como cualquiera de nosotros, con la diferencia de que ellos tienen menos habilidad para expresarlo, darlo a conocer y pedir ayuda, y sobrellevarlo.

En la población general, la presencia del estrés en la vida de una persona no suele provocar una enfermedad mental, porque el apoyo adecuado, el saber apartarse de la situación, el participar en actividades que reducen el estrés, y el hacer uso de adecuadas estrategias son medios que ayudan a evitar el desarrollo de una enfermedad mental. Sin embargo, se hace preciso reconocer el estrés, sus síntomas, con la finalidad de desarrollar activamente esas estrategias que nos permitan afrontarlo y sobreponernos. Con toda seguridad, el individuo con SD desde pequeño no reconoce su propio estrés, ni es capaz de verbalizar sus problemas que quizá los resuelva mediante la puesta en marcha de complejas, inesperadas y en ocasiones, desafortunadas formas de conducta. No debemos minimizar el estrés en la vida de una persona, sólo porque ésta no verbalice sus preocupaciones. Es importante saber que la persona con SD puede estar experimentando estrés, y puede estar necesitando ayuda para desarrollar estrategias saludables con las que afrontarlo.

El impacto final

El desarrollo de potenciales capacidades en las personas con SD durante los últimos años ha sido espectacular. Esta evidencia ha sido debida a la convicción que determinados agentes – fami-

liares y extrafamiliares – tuvieron sobre la necesidad de cambiar radicalmente los programas, propuestas y modelos educativos, con el fin de descubrir, promover y alimentar las oportunidades para un desarrollo cabal de cada individuo. El resultado ha sido altamente positivo. Pero parece mostrar también su cara oscura cuando no se tienen en cuenta los riesgos de una apertura indiscriminada al mundo real.

Repetidas veces se han descrito las enormes diferencias en desarrollo, capacidades, contextos familiares y ambientes de las personas con SD. La franja de situaciones, de experiencias íntimas y de reacciones es muy extensa. Al mismo tiempo que se van beneficiando de su contacto con el mundo exterior, disfrutando de mayores oportunidades e interacciones, y creando un mayor conocimiento de su propia capacidad e iniciativa, es también mayor su conciencia de sus propias limitaciones y diferencias al compararse con sus hermanos, sus pares en los colegios o en los centros de trabajo. ¿Cómo se comparan? ¿Cuál es su reacción? ¿La expresan verbalmente y se desahogan? ¿Bajo qué presión actúan en su vida familiar, escolar, laboral? ¿Disponen de personas a su alrededor capaces de comprender su estado? ¿Han sido educados desde pequeños, de manera pertinaz, a vivir con armonía sus propias experiencias y vivencias, de manera que sepan sentirse orgullosos de sus capacidades y cualidades, y al mismo tiempo, aceptar sus limitaciones?

No es difícil imaginar que esta realidad encierra una alta posibilidad de que se vaya creando un acúmulo de pensamientos, sensaciones, reflexiones y decepciones con alta capacidad estresante, capaz de impactar sobre un cerebro sometido de forma permanente a un estado neuroinflamatorio, que actúa como medio de cultivo para que surjan reacciones lesivas propias de la disregulación inmunitaria, incluidas las de carácter autoinmune. Es terreno propicio para que se vaya generando el microambiente que conduce hacia las sensaciones de ansiedad (Sideropoulos et al., 2024), el estado depresivo, o a formas más destructivas como es el que ha sido recientemente identificado como trastorno de regresión en el síndrome de Down (Flórez y Ortega, 2020). Hay, además, etapas en la vida personal en las que el desequilibrio hormonal es más patente: es el caso de la adolescencia y joven adultez que, en el síndrome de Down, son más prolongadas. No es de extrañar, por tanto, que sean estas las etapas en las que se

está concentrando una mayor incidencia de estados depresivos y de trastornos de regresión que pueden llegar a la catatonía. Sobre este terreno, incidentes de especial impacto, como pueden ser la ausencia o pérdida de un ser querido, el cambio brusco de ambiente, una infección, etc., pueden convertirse en los desencadenantes críticos de la disfunción inmunitaria.

Ciñéndonos expresamente al trastorno de regresión en el síndrome de Down, su complejidad sólo se explica por el alto grado del factor “individualidad” que caracteriza al propio síndrome. Una individualidad que comprende factores intrínsecos y extrínsecos. Entre los intrínsecos destacan: *a)* el grado de desarrollo de la neuroinflamación a lo largo de las primeras etapas de la vida, porque es la que va a condicionar el nivel de vulnerabilidad del terreno cerebral, *b)* el grado de desarrollo de la disfunción inmunitaria, porque es la que va a condicionar, por una parte, la calidad e intensidad de la respuesta inmune y, por otra, la incorporación de posibles elementos de tipo autoinmunitario (Jafarpour et al., 2024; Santoro et al., 2025). Los factores extrínsecos pertenecen a la historia vital de cada individuo, como son: los antecedentes infecciosos, la posible aparición de un estímulo lesivo (infeccioso o tóxico) que sea el desencadenante de una cascada reactiva asociada a una respuesta inmunitaria desequilibrada, los acontecimientos vitales, el grado de resistencia o de sensibilidad a los agentes estresores que surgen a lo largo de la vida, entre otros (Cuadernos de Actualidad, 2023; Ortega et al., 2025). Tengamos en cuenta que su aparición suele coincidir con una edad —adolescencia, joven adultez— en la que predominan intensas transiciones y situaciones decisivas en la vida de una persona con síndrome de Down, cuya madurez progresa de forma más lenta y más limitada (Wang et al., 2023).

El papel de la disfunción inmunitaria en la patofisiología de este trastorno, como trasfondo de su génesis y manifestación, queda destacado por la beneficiosa influencia de la terapéutica inmunitaria, particularmente la administración de inmunoglobulinas y de los inhibidores de la vía de señalización JAK/STAT.

CONCLUSIÓN

Los altos índices de experiencias negativas en la niñez y adolescencia de las personas con SD pueden a la larga ser predictivos de la aparición temprana de diversos problemas médicos a lo largo de su vida (Bull, 2020; Chicoine et al., 2021). En una población de individuos con SD, que pueden estar ya predispuestos a la disregulación inmunológica y a la exposición a las experiencias negativas (Berg et al., 2016, 2019), la disregulación alostática antes definida podría unificar el solapamiento existente entre los orígenes de la enfermedad psiquiátrica y la neuroinmunológica, a través del sistema neuroendocrino (Moustén et al., 2022; Pillinger et al., 2019; Sharif et al., 2018). Así, la forma específica de las experiencias negativas experimentadas por un individuo puede tener menos importancia que la que tendría la acumulación de impactos estresores que terminan desencadenando la explosión de la respuesta cerebral al estrés.

Si tuviéramos que elegir un término para cualificar el origen de todas estas alteraciones sería el de “desequilibrio” en un proceso tan complejo y delicado como es el que tiene lugar en las respuestas inflamatoria e inmunitaria. Un desequilibrio que tiene su origen en la propia irregularidad con que determinados genes del cromosoma 21, implicados en la respuesta inflamatoria e inmunitaria, actúan y se relacionan con otros genes, como consecuencia de la triple presencia del cromosoma. Este desequilibrio, por una parte, trastorna la defensa ante un agente externo (microorganismo, trauma, estímulo estresor, tejido ajeno), sea reduciendo la capacidad fagocítica y/o la calidad y cantidad de anticuerpos, o exagerando inútilmente la producción interna de agentes (p. ej., citocinas y quimiocinas) que terminan siendo autolesivos. Y, por otra, trastorna el reconocimiento de su propio tejido y le hace equivocarse y poner en marcha una respuesta autoinmunitaria contra él.

En relación con el trastorno de regresión, la cronificación y persistencia sin límites en el cerebro de un estado inflamatorio, al que se suma una indebida respuesta inmune, lo debilitan y lo hacen más frágil ante potenciales agentes específicos lesivos, como pueden ser los radicales activos de oxígeno o las múltiples y complejas consecuencias originadas por estímulos estresores.

REFERENCIAS

- Berg, K.L., Shiu, C.S., Acharya, K. & al. (2016). Disparities in adversity among children with autism spectrum disorder: A population-based study. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 58(11), 1124-1131. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13161>
- Berg KL, Shiu CS, Feinstein RT et al. (2019). Children with developmental disabilities experience higher levels of adversity. *Research in Developmental Disabilities* 89, 105-113. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2019.03.011>
- Bordon, Y. Immune dysregulation in Down syndrome. (2023). *Nature Reviews, Immunology*, 23, 201-204.
- Bull, M.J. (2020). Down syndrome. *The New England Journal of Medicine*, 382(24), 2344-2352. <https://doi.org/10.1056/NEJMra1706537>
- Busciglio, J. & Yankner, B.A. (1995). Apoptosis and increased generation of reactive oxygen species in Down's syndrome neurons in vitro. *Nature*, 378, 776-9.
- Carbone, E.A., Pugliese, V., Bruni, A. & al. (2019). Adverse childhood experiences and clinical severity in bipolar disorder and schizophrenia: A transdiagnostic two-step cluster analysis. *Journal of Affective Disorders*, 259, 104-111. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2019.08.049>
- Cuadernos de Actualidad. (2023). El trastorno de regresión en el síndrome de Down. En: *Síndrome de Down: Cuadernos de Actualidad nº 6*. <https://www.down21.org/libros-online/Boletines-Down21/El-trastorno-de-regresion-en-el-sindrome-de-down-6.pdf>
- Chicoine, B., Rivelli, A., Fitzpatrick, V. & al. (2021). Prevalence of common disease conditions in a large cohort of individuals with Down syndrome in the United States. *Journal of Patient-Centered Research and Reviews*, 8(2), 86-97. <https://doi.org/10.17294/2330-0698.1824>
- Domin, H. & Śmiałowska, M. The diverse role of corticotropin-releasing factor (CRF) and its CRF1 and CRF2 receptors under pathophysiological conditions: Insights into stress/anxiety, depression, and brain injury processes. *Neurosci Biobehav Rev*. 2024 Aug;163:105748. doi: 10.1016/j.neubiorev.2024.105748.
- Flores-Aguilar, L., Iulita, M.L., Kovács, O., Torres, M.D., Levi S.M., Zhang, Y., Askenazi, M., Wisniewski T., Busciglio, J., Cuello, A.C. (2020). Evolution of neuroinflammation across the lifespan of individuals with Down syndrome. *Brain*. 2020 Dec 1;143(12):3653-3671.
- Flórez, J. (2014). Depresión y regresión en el síndrome de Down: Apuntes para una teoría patogenética. *Síndrome de Down: Vida Adulta*, nº 17. En: <https://www.sindromedownvidaadulta.org/revista-de-adultos-n-17-junio-2014/articulos-no17/depresion-y-regresion-en-el-sindrome-de-down-apuntes-para-una-teoria-patogenetica/>
- Flórez, J. & Ortega, M.C. (2020). *Regresión de origen desconocido en el síndrome de Down*. Fundación Iberoamericana Down21. Santander. 96 pág.
- Flórez, J. & Pazos, A. (2025). Neurotransmisión en el sistema nervioso central. En: Flórez J, Mediavilla, A. & Avendaño, C. (Dir.). *Farmacología Humana*, 7ª ed. Elsevier.
- Galbraith, M.D., Rachubinski A.L., Smith K.P., Araya P., Waugh, K.A., Enriquez-Estrada, B., Worek K., Granrath, R.E., Kinning, K.T., Eduthan, N.P., Ludwig M.P., Hsieh, E.W.Y, Sullivan, K.D. & Espinosa, J.M. (2023). Multidimensional definition of the interferonopathy of Down syndrome and its response to JAK inhibition. *Science Advances*. 2023 Jun 28;9(26):eadg6218. doi: 10.1126/sciadv.adg6218.
- García-Sanz, M.M. & López- Hoyos, M. (2025). Farmacología de la respuesta inmu-

- nitaria. En: Flórez J, Mediavilla, A. & Avendaño, C. (Dir.). *Farmacología Humana*, 7ª ed. Elsevier.
- Glaser, R. & Kielcot-Glaser, J.K. (2005). Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nature Reviews, Immunology*, 5, 243-251.
- Hom, B., Boyd, N.K., Vogel, B.N., Nishimori, N., Khoshnood, M.K., Jafarpour, S. Nagesh, D. & Santoro, J.D. Down Syndrome and Autoimmune Disease. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology* <https://doi.org/10.1007/s12016-024-08996-2>
- Huggard, D., Kelly, L., Ryan, E., McGrane, F., Lagan, N., Roche, E., Balfe, J., Leahy, T.R., Franklin, O., Doherty, D.G. & Molloy, E.J. (2020). Increased systemic inflammation in children with Down syndrome. *Cytokine*. 127, 154938.
- Jafarpour, S., Banerjee, A.K., Khoshnood, M.M., Vogel, B.N., Boyd, N.K., Nguyen, L., Partridge, R., Santoro, S.L., Gombolay, G.Y., Fisher, K.S., Real de Asua, D., Ortega, M.C., Franklin, C., Rafii, M.S. & Santoro, J.D. (2024). De novo variants in immune regulatory genes in Down syndrome regression disorder. *Journal of Neurology*, 271(8), 5567-5576.
- Kaszniak, J., Pytel, A., Stanczkiewicz, B. & al. (2021). Adverse childhood experiences and Neurocognition in schizophrenia Spectrum disorders: Age at first exposure and multiplicity matter. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 684099. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2021.684099>.
- McGuire, D. & Chicoine, B. (2021). *Mental Wellness in Adults with Down Syndrome. A Guide to emotional and Behavioral Strengths and Challenges*. 2ª ed. Woodbine House, Bethesda MD, USA. Traducción al español: (2023). En: <https://www.down21.org/libros-online/bienestar-mental-en-los-adultos-con-sindrome-de-down-2-edicion.jpg.pdf>.
- Moustén, I. V., Serensen, N.V., Christensen. R.H.B. & Benro, M.E. (2022). Cerebrospinal fluid biomarkers in patients with unipolar depression compared with healthy control individuals: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Psychiatry*, 79(6), 571-581. <https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2022.0645>
- Ortega, M.C., Ortuño, F. & Real de Asúa, D. (2026). Psychosocial stressors prior to Down Syndrome Regression Disorder: findings from two referral clinics. *Frontiers Psychiatry* 17:1799799. doi: 10.3389/fpsy.2026.1799799.
- Pillinger, T., O'Ambrosio, E., McCutcheon, R. & Howes, O.D. (2019). Is psychosis a multisystem disorder? A meta-review of central nervous system, immune, cardiometabolic, and endocrine alterations in first- episode psychosis and perspective on potential models. *Molecular Psychiatry*, 24(6), 776-794. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0058-9>
- Potter, E., Sutton, S., Donaldson, C., Chen, R., Perrin, M., Lewis, K., Sawchenko, P.E. & Vale, V. (1994). Distribution of corticotropin-releasing factor receptor mRNA expression in the rat brain and pituitary. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 91, 8777-8781.
- Rahm, G. & Chinen, J. (2011). Infecciones e inmunodeficiencia en el síndrome de Down. *Revista Síndrome de Down*, 28(3), 70-81.
- Ramba, M. & Bogunovic, D. (2024). The immune system in Down Syndrome: Autoimmunity and severe infections. *Immunological Reviews*, 322, 300-310. doi:10.1111/imr.13296.
- Santoro, J.D., Eduthan, N.P., Khoshnood, M.M., Jafarpour, S., Boyd, N.K., Vogel, N.B., Nguyen L., Kazerooni, L., Britton, L., Lyford, H.R., Galbraith, M.D., Rachubinski, A.L. & Joaquin M. Espinosa, J.M. (2025). Evidence of blood-brain barrier dysfunction and CSF immunoglobulin synthesis in Down Syndrome Regression Disorder. *Annals of Clinical and Translational Neurology*. doi: 10.1002/acn3.52299.
- Sharif, K., Watad, A., Copian, L. & al. (2018). The role of stress in the mosaic of au-

- toimmunity: An overlooked association. *Autoimmunity Reviews*, 17(10), 967-983. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2018.04.005>.
- Sullivan, K.D., Evans, D., Pandey, A., Hraha, T.H., Smith, K.P., Markham, N., Rachubinski, A.L., Wolter-Warmerdam, K. Hickey, F., Espinosa, J.M. & Blumenthal, T. (2017). Trisomy 21 causes changes in the circulating proteome indicative of chronic autoinflammation. *Science Report*, 7, 14818.
- Sideropoulos, V., Palikara, O., Burchell, E., Ashworth, M., & Van Herwegen, J. (2025). Anxiety during transition from primary to secondary schools in neurodivergent children. *J Child Psychology Psychiatry Advances*, 5(2), e12262. <https://doi.org/10.1002/jcv2.12262>.
- Wang, S., Patel, L., Sannar, E.A., Khoshmood, M., Boyd, N.K., Mendez, L., Spinazzi, L.A., Quinn, L.A., Rafii, M.S. & Santoro, J.D. (2023). Adverse childhood experiences and the Development of Down syndrome regression disorder. *American Journal of Medical Genetics, Part A*: 1-14. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.63199>
- Welikovitsh, L.A., Do Carmo, S., Magloczky, Z., Malcolm J.C., Loke, J., Klein, W.L., Freund, T. & Claudio Cuello, A. (2020). Early intraneuronal amyloid triggers neuron-derived inflammatory signaling in APP transgenic rats and human brain. *Proceedings National Academy of Sciences USA*, 117, 6844–54.

Publicaciones de la Fundación Iberoamericana Down21

Colección DOCUMENTOS

- 100 Editoriales en Canal Down21
- Programación educativa para escolares con síndrome de Down. *E. Ruiz*
- Los bebés con síndrome de Down tienen derecho a vivir. *J.-A. Rondal*
- Respirar por la boca: Consecuencias, prevención y tratamiento. *S. Galetti*
- Síndrome de Down. Comunicar la noticia: Primer acto terapéutico. 3ª ed. *J. Flórez*
- Progresando juntos. Nuevos editoriales de www.down21.org (2010-2017). 2ª ed.
- ¿Cómo favorecer la autonomía personal de mi hijo con síndrome de Down? *B. Garvía*
- Regresión de origen desconocido en el síndrome de Down. Una nueva entidad. *J. Flórez, M.C. Ortega*
- Terapia farmacológica: Neurodesarrollo y neurodegeneración en el síndrome de Down. *Fundación Iberoamericana Down21*
- Historia de mi vida. *F. Bulit Goñi*
- Para mejor servir. Editoriales 2018-2025. Revista Virtual Down21. Volumen III

Colección RECURSOS

- Síndrome de Down: lectura y escritura (sólo en versión digital). *M.V. Troncoso, M. del Cerro*
- Síndrome de Down: habilidades tempranas de comunicación. Una guía para padres y profesionales. *L. Kumin*
- Síndrome de Down: Neurobiología, neuropsicología, salud mental. Bases para la intervención en el aprendizaje, la conducta y el bienestar mental. *J. Flórez, B. Garvía, R. Fernández-Olaria*
- Educación postsecundaria en entorno universitario para alumnos con discapacidad intelectual. Experiencias y resultados. *D. Cabezas, J. Flórez (Coord.)*

- Síndrome de Down y Autismo: Cuando dos mundos se encuentran. Una guía para padres y profesionales. *M. Froehle, R. Zaborrek (Coord.)*
- Psicoterapia y Farmacoterapia en la Discapacidad Intelectual. *B. Garvía, J. Flórez*
- Enfermedad de Alzheimer & Síndrome de Down: Guía práctica para cuidadores. *J. Moran y National Down Syndrome Society*
- Síndrome de Down. Mi visión y presencia. *M.V. Troncoso.*
- La esperanza pedagógica vivida por padres de hijos con síndrome de Down. *K. Armijos Yambay*
- La vida adulta en el síndrome de Down. *J. Flórez (Coord.)*
- Bienestar mental en los adultos con síndrome de Down: Una guía para comprender y evaluar sus cualidades y problemas emocionales y conductuales. 2ª Edición. *D. McGuire, B. Chicoine*
- Érase una vez el síndrome de Down. (En coedición con CEPE Editorial) *E. Ruiz*

Cuadernos de Actualidad

1. La investigación en el síndrome de Down: propuestas actuales y recomendaciones. *66 páginas*
2. La medición de los resultados en los estudios de investigación sobre las personas con síndrome de Down. *52 páginas*
3. Enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down: 1. Perspectivas familiares. 2. Causas, algo más que amiloide *67 páginas*
4. El desarrollo de la actividad física en las personas con síndrome de Down. 1. Consecuencias sobre la salud. 2. Obstáculos y factores facilitadores. *60 páginas*
5. El trastorno del espectro autista en el síndrome de Down: 1. Experiencias de los cuidadores. 2. Patología comórbida en niños con síndrome de Down y autismo. *49 páginas*
6. Trastorno de regresión en el síndrome de Down: 1 Actualizaciones y avances terapéuticos. 2. Experiencias negativas en la niñez y desarrollo del "Trastorno de regresión en el síndrome de Down. *56 páginas*
7. La inclusión del alumnado con síndrome de Down en los centros educativos: De las adaptaciones curriculares al Diseño Universal para el Aprendizaje. *78 páginas*

8. Tratamientos psicofarmacológicos en el síndrome de Down y en el trastorno del espectro autista: la actualidad en la investigación y consideraciones de carácter práctico. *48 páginas*
9. Experiencias educativas de los alumnos con síndrome de Down en el Reino Unido. 1. Puntos de vista de los padres 2. Puntos de vista de los educadores sobre sus funciones y responsabilidades y sobre los factores relativos a una inclusión eficaz. *79 páginas.*
10. El sueño en las personas con síndrome de Down. *68 páginas.*
11. La motivación y el esfuerzo en las personas con síndrome de down: de la infancia a la vida adulta. *63 páginas*
12. La atención a la salud física y mental de las personas con síndrome de Down. *91 páginas*
13. La Primera Noticia: Asignatura todavía pendiente. *75 páginas*
14. El cuidado a las personas con discapacidad y evolución humana: Claroscuros. *58 páginas*
15. Actualizaciones médicas en el síndrome de Down. *94 páginas*
16. Intervenciones en la enfermedad de Alzheimer en el síndrome de Down. *96 páginas*

REVISTAS

- Revista Virtual Canal Down21 , mensual
- Síndrome de Down: Vida Adulta, cuatrimestral

PÁGINAS WEB

- www.down21.org
- www.downciclopedia.org
- www.sindromedownvidaadulta.org

LA DISFUNCIÓN IMMUNITARIA EN EL SÍNDROME DE DOWN

1. Consideraciones clínicas en relación con la disregulación inmune y la inmunodeficiencia en el síndrome de Down
2. Cómo trato la disregulación inmune en el síndrome de Down
3. Estrés, neuroinflamación crónica y disfunción inmunitaria en el síndrome de Down

Una de las áreas más problemáticas y complejas en la patología propia del síndrome de Down es el estado del sistema inmunitario, que se extiende desde la simple respuesta inflamatoria a una infección o trauma hasta el desarrollo de una enfermedad autoinmunitaria. El objetivo de este Cuaderno de Actualidad es explicar ampliamente esta específica problemática de la disfunción inmunitaria y de la autoinmunidad.

El primer artículo analiza con detalle el proceso inmunitario en general, para centrarse después en las particularidades propias de este síndrome y sus posibles tratamientos.

El segundo artículo presenta tres casos concretos que ayudan a pormenorizar y concretar la terapéutica en las distintas formas de disfunción inmunitaria.

El tercer artículo destaca el entrecruzamiento entre la realidad inmunitaria establecida en el cerebro del síndrome de Down y la reacción neuroendocrina cerebral que dirige la respuesta a los estímulos externos e internos que constantemente lo activan. Analiza con especial atención al papel importante que los factores estresantes desempeñan como desencadenantes de respuestas conductuales y de determinados procesos neuropatológicos, característicos de la trisomía 21.