



REVISTA MÉDICA INTERNACIONAL SOBRE EL SÍNDROME DE DOWN

www.elsevier.es/sd



ORIGINAL

Síndrome de Down: valoración de la inmunidad

F. Muñoz-López^{a,*} y J. M. Corretger^b

^aExprofesor Asociado de Pediatría y Jefe del Servicio de Inmunología y Alergia Pediátrica, Hospital Clínic-San Joan de Déu, Barcelona, España

^bExjefe de Servicio de Especialidades Pediátricas, Hospital Clínic-Hospital St. Joan de Déu. Pediatra del Centre Mèdic Down de la Fundació Catalana Síndrome de Down, Barcelona, España

Recibido el 20 de julio de 2014; aceptado el 18 de septiembre de 2014

PALABRAS CLAVE

Síndrome de Down;
Infecciones;
Inmunoglobulinas;
Linfocitos T;
Zinc

Resumen

Antecedentes: dada la frecuencia de procesos infecciosos en personas con el síndrome de Down, puede plantearse la necesidad de un estudio inmunitario.

Objetivo: comparar los valores de distintos parámetros de la inmunidad en un amplio grupo de pacientes, para conocer los porcentajes que se separan de los valores normales.

Material y métodos: en un total de 433 casos se valoró la IgG total, la IgA y la IgM y en menos casos también las IgG2 y las IgG4 o las IgG1 y las IgG3, así como los linfocitos T4, T8 y el porcentaje T4/T8. En 85 de ellos se valoró también el nivel sérico de zinc. Los valores de las tres primeras inmunoglobulinas se han comparado con los correspondientes de 211 niños no afectados por el síndrome.

Resultados: los aumentos, disminuciones o valores normales de las IgG, IgA e IgM en comparación con los de individuos no afectados son significativos para IgG ($p < 0,01$), no significativos para IgA ($p \geq 0,05$) y altamente significativos para IgM ($p < 0,001$). En las subclases de IgG predominan los valores normales, con aumentos de IgG1 e IgG3 (30,9% y 29%) superiores a IgG2 e IgG4 (5,4% y 4,1%) y disminución más significativa de IgG2 e IgG4 (29,7% y 44,7%) que para IgG1 e IgG3 (16,6% y 16,2%). Linfocitos: predominio de valores normales, con disminución del 23,3% de T4 y 6,6% de T8 y del 26,6% de T4/T8. En el 89,5% de los casos, los valores de zinc son normales, con un descenso en el 5,8%.

Conclusiones: la frecuencia y/o gravedad de las infecciones obliga a efectuar un estudio de la inmunidad, inicialmente con los parámetros aquí estudiados, que deberán ampliarse cuando los valores se aparten excesivamente de la normalidad.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 5314fml@comb.cat (F. Muñoz-López).

KEY WORDS:

Down's syndrome;
Infections;
Immunoglobulins;
T lymphocytes;
Zinc

Down's syndrome: assessment of the immune system**Abstract**

Background: Given the frequency of infectious processes in individuals with Down's syndrome, the need for an immune study may arise.

Objective: To compare the values of certain immune parameters in a wide group of patients, and to determine the percentages that are outside the normal values.

Material and methods: A total of 433 cases were studied, in which total IgG, IgA and IgM were evaluated, and in fewer cases the IgG2 and IgG4 or IgG1 and IgG3, as well as T4 and T8 lymphocytes and T4/T8 ratio. In 85 of these cases the serum zinc level was also measured. The IgG, IgA and IgM values were compared with those of 211 children unaffected by the syndrome.

Results: The increased, decreased or normal values of IgG, IgA and IgM, in comparison with those with who do not have Down's syndrome, are significant for IgG ($p < 0.01$), non-significant for IgA ($p \geq 0.05$), and highly significant for IgM ($p < 0.001$). In the IgG subclasses, normal values predominated, with increases in IgG1 and IgG3 (30.9% and 29%), higher to IgG2 and IgG4 (5.4% and 4.1%), and a more significant decrease in IgG2 and IgG4 (29.7% and 44.7%) than for IgG1 and IgG3 (16.6% and 16.2%). Lymphocyte values showed more normal values, with 23.3% and 6.6% with a decrease in T4 and T8, respectively, and 26.6% with a decreased T4/T8. The zinc values are normal in 89.5% of the cases, with a decrease in 5.8%.

Conclusions: The frequency and severity of the infections makes it obligatory to carry out an immune study, which must be extended when the values are excessively outside the normal ranges.

Introducción

Entre los diferentes riesgos no infrecuentes de los pacientes con síndrome de Down (SD), las infecciones ocupan un lugar destacado, con predominio de las que asientan en el aparato respiratorio y los oídos. En estos niños se conocen diversas variantes de los distintos elementos que participan en la respuesta inmunitaria, sobre todo de la específica (linfocitos, inmunoglobulinas).

El objetivo de este trabajo es valorar los niveles sanguíneos de las inmunoglobulinas IgG, IgA e IgM, de los linfocitos T4 y T8 (también denominados CD4 y CD8) y de zinc, que se han relacionado con la respuesta inmunitaria, basándose en los valores de estos elementos obtenidos en pacientes estudiados por pediatras de la Fundació Catalana Síndrome de Down (FCSD).

Material y métodos

En 433 pacientes de entre 8 meses y 18 años se ha valorado la IgG total, y en muchos de ellos la IgG2 y la IgG4, y en menos casos también la IgG1 y la IgG3. En 30 casos se valoraron los linfocitos CD4 y CD8 y la proporción entre ellos, y en 85 casos los niveles séricos de zinc; no se incluyó a 7 niños valorados con distinto parámetro.

Los valores de IgG total, IgA e IgM se han comparado con los de otros 211 niños con el mismo rango de edad, no afectados por este proceso, en su mayoría con sospecha o confirmación de patología atópica.

Un estudio efectuado en niños españoles entre 7 meses hasta mayores de 14 años sobre valores normales de las

distintas inmunoglobulinas (IgG total y subclases, IgA e IgM) ha servido para comparar las cifras de estas en los niños del estudio¹.

La prueba de la U de Mann-Whitney se ha empleado para comparar los valores de las IgG, IgA e IgM entre los pacientes con y sin SD.

Para los linfocitos T4 y T8 se han estimado los valores de referencia del estudio en niños europeos de Bunders et al.²

La valoración de los niveles de referencia del zinc sérico estimados en $\mu\text{g}/\text{dl}$ se ha basado en el trabajo de Papadopol³.

Todos los valores de normalidad citados se encuentran refrendados en los laboratorios que efectuaron las distintas valoraciones de los niños del estudio.

Resultados

En la tabla 1 se muestran el número de casos y los porcentajes de aumento, disminución y normalidad de cada una de las tres inmunoglobulinas (IgG total, IgA, IgM) en los pacientes, y la comparación de cada uno de esos apartados con los niños que no padecían el proceso.

Se observa que, en conjunto, la diferencia para la IgG es significativa ($p < 0,01$), no lo es para la IgA ($p \geq 0,05$) y es muy significativa para la IgM ($p < 0,001$) (tabla 2). Aun así, para la IgG se observa un menor porcentaje de casos con aumento de las cifras en los pacientes, al tiempo que hay un mayor número de descensos. Para la IgA no hay diferencias importantes, mientras que sí son acusadas para la IgM, que muestran una notable diferencia del descenso de los valores, con un escaso número de casos en que los valores están aumentados.

Tabla 1 Comparación de las inmunoglobulinas en niños con y sin síndrome de Down

Edad	% casos ↑/↓/ normales		
	IgG total	IgA	IgM
7-12 meses	35/5/60	5/0/95	5/25/70
Sin SD	22/11/66	11/0/88	55/11/33
13-18 meses	18/9/72	11/6/82	3/42/54
Sin SD	25/12/62	25/0/75	50/0/50
19-24 meses	18/9/72	0/0/100	0/54/45
Sin SD	62/0/37	25/0/75	37/0/62
2-3 años	10/21/69	14/19/65	1/52/46
Sin SD	16/16/68	16/8/76	32/8/60
3-4 años	15/6/78	27/23/50	0/15/84
Sin SD	24/4/72	12/28/60	4/0/96
4-6 años	26/10/63	19/4/76	1/54/44
Sin SD	44/12/44	16/4/80	24/8/68
6-8 años	34/8/57	26/14/60	2/31/65
Sin SD	36/4/60	28/0/72	36/4/60
8-10 años	39/2/57	10/0/89	2/68/28
Sin SD	44/4/52	8/4/88	60/4/36
10-12 años	40/12/48	12/16/72	0/64/36
Sin SD	24/12/64	16/16/68	44/8/48
12-14 años	22/22/55	22/11/66	0/89/11
Sin SD	50/6/43	31/6/62	0/12/87
>14 años	22/22/55	22/11/66	0/88/11
Sin SD	70/0/30	55/0/45	30/0/70

SD: síndrome de Down.

En las subclases de IgG se observa una notable disminución del valor normal, en la IgG4 (44,7%) y, en menor proporción, de IgG2 (29,7%), mientras que los aumentos más notables corresponden a la IgG1 (30,9%) y la IgG3 (29%) (tabla 3).

En la tabla 4 se observa que la mayor proporción de ambas subclases de linfocitos, T4 y T8, se encuentra con valores dentro de la normalidad (43,3 y 56,6, respectivamente), mientras que el aumento de los valores es similar (33,3 y 36,6) y el descenso de los T4 es superior (23,3 frente a 66,6). La relación T4/T8 es normal en la mitad de los casos, con similitud de los porcentajes de aumento y disminución.

Los niveles de zinc sérico se mantienen normales en el 89,5% de los casos, aumentado en el 4,7% y disminuido en el 5,8%.

Discusión y comentarios

La IgM es la principal y primera inmunoglobulina de la respuesta inmunitaria frente a los diversos agentes infecciosos, mientras que la IgG es el mayor componente de la respuesta secundaria, y ambas participan en la activación del sistema del complemento, datos que podrían relacionarse con la mayor incidencia de procesos infecciosos en los pacientes en estudio, dados los evidentes descensos de los valores de dichas inmunoglobulinas, especialmente de la IgM. Por el contrario, el aumento de la IgG puede significar una buena respuesta frente a los patógenos. La normalidad de los valores séricos de IgA se explica porque su principal función se desarrolla en los tejidos mucosos (IgA1, IgA2, IgA secretora).

En cuanto a las subclases de IgG, es evidente la disminución de IgG2 e IgG4, cuya presencia más activa es frente a antígenos polisacáridos (p. ej., neumococo y *Haemophilus influenzae*), mientras que las IgG1 y las IgG3 lo son frente a antígenos proteicos (p. ej., difteria, tétanos)^{4,5}. En general, los déficits de estas subclases se han relacionado con la mayor frecuencia de infecciones recurrentes en estos pacientes, aunque son déficits variables que no concuerdan con ninguna de las inmunodeficiencias catalogadas, igual que ocurre con los otros componentes de la inmunidad incluídos en este estudio^{6,7}.

Tabla 2 Diferencia estadística del total de porcentajes entre niños con y sin síndrome de Down

	N.º total de niños IgG			IgA			IgM		
	N.º/% ↑	N.º/% ↓	N.º/% N	N.º/% ↑	N.º/% ↓	N.º/% N	N.º/% ↑	N.º/% ↓	N.º/% N
Con SD 433	102/23,5	55/12,7	276/63,7	76/17,5	47/10,8	310/71,5	8/1,8	199/45,9	226/52,12
Sin SD 211	78/36,9	16/7,5	117/55,4	45/21,3	16/7,5	150/71,0	68/32,2	11/5,2	132/62,5
	Significativa $p < 0,01$			No significativa $p \geq 0,05$			Altamente significativa $p < 0,001$		

Datos para cada una de las inmunoglobulinas: N.º de casos - % ↑ de aumentados - % ↓ de disminuidos - % de casos con valores normales.

Tabla 3 Porcentajes de aumentos/disminuciones/normalidad de subclases de IgG

	% casos ↑/↓/ normales			
	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
7-12 meses	25/12,5/62	0/0/100	42/0/57	0/37,5/62
13-18 meses	33,3/15,7/47	0/44/56	25/0/75	0/83,3/16
19-24 meses	40/0/60	0/42,8/57	25/0/75	0/83,3/16
2-3 años	30/20/50	3/46,8/50	5/60/35	3/34/62
3-4 años	0/0/100	0/11,7/88	28,5/0/71	5,8/29,4/64,7
4-6 años	28,5/28,5/42,8	7,4/22,2/70	31,2/12,5/56	3,8/38,4/57
6-8 años	50/25/25	9/27,2/63	33,3/0/66	9/45,4/45
8-10 años	60/20/20	14,2/21,4/64	83,3/0/16	0/30,7/69,2
10-12 años	0/0/100	0/25/75	0/0/100	0/50/50
Total de inmunoglobulinas valoradas	84	148	86	142
% de ↑/↓/ N	30,9/16,6/52,3	5,4/29,7/64,8	29/16,2/54,6	4,1/44,7/51

Tabla 4 Valoración de los linfocitos T4-T8

Total valorados	T4	T8	T4/T8
N.º de casos/% ↑	10/33,3	11/36,6	7/23,3
N.º de casos/% ↓	7/23,3	2/6,6	8/26,6
N.º de casos/% normal	13/43,3	17/56,6	15/50,0

Los linfocitos T se dividen en dos tipos principales que poseen funciones efectoras diferentes, según la expresión en su superficie de las proteínas CD4 y CD8 (T4 y T8). La producción de anticuerpos es consecuencia de la actividad de estos linfocitos, conocidos respectivamente como cooperadores (*helper*) y supresores o citotóxicos. Los antígenos nocivos (gérmenes diversos) captados por las células dendríticas estimulan bien la producción de anticuerpos (inmunoglobulinas específicas) por los linfocitos B por la acción de los T4, o bien la supresión viral o de células malignas por los T8. Por el mayor requerimiento, la proporción normal entre ambos se estima en 2/1^{4,8}. Por consiguiente, la mayor disminución de T4 en este estudio (23,3% frente a 6,6% de T8) también puede relacionarse con la incidencia de procesos infecciosos en estos pacientes.

Como puede apreciarse, los valores de zinc obtenidos en este estudio se apartan escasamente de la normalidad, a diferencia de los otros elementos, que tienen claramente una destacada importancia en los mecanismos de defensa inmunitaria.

Una consecuencia de estas alteraciones de la inmunidad es la elevada incidencia de procesos infecciosos, entre los

que predominan los que afectan al aparato respiratorio (neumonía, bronquiolitis, crup, síndrome de disnea aguda (conocido por las siglas ARDS: *acute respiratory distress syndrome*), infecciones que pueden dar lugar a septicemia, que aumenta los riesgos de mortalidad. Por otra parte, el virus respiratorio sincitial (VRS) se ha mostrado más agresivo en estos pacientes. En segundo lugar destaca la otitis media y con menor frecuencia las hepatitis A y B, la gingivitis, la conjuntivitis y la cistitis⁹⁻¹¹.

Aunque se cree que diversas anomalías orgánicas, ya sean del oído, de las vías aéreas o el reflujo gastrointestinal, pueden contribuir a la incidencia de infecciones, son las alteraciones de la respuesta inmunitaria la principal causa de las mismas. Todavía no están absolutamente determinados los motivos de esta deficiencia, aunque se estima importante la menor cantidad de linfocitos T producidos por el timo, glándula cuyo tamaño es más reducido en comparación con la población normal. De ahí podría derivar la menor actividad de los T4 y T8 y la consiguiente reducción de las inmunoglobulinas¹²⁻¹⁴.

El zinc es otro elemento implicado en la regulación de los linfocitos T, a través de diversos mecanismos aún no totalmente aclarados, pero, sin duda, su déficit causa un desequilibrio en la relación de los linfocitos Th1/Th2 por la disminución de la actividad hormonal del timo^{11,15,16}. El déficit de zinc está relacionado con la malnutrición, pero conviene tener en cuenta que los niveles séricos descienden ya a partir de los 5 años y que el aporte excesivo puede causar anemia, retardo del crecimiento, déficit de cobre e, incluso, deterioro de la inmunidad¹².

Al deberse este síndrome a una alteración genética, sin duda algunos genes del cromosoma 21 deben tener un papel decisivo en la alteración de la respuesta inmunitaria. Si bien no está aclarado por completo en qué genes puede

Tabla 5 Diez indicios de posible inmunodeficiencia primaria (Jeffrey Modell Foundation)²¹

1. Ocho o más infecciones en un año
2. Dos o más sinusitis diagnosticadas en un año
3. Escasa efectividad de antibióticos administrados en dos meses
4. Dos o más neumonías en un año
5. Déficit en la ganancia de peso o crecimiento
6. Repetidos abscesos cutáneos o en otros órganos
7. Candidiasis persistente
8. Necesidad de administrar antibióticos por vía intravenosa
9. Dos o más infecciones en órganos internos
10. Antecedentes familiares de inmunodeficiencia primaria

asentar esta defecto, en principio se ha valorado la sobreexpresión de dos de ellos, los denominados *SOD1* e *ITGB2* y quizá también el regulador de la calcineurina (*RCSN1*), que es un factor de transcripción que influye en la activación de los linfocitos T, aunque no se descarta que pueda haber otros genes implicados^{11,17}.

En cualquier caso, no hay que sobrevalorar estas alteraciones de la inmunidad, aunque realmente son la base de las infecciones esporádicas, con distinta frecuencia y gravedad, que, como se ha visto, no afectan por igual a todos pacientes, cuyas cifras de normalidad son relativamente aceptables. Por lo tanto, de acuerdo con Gámez-González: “no se considera una inmunodeficiencia primaria, sino más bien una deficiencia sindrómica, por la relevancia del retraso neurológico característico”, pero que también “podría entrar dentro de la clasificación de enfermedad con disfunción tímica”¹⁸. Distinto es lo que sucede con las inmunodeficiencias más importantes, catalogadas como primarias, cuyas bases genéticas asientan en otros cromosomas^{4,19,20}, si bien es posible que algunos pacientes con SD tengan al mismo tiempo ambas anomalías. En esta revisión, solo en tres de los niños se encontraron cifras de inmunoglobulinas compatibles con inmunodeficiencias primarias, lo que se descartó al ampliar el estudio inmunitario. En este sentido, conviene llamar la atención ante esta posibilidad, para lo que son útiles una serie de criterios que sugieren la necesidad de ampliar el estudio de la inmunidad (tabla 5)²¹ que inicialmente debe centrarse en la valoración de diversos elementos de la respuesta inmunitaria (tabla 6)²².

Conclusiones

En los pacientes con SD, la valoración de los distintos elementos que intervienen en la defensa inmunitaria está indicada especialmente cuando los procesos infecciosos son reiterados y graves. Cuando en una primera evaluación los déficits sean importantes, deberá completarse el estudio inmunológico por si existiera una inmunodeficiencia bien catalogada, asociada a las alteraciones de la inmunidad habituales en el SD.

Tabla 6 Estudio inicial de posible inmunodeficiencia primaria

Hemograma completo
 IgG y subclases, IgA, IgM e IgE
 Linfocitos (citometría de flujo): subclases CD4⁺, CD8⁺, CD3⁺, CD2⁺
 Linfocitos B (CD19⁺, CD20⁺)
 Células NK (*natural killer*): CD16⁺, CD56⁺
 Complejo mayor de histocompatibilidad (CMH)
 Isohemaglutininas
 IgG frente a vacunas administradas
 α_1 -antitripsina

Bibliografía

1. Jiménez A, López-Trascasa M, Fontán G. Desarrollo temporal de los niveles de subclases de IgG en población infantil sana: estudio mediante ELISA con anticuerpos monoclonales. *Inmunología*. 1988;7:52-7.
2. Bunders M, Cortina-Borja M, Newell ML; European Collaborative Study. Age-related standards for total lymphocyte, CD4⁺ and CD8⁺ T cells counts in children born in Europe. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:595-600.
3. Papadopol V, Tuchendria E, Palamaru I. Zinc levels, cognitive and personality features in children with different socioeconomic backgrounds. *Europe's J Psychology*. 2010;6:82-101.
4. Bellanti JA. *Immunology IV. Clinical Applications in Health and Disease*. Bethesda: Care Press; 2012.
5. Schroeder HW, Cavacini L. Structure and function of immunoglobulins. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125:S41-52.
6. Al-Herz W, Bousfiha A, Casanova J-L, Chapel H, Conley ME, Cunningham-Rundles C, et al. Primary immunodeficiency diseases: an update on the classification from the International Union of Immunological Societies Expert Committee for Primary Immunodeficiency. *Frontiers in Immunology*. 2011;2:1-26.
7. Blanco Quirós A. Inmunodeficiencias primarias. Cap. 4.3. En: Cruz M, editor. *Tratado de Pediatría*. 10.ª ed. Madrid: Ergon; 2011.
8. Janeway ChA, Travers P, Walport M, Shlomchik MJ. *Immunobiología. El sistema inmunitario en condiciones de salud y enfermedad*. 2.ª ed. Barcelona: Masson; 2003.
9. Rogers PT, Coleman M. Atención médica en el síndrome de Down. Cap. 15. *El sistema inmunológico*. Barcelona: Fundació Catalana Síndrome de Down; 1994.
10. Bloemers BL, Van Furth AM, Weijermann ME, Gemke RJ, Broers CJ, Kimpen JL, et al. High incidence of recurrent wheeze in children with Down syndrome with and without previous respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Pediatr Inf Dis J*. 2010;29:39-42.
11. Garrison M, Jeffries H, Christakis D. Risk of death for children with Down syndrome and sepsis. *J Pediatr*. 2005;147:748-53.
12. Murphy M, Epstein LB. Down syndrome (trisomy 21) thymuses have a decreased proportion of cells expressing high levels of TCR alpha, beta and CD3. A possible mechanism for diminished T cell function in Down syndrome. *Clin Immunol Immunopathol*. 1990;55:453-67.
13. Kusters MAA, Verstegen RHJ, Germen EFA, Vries E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clin Exp Immunol*. 2009;156:189-93.
14. Ram G, Chinen J. Infections and immunodeficiency in Down syndrome. *Clin Exp Immunol*. 2011;164:9-16.

15. Dardenne M. Zinc and immune function. *Eur J Clin Nutr.* 2002;56 Suppl. 3:S20-3.
16. Prasad AS. Zinc: mechanisms of host defense. *J Nutr.* 2007;137:1345-9.
17. Chong Li, Lei Jinm Yun Bai, Quimin Chen, Lijun Fu, Minjun Yang, et al. Genome-wide expression analysis in Down syndrome: insight into immunodeficiency. *Plos One.* 2011;7/11:e49130.
18. Gámez-González LB, Yamazaki-Nakashimada MA. El síndrome de Down ¿es una inmunodeficiencia? *Rev Alergia México.* 2012;59:93-6.
19. MacGinnitie A, Aloï F, Mishra S. Clinical characteristics of pediatric patients evaluated for primary immunodeficiency. *Pediatr Allergy Immunol.* 2011;22:671-75.
20. Oliveira JB, Fleisher TA. Laboratory evaluation of primary immunodeficiencies. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125:S297-305.
21. Waltemburg R, Kobrynski L, Reyes M, Bowen S, Khoury MJ. Primary immunodeficiency diseases: practice among primary care providers and awareness among the general public, United States, 2008. *Genet Med.* 2010;12:792-800.
22. Ochs HD, Smith CIE, Puck JM. Primary immunodeficiency diseases. Oxford: Oxford University Press; 2007.