

Principales características fenotípicas crónico degenerativas asociadas al síndrome de Down: Una revisión narrativa

Predominant chronic degenerative phenotypic features associated with Down syndrome: A narrative review

Kenia Esparza-Ocampo¹, Yuridia Chaidez-Fernández¹, Dalia Magaña-Ordorica¹, Carla Angulo-Rojo², Alma Quadrón-Llanos², Francisco Castro-Apodaca³, Javier Magaña-Gómez^{1*}

1. Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía, Universidad Autónoma de Sinaloa.
2. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Sinaloa, Facultad de Ciencias de la Nutrición y Gastronomía.
3. Médico Residente del servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital de la Mujer Culiacán.

*Autor de correspondencia: Dr. Javier Magaña-Gómez

Laboratorio de Investigación 1. Av. Cedros y Calle Sauces SN. Fracc. Los Fresnos.
C.P. 80019, Culiacán Rosales, Sinaloa, México. jmagana@uas.edu.mx

DOI <http://dx.doi.org/10.28960/revmeduas.2007-8013.v12.se.002>

Recibido 22 de junio 2022, aceptado 07 de julio 2022

Resumen

El síndrome de Down (SD) es la cromosomopatía más común, con una prevalencia de 3.7 y 2.9 por 10,000 nacimientos en México y Sinaloa, respectivamente. Aunque la esperanza de vida ha ido en aumento en esta población, pasando de 8 años hace 5 décadas a 60 años en la actualidad, también conlleva la aparición de condiciones crónicas y degenerativas propias del envejecimiento y aparentemente de mayor riesgo en esta población. Condiciones como discapacidad intelectual, trastornos oftálmicos, malformaciones cardíacas congénitas, trastornos gastrointestinales, alteraciones metabólicas como sobrepeso, obesidad y diabetes, alzheimer, leucemia, enfermedad tiroidea, isquémica y cerebrovascular son causas frecuentes de morbilidad y mortalidad. Por ello, el conocimiento sobre los aspectos clínicos de estos pacientes contribuirá a mejorar los programas de prevención e intervención, disminuir las complicaciones y mejorar la atención y calidad de vida de esta población.

Palabras clave: Síndrome de Down, enfermedades crónicas no transmisibles, prevención y control, calidad de vida.

Abstract

Down syndrome (DS) is the most common chromosomalopathy, with a prevalence of 3.7 and 2.9 per 10,000 births in Mexico and Sinaloa, respectively. Although life expectancy has been increasing in this population, from 8 years five decades ago to 60 years today, it also leads to the appearance of chronic and degenerative conditions typical of aging, and apparently of greater risk in this population. Conditions such as intellectual disability, ophthalmic disorders, congenital cardiac malformations, gastrointestinal disorders, metabolic disorders such as overweight, obesity and diabetes, Alzheimer's disease, leukemia, thyroid disease, ischemic and cerebrovascular disease are frequent causes of morbidity and mortality. Therefore, knowledge of the clinical aspects of these patients will help to improve prevention and intervention programs, reduce complications and improve the care and quality of life of this population.

Key words: Down syndrome, noncommunicable diseases, prevention and control, quality of life.

Introducción

El síndrome de Down (SD) es la anomalía congénita más frecuente en el mundo. Las diferentes condiciones de salud que se presentan en el SD, pueden causar commoción en los familiares y personas cercanas al portador del síndrome, sobre todo en etapas tempranas de su vida. Además, se ha visto que el personal de salud

no suele tener la formación profesional necesaria para orientar de manera adecuada al paciente y los involucrados en su cuidado. El conocimiento sobre los aspectos clínicos de estos pacientes contribuye a mejorar los programas de prevención e intervención, además de un diagnóstico temprano. Por ello, es importante conocer el espectro fenotípico de las persona

con SD y sus causas, a fin de disminuir las complicaciones y mejorar la atención y calidad de vida de esta población¹.

Epidemiología del síndrome de Down

Hoy en día las técnicas utilizadas para detectar el SD se han vuelto más precisas. Esto mejora la información sobre su prevalencia, lo que podría ser de gran ayuda para la planeación de acciones encaminadas al bienestar médico y social de quienes lo presentan. Sin embargo, pocos países han establecido los sistemas adecuados². De acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS), la incidencia estimada del SD en el mundo, se sitúa entre 1 de cada 1,000 a 1,100 recién nacidos. Otras cifras estiman una tasa de 6.1 a 13.1 por 10,000 nacimientos^{2,3}. Algunos países utilizan bases poblacionales nacionales para determinar la prevalencia, tales como Canadá con una tasa de SD de 14.41 por 10,000 nacimientos; República Checa, con una tasa de 21.03; Finlandia, una tasa de 29.94; Hungría, con una tasa de 17.40; y Suecia, una tasa de 28.91. En los Estados Unidos se estimó una prevalencia de nacimientos de SD de 12.6 por 10,000⁴.

Debido al alto número de nacimientos de niños con esta condición en los años 1950 a 1960, en la mayoría de los grupos étnicos se observó un pico en la prevalencia, en personas de aproximadamente 45 años de edad, aunque esto también puede deberse al incremento en la super-

vivencia de las personas con SD. Es decir, anteriormente solo el 27% de estas personas rebasaban los 20 años de edad y solo el 4%, los 40 años de edad, comparado con los porcentajes obtenidos en el 2010, en donde 57 y 28% respectivamente, rebasaban estas edades². Para la estimación de estas cifras se deben tomar en cuenta las variables socioculturales de cada lugar, ya que, aunque se haya estimado una prevalencia mundial, los números varían por país. Por ejemplo, en Irlanda o los Emiratos Árabes Unidos, la prevalencia es mayor, de 17 y 31 por 10,000 nacimientos vivos, debido a que el aborto es ilegal, caso contrario a Francia donde la prevalencia es de 7.5 por 10,000 nacimiento vivos, lo cual podría ser consecuencia de la alta tasa de abortos provocados de fetos con SD⁵.

En diferentes estudios se ha observado que entre más avanzada es la edad de la madre, hay un mayor número de casos con SD³. La mayoría de las madres al tener un hijo con este desorden cromosómico, tenían una edad ≥ 36 años al momento del nacimiento de su hijo y se considera que una edad materna mayor a 35 años de edad, es uno de los principales factores de riesgo asociados con anomalías cromosómicas^{5,6}.

Además de la edad de la madre, la mortalidad neonatal también puede influir en la prevalencia de esta condición. En los primeros 27 días de vida el 0.36% de los neonatos sin SD muere,

comparado con el 1.65% al presentar SD. Avanzado al primer año de vida la mortalidad en SD ha sido del 4% frente al 0.48% de la población general. Los casos de muerte pueden deberse a distintos factores como el bajo peso, asfixia y prematuridad e incluso a infecciones respiratorias. Aunque se ha mejorado el pronóstico notablemente, se considera que existe una alta mortalidad y morbilidad en esta población en comparación con la población general⁷⁻¹⁰.

De acuerdo a la Secretaría de Salud, se estima que en México un caso por cada 650 recién nacidos presenta SD. No obstante los registros utilizados para estas estimaciones no son de cobertura nacional sino de muestras hospitalarias aisladas, propias de cada estudio. Del 2008 al 2011, se integró una base de datos nacional, principalmente para detectar malformaciones congénitas, observándose que de 8,250,375 nacimientos ocurridos en este periodo, 99.2% fueron nacidos vivos y 0.8% defunciones fetales. Los casos que presentaron malformaciones congénitas fueron 62,871, de los cuales 3,076 se diagnosticaron con SD, es decir el 4.9%, donde 1,451 eran del sexo masculino (47.2%) y 1,619 del sexo femenino (52.6%), y del 0.2% no se registró el sexo. Del total de casos diagnosticados con SD, el 96.6% fueron nacidos vivos. Finalmente, la prevalencia nacional del SD resultó en 3.73 por cada 10,000 nacimientos.

La prevalencia de SD por entidad federativa muestra un rango de variación muy amplio,

desde 1.6 hasta 9.2 por cada 10,000 nacimientos. Dicha variación puede deberse a sesgos en el diagnóstico, registro o aplicación de los programas implementados, aunque las tasas más elevadas se han encontrado en el centro del país. Particularmente, en Sinaloa, se ha estimado la presencia de 60 casos de SD por cada 205,983 nacimientos, lo que resulta en un prevalencia de 2.9 por cada 10,000 nacimientos o 1 de cada 3,432 nacimientos⁴.

Mecanismos genéticos del síndrome de Down

Las anomalías congénitas también llamadas defectos de nacimiento, trastornos congénitos o malformaciones congénitas, se encuentran dentro de las primeras causas de mortalidad en niños menores de un año y de distintas enfermedades crónicas y discapacidades. Son alteraciones estructurales o funcionales y en algunos casos se pueden detectar durante el embarazo, en el parto o en un momento posterior de la vida. Dentro de dichas anomalías congénitas se encuentra el SD, el cual provoca el 5% de los abortos espontáneos. El SD debe su nombre a John Langdon Haydon Down, quien en 1866 fue el primero en describirlo. Es la cromosomopatía más común, consistente en la presencia de un cromosoma 21 extra, ya sea completo o una parte del mismo, y también causante de discapacidad intelectual¹¹⁻¹³.

El SD es un buen ejemplo para explicar el fenotipo humano modelo de todos los desequilibrios

que impliquen una ganancia genómica, incluyendo las micro duplicaciones ¹¹. Cada célula del ser humano cuenta con 23 pares de cromosomas en su núcleo y esta información genética se hereda a los descendientes. Cada progenitor aporta la mitad, es decir un cromosoma a cada par, 22 de éstos son autosomas y el último corresponde a los cromosomas sexuales (X o Y). Estos cromosomas se describen y nombran según su tamaño, del 1 al 22, siendo el par 1 el mayor. En el orden de los últimos cromosomas ocurrió un error ya que el par 21 es el menor y debió ocupar el lugar 22. Sin embargo se mantuvo esta nomenclatura por razones prácticas, manteniendo el cromosoma causante del SD como el par 21, a pesar de ser el de menor tamaño de todos los cromosomas. Décadas después de que se reportó que la anomalía genómica causante del SD era una trisomía del cromosoma 21, denominado HSA21, se observó que contiene aproximadamente el 1% de la información genética de un individuo en alrededor de 420 genes, aunque existen datos de solo pocos de éstos. Su densidad es de aproximadamente 15 genes por megabase (Mb) y en su terminal distal se encuentra una zona denominada región crítica del SD ^{11, 12, 14, 15}.

HSA21 es uno de los cromosomas más ricos en genes codificantes de ARN no codificante (lncRNA), y por el contrario, uno de los más pobres en genes codificadores de microARN (miARN), elementos nucleares largos intercalados

(LINEs), elementos nucleares cortos intercalados (SINEs) y RNAs no codificante, por megabase (Mb). Éstos son importantes en la regulación transcripcional en células madre, lo que sugiere que es uno de los cromosomas más pobres de manera funcional, entre los elementos del ADN por Mb. Esta es una de las razones por la cual la trisomía 21 es posible en un periodo post-natal y por ende una de las más frecuentes, ya que muchos fetos con otras trisomías podrían no llegar a lograrse ¹¹.

Etiología

Se han identificado tres mecanismos genéticos, directamente relacionados con el espectro fenotípico observable en SD, que son la trisomía 21 (T21), traslocación y mosaicismo. La trisomía libre explica aproximadamente el 95% de los casos debido a un error durante la división meiótica. En condiciones normales el par de cromosomas se separa y cada progenitor transmite solo uno de los cromosomas de cada par. Sin embargo, al no haber una disyunción correcta del material genético, resultan dos células hijas anormales, una de ellas portando 24 cromosomas y la otra 22, en lugar de 23 como ocurriría normalmente. Si la célula fecundada por un gameto haploide es la que cuenta con 24 cromosomas, el individuo tendría 47 cromosomas, por ende una trisomía. Pero si la célula fecundada es la célula de 22 cromosomas el resultado sería un individuo con 45 cromosomas,

es decir una monosomía. La nomenclatura científica de esta trisomía 21 es 47, XX, +21 o 47, XY, +21; dependiendo de si se habla de una mujer o un hombre, respectivamente¹⁶⁻¹⁸.

La mayoría de los defectos de no disyunción se presentan en la meiosis I (MI) y alrededor del 20% durante la meiosis II (MII). Además, las trisomías provenientes del padre son aún menos frecuentes, ocurriendo solo en un 3% en la MI y un 5% en la MII. El 4% de todas las T21 presentan una alteración en una etapa postcigótico. El hecho de que la mayor parte de los casos de trisomía se deba a una no disyunción ocurrida en la meiosis I materna, se relaciona con los datos que han asociado la edad de la madre con el nacimiento del niño con SD, en donde se observa una incidencia mayor en madres de una edad mayor, a pesar de que esta alteración genética puede ocurrir por distintos mecanismos y factores como la exposición ambiental y el envejecimiento celular¹⁸.

La translocación es la segunda causa más común del SD, después de la trisomía libre, con una frecuencia del 3% de los casos. En una translocación el cromosoma se ve afectado con una rotura en su estructura, lo cual deja libre un cromosoma extra o un fragmento, que se adhiere a otro cromosoma. Frecuentemente, este material genético extra se adhiere al cromosoma del par 14, razón por la cual el recuento genético da como resultado 46 cromosomas, sin mostrar el material genético extra. Por ello,

es importante estudiar a los progenitores genéticamente para saber si uno de ellos era portador de esta translocación o si dicha translocación se presentó hasta el paciente con síndrome¹⁹.

El mosaicismo es la forma menos frecuente de este síndrome con el 2% de los casos, debido a que se produce después de la concepción. Ocurre debido a una no disyunción en la mitosis, en las primeras divisiones celulares de la célula embrionaria, razón por la cual la alteración no está presente en todas las células del individuo, solo en las que sean derivadas de la primera célula mutada, lo que resulta en dos tipos de poblaciones celulares distintas en los cromosomas. Una de estas poblaciones tendría una alteración en el número de cromosomas y la otra un número normal. De acuerdo con el número de células anómalas que se presenten, son las características que se observan. La persona con un SD de este tipo, tendrán entonces tanto células mutadas como normales y el número de células afectadas pueden ser pocas o casi todas, dependiendo del momento en el que se haya producido la alteración y su segregación¹².

Espectro fenotípico del síndrome de Down

El material genético extra que aporta la presencia de esta trisomía, por medio de cualquiera de sus mecanismos, es el causante de las características fenotípicas propias del síndrome y también de las diferencias entre los individuos que

lo padecen, debido a la manera en que se expresan genéticamente estas alteraciones²⁰. Un HSA21 extra no interfiere en el mecanismo mitótico, por lo que las células somáticas con T21 podrían ser continuamente producidas. Comparado con el resto del genoma, el HSA21 es rico en codificar proteínas que se encuentran en estructuras del citoesqueleto. Las células con estas estructuras alteradas se involucran en desórdenes neurológicos, particularmente el Alzheimer, además 23 de las proteínas codificadas por HSA21 se involucran en la transducción de señales y 31 proteínas son factores de transcripción que influyen en la expresión de otros genes. Esta sobreexpresión génica, sobre todo en genes codificantes de proteínas, hace probable que se alteren funciones celulares y procesos de desarrollo. Los diferentes fenotipos del SD, podrían deberse a que HSA21 codifica muchos tipos de RNAs no codificantes, que se encuentran sobreexpresados, además de la fracción funcional de este cromosoma, la cual también influye en la variabilidad del fenotipo. Por otra parte, algunas variaciones de nucleótidos únicos (SNVs) alteran los codones de una parte funcional importante de ciertas proteínas u ocurren en sitios de unión por lo que alteran la expresión de genes. Todo esto contribuye a la variabilidad del fenotipo de la T21¹¹.

Las personas con SD suelen tener un carácter alegre, obediente, no violento y apariencia característica²⁰. El retraso de crecimiento corporal es bastante notorio, debido a esto se presenta

de manera habitual una baja estatura en la etapa adulta. En el área de cabeza y cuello se observa una microcefalia leve con braquicefalia y un occipital aplanado por detrás, ademas de cabellos lisos y finos y un cuello corto. Tienen características faciales prominentes, generalmente la lengua sobresale de la boca, que a su vez es de tamaño pequeño, por lo que tienden a tener la boca entreabierta, nariz también pequeña y chata con la raíz nasal aplanada, orejas pequeñas con helix muy plegado y con ausencia del lóbulo la mayoría de las veces y ojos "almendrados" de color claro en muchos casos, en los que suele observarse una pigmentación moteada (manchas de Brushfield). Además, pueden notarse pliegues de epicanto en la esquina interna del ojo y manchas blanquecinas colocadas de forma concéntrica en el iris del ojo.

Las manos son pequeñas, anchas con metacarpianos y falanges cortos (braquidactilia) y cincodactilia y la palma de la mano se encuentra con un único pliegue transversal. En el pie se puede observar una hendidura en el primer y segundo dedo, ademas de un aumento en la distancia entre ellos, con apariencia de sandalia. Durante el periodo fetal y neonatal, se encuentra un exceso de piel en la región cervical. También existe livedo reticularis (cutis marmorata), especialmente en las extremidades inferiores. Con el paso del tiempo la piel se torna seca e hiperqueratósica. En el área genital, en los hombres frecuentemente el tamaño del pene es pequeño, y

con un volumen testicular menor al que se observaría normalmente en personas sin SD de la misma edad, también es frecuente la criotorquidia.

Además de las características físicas que distinguen a este padecimiento, las personas con SD son más propensas a malformaciones cardíacas congénitas y del tracto gastrointestinal, como esofágica y atresia duodenal y sufren de acortamiento de los huesos largos. Suelen tener un sistema inmunológico insuficiente para resolver infecciones, padecen de trastornos oftalmológicos, pérdidas auditivas, disfunción tiroidea con un envejecimiento prematuro y una esperanza de vida de 50 años aproximadamente²¹. En edades avanzadas, después de los 30 años, con frecuencia pueden llegar a desarrollar daños neurológicos como la enfermedad de Alzheimer⁷.

Condiciones crónicas asociadas al síndrome de Down.

La trisomía 21 se expresa de diferente manera en cada persona, ya que la herencia y ambiente al que están expuestos pueden ser diferentes a pesar de tener en común el material genético triplicado del brazo largo del cromosoma 21. Debido a este aumento en la síntesis de proteínas, también se incrementa la posibilidad de padecer ciertas patologías, sobre todo en el corazón, sistema digestivo y sistema endocrino²².

Algunos genes que podrían influir en la presencia de las distintas patologías que se relacionan con el SD se presentan en el Cuadro 1.

Discapacidad intelectual. El hecho de que exista una cantidad mayor de material genético comparada con personas sin SD da como resultado un desequilibrio en la regulación y coordinación del funcionamiento normal de los genes. Esto puede asociarse con un desarrollo alterado del cerebro por una desregulación en los patrones funcionales de las neuronas y sus procesos de señalización, lo que por ende afecta la transmisión interneuronal y da como resultado una discapacidad intelectual. La discapacidad intelectual siempre está presente en las personas con SD, aunque se encuentra de ligera a severa¹⁸. Se presenta un coeficiente intelectual bajo importante y problemas significativos de desadaptación social y con la vida diaria^{23, 24}.

El tratamiento y rehabilitación de la discapacidad intelectual presente en el SD ha tenido avances significativos, sin embargo continúa siendo un problema importante en la salud de estos pacientes. Se ha estudiado la caracterización cognoscitiva de las dificultades comunes como la debilidad de las capacidades viso-espacias verbales, incluyendo el lenguaje receptivo y expresivo, en el vocabulario existen problemas con la gramática y la fonología, además de la memoria visual a corto plazo, que suele

ser superior a la verbal, pero aun así con dificultades para interpretar expresiones faciales y emociones. Los significados verbales les dan a estas personas la posibilidad de comprender el mundo en conceptos abstractos que desarrollan gradualmente a lo largo de su vida. Para que el desarrollo psicológico e intelectual sea exitoso se deben tomar en cuenta dos factores, la sociedad que lo rodea y el tener un sistema nervioso sano. Dichos factores permiten que inicie un proceso de desarrollo adecuado²⁴.

Enfermedad cardiaca congénita. La enfermedad cardiaca congénita está presente en el 40 a 50 % de los individuos con SD, pero su grado varía en cada caso^{18, 20}. Es una de las principales causas de morbilidad, especialmente en los primeros dos años de vida, lo que demanda una intervención temprana, con el objetivo de optimizar su función cardiaca. Entre las malformaciones cardíacas, la anomalía más común es el canal atrio-ventricular completo junto al defecto total del septum atrio-ventricular, el cual se considera exclusivo del SD, representando el 80% de los casos. Otras anomalías que podrían presentarse son la comunicación interauricular, comunicación interventricular, persistencia del conducto arterioso y tetralogía de Fallot. Clínicamente en estas anomalías se pueden observar signos y síntomas que se encuentran ausentes en los primeros días de vida, por lo que su diagnóstico puede ser tardío, debido a esto se incrementa la posibilidad de desarrollar insuficiencia cardíaca, neumonía, arritmias

o hipertensión pulmonar. El tratamiento que se suscribe al paciente, puede variar desde una resolución espontánea junto a medicación hasta una cirugía^{10, 25, 26}.

Anormalidades en el tracto gastrointestinal.

Las personas con SD con frecuencia presentan anormalidades a nivel intestinal como atresia duodenal, fistula tráqueo esofágica, estenosis pilórica, páncreas anular, enfermedad de Hirschsprung y atresia rectal, esta última con una incidencia del 0.36-2.7%^{27, 28}. Además, se encuentran entre las causas más comunes de cirugías pediátricas. También se presentan defectos en la cavidad oral como erupciones dentales retardadas o atípicas, ausencia congénita de piezas dentales o mal oclusión, con tendencia a presentar caries dental y enfermedad periodontal²⁹. Comúnmente se muestran dificultades de alimentación en los niños con SD, al momento de masticar y tragarse bolos de comida, por lo que se presenta una nutrición y una ingestión calórica inapropiada. Aunado a esto, la presencia de diferentes defectos en el cuerpo provoca que estos niños tengan un bajo nivel de actividad física, lo que a su vez reduce el gasto calórico³⁰.

Los niños con esta condición prefieren el consumo de alimentos que contengan mayor cantidad de carbohidratos simples y aquellos que les parezcan fáciles de masticar y tragar. Por ello, las frutas y verduras son alimentos escasos en

su dieta. Estos defectos en el tracto gastrointestinal y su lento desarrollo, son la causa principal de la deficiencia de nutrientes, ya que la comida sólida no es ingerida sino hasta una edad más avanzada. Las deficiencias nutrimentales que sufren dan paso a una constipación y una peristalsis intestinal lenta²⁷.

Alteraciones metabólicas. En las personas con SD el envejecimiento suele iniciar en etapas más tempranas que la población en general. Dicho proceso se caracteriza por una disminución en la capacidad de reparación que tiene el ADN, aumento en la edad biológica y mortalidad temprana. Se ha estimado que el envejecimiento inicia alrededor de los 40 años, aunado a la presencia de problemas de salud, deterioro funcional y cognitivo^{31, 32}. El aumento en la comorbilidad de las personas con SD a raíz de una mayor edad, se debe principalmente a procesos como la neurodegeneración o inmunodeficiencia, relacionados a un daño oxidativo elevado. La distintas comorbilidades que podrían presentarse limitan sus capacidades e incluso amenazan su vida. Las alteraciones metabólicas que habitualmente se observan en personas con SD, son una tasa metabólica en reposo reducida, lo que los hace más susceptibles a desarrollar desórdenes metabólicos como sobrepeso, obesidad y diabetes³³. También son frecuentes los desórdenes relacionados al sistema inmune como la enfermedad celiaca y los desórdenes en la tiroides como hipo e hipertiroidismo y tiroiditis autoinmune³⁴⁻³⁶.

Obesidad. La presencia de una trisomía 21 habitualmente se ha caracterizado por una mayor frecuencia de obesidad. La obesidad en una enfermedad endocrino metabólica, en la que ocurre una acumulación de grasa excesiva en el tejido adiposo. Influye en la aparición de enfermedades cardiovasculares, cáncer, trastornos ortopédicos y aumento del riesgo de someterse a cirugía por algún padecimiento. Diversos estudios han encontrado que en las personas con SD existe una mayor prevalencia de obesidad en comparación con la población en general y como consecuencia una mayor probabilidad de padecer enfermedades no transmisibles^{37, 38}.

En México se ha estimado una prevalencia de sobrepeso y obesidad en población eugénica de 6 a 12 años, de 34.4%. Se ha estimado que más del 30% de los niños con SD tiene obesidad, es decir se encuentra en un percentil ≥ 95 de índice de masa corporal para la edad³⁹. Sin embargo, debido a los distintos patrones antropométricos que se utilizan para el diagnóstico nutricional, tales como tablas o curvas de crecimiento específicas para cada población, se desconoce la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños con SD. De hecho, la publicación de tablas de crecimiento para población mexicana con SD es muy reciente⁴⁰.

Diabetes mellitus. Además de la obesidad, las complicaciones de salud asociadas con un exceso de adiposidad como la diabetes mellitus

tipo 2 y la enfermedad cardiovascular se han vuelto más significativas y frecuentes. La diabetes mellitus también es un riesgo para niños con SD al compararlo con el que tienen los niños sin la condición⁴¹. Se presenta en el 22% de los niños con SD menores de 2 años, mientras que en esta misma edad para la población general la incidencia es de 7%, datos que podrían relacionarse a un grave fenómeno inmunitario. En el caso de la diabetes tipo 2, suele presentarse hasta que pasa la pubertad, lo que podría relacionarse con que esta es la etapa donde el sobrepeso y la obesidad usualmente se desarrollan.

Enfermedad de Alzheimer. En las personas con SD se pueden observar cambios neuropatológicos que se asemejan a la enfermedad de Alzheimer, como lesiones neurofibrilares y placas neuríticas, presentes en todos los que sobreviven a una edad mayor a 30 años^{7, 42, 43}. Más del 70% de las personas con SD que llegan a la edad de 55-60, muestran signos de demencia temprana. Estos signos consisten en pérdida de memoria a corto plazo, de la habilidad de aprendizaje y de fluidez en el lenguaje. Con el avance de la enfermedad se pueden observar también desórdenes de memoria a largo plazo y semántica^{34, 44}. Se considera que el gen APP es uno de los principales causantes del Alzheimer, ya que codifica la proteína precursora beta

amiloide e incrementa la producción y almacenamiento de placas de amiloides en el cerebro responsables de las características de envejecimiento prematuro. También existen factores nutricionales que podrían influir en ello, como una dieta rica en grasa o hipercolesterolemia aunada a deficiencias en vitaminas y minerales. La actividad física también repercute en la presencia de esta enfermedad, ya que generalmente existe un rechazo a las actividades físicas y ejercicios diseñados para un desarrollo mental normal^{30, 45, 46}.

Leucemias. Se ha considerado que la leucemia tiene mayor incidencia en niños con el SD, con una prevalencia entre 15 y 30% mayor en comparación con la población en general⁴⁷⁻⁴⁹. A pesar de que anteriormente se consideraba a los tipos de leucemia en SD, similares a los del resto de los niños, recientemente se ha encontrado un predominio de leucemia megacariocítica (LMKA) de hasta el 50% de los casos de leucemia, con una incidencia de hasta 500 veces mayor que en niños sin síndrome. La leucemia megacarocítica se considera incluso exclusiva de neonatos con SD. Se presenta solo como un síndrome leucémico clínico y celular, que disminuye habitualmente durante los primeros 3 meses de vida, de cualquier manera en los primeros 4 años de vida se sufre un riesgo de alrededor del 20% de desarrollar LMKA. Los pronósticos desfavorables continúan siendo

mayores con la presencia del síndrome. Esto podría deberse a que estos individuos podrían tener una respuesta tóxica mayor a las quimioterapias. En el caso de la leucemia mieloide aguda (LMA), suele desarrollarse en etapas tempranas, usualmente con un síndrome mielodisplásico previo. Su incidencia se encuentra aumentada de un 10-20% en comparación a individuos sin SD, aun cuando la distribución de edad y sexo es similar en ambos grupos⁵⁰.

Alteraciones endocrinológicas y auto inmunitarias. Los niños con SD habitualmente sufren alteraciones en la función tiroidea, como hipotiroidismo en la mayoría de los casos, el cual tiene base autoinmune, lo que se conoce como tiroiditis autoinmune³⁶. Por otro lado, se encuentra el hipertiroidismo, que a pesar de no ser tan frecuente, su prevalencia sigue siendo mayor en estos niños al compararla con la población en general, con una etiología autoinmune en la mayoría de los casos^{51, 52}.

Alteraciones del perfil lipídico. El incremento de la esperanza de vida en personas con SD ha influido en el aumento de la aparición de enfermedades y ha brindado la posibilidad de llevar a cabo mayor número de estudios de riesgo de enfermedad cardiovascular⁵³. La ateroesclerosis es el principio fisiopatológico de la enfermedad cardiovascular, causa frecuente de morbilidad y mortalidad^{38, 54}. La prevalencia de enfermedades cardiovasculares puede aumentar debido a otros factores de riesgo relacionados con

la edad como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad y un estilo de vida sedentario. Se ha sugerido que las personas con SD podrían tener un riesgo mayor de mortalidad debido a enfermedad isquémica y cerebrovascular, al compararlos con la población general^{37, 53, 55}.

La manifestación clínica de los factores bioquímicos que normalmente se consideran de riesgo, es baja en personas con este síndrome⁵⁴. Los estudios de anomalías lipídicas, niveles de leptina y resistencia a la insulina, han tenido resultados muy variables. Se ha observado a grupos de niños con SD que tienen niveles de leptina elevados para el porcentaje de grasa corporal al compararlos con sus hermanos sin el síndrome. Por otro lado, niños con SD han presentado un perfil de lípidos menos favorables, es decir más aterogénicos, en donde se observa un alto nivel de triglicéridos y un bajo nivel de colesterol HDL, al compararlos con sus hermanos, independientemente del incremento del riesgo de enfermedad isquémica cardiaca que pudiera causar el peso⁵³. Se presentan valores normales de VLDL y al mismo tiempo valores aumentados de LDL⁵⁵⁻⁵⁸. A pesar de que en la población general esta alteración se considera uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de ateroesclerosis, y por ende el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, en personas con SD un nivel de HDL bajo no ha mostrado causar un aumento de la mortalidad por enfermedades cardiovasculares⁵⁵.

No está claro si las personas con SD se caracterizan por tener un perfil lipídico aterogénico antes del desarrollo de obesidad y diabetes. Anteriormente, se consideraba que esta población tenía un riesgo mayor de presentar trastornos cuantitativos de las lipoproteínas pero sin mostrarse mortalidad por cardiopatía coronaria ya que dichos pacientes fallecían antes de que la enfermedad se expresara^{54, 59}. Se ha reportado una baja incidencia de lesiones ateroescleróticas en personas con SD a pesar de la presencia de alteraciones en el perfil lipídico, lo que indica bajo riesgo para eventos coronarios y también se ha observado un riesgo 4 veces mayor de muerte por cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular en la etapa adulta y podría deberse al rol de la peroxidación lipídica y su papel en el proceso de aterogénesis^{53, 55, 60}.

Sin embargo, otros estudios no apoyan la descripción del SD como un modelo libre de ateroma, ya que han encontrado un nivel ligeramente mayor de atherosclerosis en arterias coronarias y aortas de personas con SD, al ser comparados con personas de distintas discapacidades intelectuales como parálisis cerebral^{55,}

⁶¹

Entre los criterios de manejo para el riesgo cardiovascular grave en pacientes pediátricos no se ha incluido al SD. Se han encontrado datos sobre la relación del perfil lipídico y la morbilidad y mortalidad por enfermedad cardiovascular, por lo que es recomendable que los niños con SD también sean clasificados como un grupo de

alto riesgo para dislipidemia y enfermedad cardíaca isquémica^{55, 56}. Sin embargo, se cuenta con muy poca información sobre la prevalencia y la influencia de los factores de riesgo cardiométrico en población pediátrica⁵³. Una evaluación rutinaria y un tratamiento similar al de niños con otras condiciones consideradas como riesgo, sería adecuada, incluyendo el tratamiento farmacológico necesario junto a cambios en el estilo de vida^{55, 56}.

En el caso de las personas con SD, la actividad de la superóxido dismutasa y glutación peroxidasa en su organismo están incrementadas, ya que el gen de dicha enzima se localiza en el cromosoma 21. Hay ausencia de información para las variaciones de los parámetros lipídicos de importancia para las personas con SD. Se ha sugerido que la subfracción protectora del colesterol HDL predomina en estas personas a pesar de que sus niveles estén disminuidos y ésta podría ser la causa de que se considerara común la ausencia de desarrollo de atherosclerosis con la presencia de esta alteración cromosómica⁵⁴.

Lo anterior muestra que las personas con SD, no manifiestan dislipidemias de la misma manera que la población general. Estudios realizados en niños y adultos con SD, en los que se evalúan las concentraciones séricas de triglicéridos y colesterol, han obtenido resultados contradictorios. Por ejemplo, que el colesterol HDL

era significativamente menor en personas menores a 20 años con SD en comparación con las personas sin la condición, aunque sin variaciones en el colesterol y triglicéridos⁵⁹. Otros autores han encontrado resultados similares en los niveles de colesterol, aunque con niveles de triglicéridos aumentados y niveles de colesterol HDL bajos, aunado a un aumento de la razón colesterol LDL/HDL, a diferencia de otros estudios con datos en los que el colesterol sí se encuentra elevado en estos pacientes además de un aumento de colesterol LDL^{56, 59}.

Manifestaciones oftalmológicas. Un metaanálisis reciente⁹ reveló que en personas con SD, las manifestaciones oculares más frecuentes (prevalencia > 70%) fueron fisuras oblicuas, epicanto y epiblefaron. Las menos frecuentes (< 1%) fueron la exotropía intermitente, la microcórnea, el disco inclinado, la coriorretinitis miópica, la tortuosidad de los vasos retinianos, la hemorragia prerretiniana, el microftalmos, la fibra nerviosa mielinizada y el queratocono. El defecto refractivo esférico más frecuente fue la hipermetropía. En menores de un año de edad, los hallazgos oculares más frecuentes fueron la obstrucción del conducto nasolagral y la blefaroconjuntivitis. En menores de 5 años el astigmatismo, la fisura palpebral oblicua y la hipermetropía. En infantes de 6 a 12 años fueron las fisuras oblicuas y las anomalías del iris y en ma-

iores de 12 años el astigmatismo, las anomalías del iris, las fisuras oblicuas del párpado y las cataratas. Las manifestaciones oculares en la población pediátrica y adolescente con SD son variadas y algunas pueden afectar irreversiblemente el desarrollo visual. Por ello, es importante el monitoreo de la salud ocular desde los primeros meses de vida y convertirse en una revisión permanente.

Conclusiones

El síndrome de Down es uno de los desórdenes genéticos más frecuentes en todo el mundo. Como podría esperarse, la alteración en la dosis génica debido al material cromosómico extra puede causar un desarreglo masivo en la expresión de genes desde el estado embrionario hasta el desarrollo. Como resultado, es común que las personas con síndrome de Down tengan numerosas condiciones médicas concomitantes como la discapacidad intelectual, problemas físicos y metabólicos. Dichas aletraciones pueden llevar a un deterioro en muchos aspectos de la vida diaria como la conducta social, la capacidad de comunicación y la conducta adaptativa, que en general afectan las competencias necesarias para tener una vida autónoma. Por ello es muy importante intervenir de manera temprana en todos estos aspectos para tener un impacto positivo en la calidad de vida de la población con síndrome de Down desde etapas pediátricas hasta la vida adulta.

Cuadro 1. Genes relacionados con las características fenotípicas del síndrome de Down

Gen	Locus	Producto génico
SOD1	21q22.11	Codifica superóxido dismutasa 1, la cual se une a los iones de cobre y zinc y es una de las dos isozimas responsables de convertir los radicales superóxidos naturales pero dañinos en oxígeno molecular y peróxido de hidrógeno.
ETS2	21q22.2	Este gen codifica un factor de transcripción que regula los genes implicados en el desarrollo y la apoptosis. También es un protooncogén que participa en la regulación de la telomerasa.
CHAF1B	21q22.12-q22.13	El factor I de ensamblaje de la cromatina es necesario para el ensamblaje de los octámeros de histonas en el ADN recién replicado.
CBS	21q22.3	Codificante de la cistationina beta-sintasa, la cual actúa como un homotetrámero para catalizar la conversión de homocisteína en cistationina, el primer paso en la vía de la transulfuración.
DYRK1A	21q22.13	Codifica un miembro de la familia de las cinasas reguladas por fosforilación de tirosina de doble especificidad. Cataliza su autofosforilación en residuos de serina/treonina y tirosina. Puede desempeñar un papel importante en una vía de señalización que regula la proliferación celular implicada en el desarrollo del cerebro.
CRYAA	21q22.3	La cristalina alfa A actúa como chaperona molecular, aunque no renaturaliza ni libera las proteínas como una verdadera chaperona, las mantienen en grandes agregados solubles. Dos funciones adicionales son su actividad autocinasa y en la arquitectura intracelular. Los defectos en este gen causan la catarata congénita autosómica dominante.
GART	21q22.11	La proteína codificada por este gen es un polipéptido trifuncional con actividad fosforibosilglicinamida formiltransferasa y sintetasa y fosforibosilaminoimidazol sintetasa, requeridas para la biosíntesis de novo de purinas.
IFNAR	21q22.11	Codifica la subunidad 1 del receptor de interferón alfa y beta, una proteína de membrana de tipo I que forma una de las dos cadenas de un receptor para los interferones alfa y beta. Pertenece a la familia de receptores de citoquinas de tipo II y funciona como un factor antiviral.
APP	21q21.3	Proteína precursora de la beta amiloide, receptor de superficie celular y precursora transmembrana escindida por secretasas para formar una serie de péptidos. Algunos de éstos promueven la activación transcripcional, otros forman la base proteica de las placas amiloides que se encuentran en el cerebro de los pacientes con la enfermedad de Alzheimer. Otros dos de los péptidos son antimicrobianos. Las mutaciones en este gen han sido implicadas en la enfermedad de Alzheimer autosómica dominante y en la amiloidosis cerebroarterial (angiopatía amiloide cerebral).
GRIK1	21q21.3	Codifica la subunidad 1 del receptor ionotrópico de glutamato tipo kainato. Éstos son receptores de neurotransmisores excitatorios y se activan en una variedad de procesos neurofisiológicos normales.
S100B	21q22.3	Miembro de la familia de proteínas S100 que contiene motivos de unión al calcio de tipo EF-hand y participan en la regulación de una serie de procesos celulares como la extensión de neuritas, la proliferación de células de melanoma, la estimulación de los flujos de Ca ²⁺ , la inhibición de la fosforilación mediada por PKC, la astrocitosis y la proliferación axonal, y la inhibición del ensamblaje de microtúbulos.
PFKL	21q22.3	Este gen codifica la subunidad hepática de la fosfofructoquinasa, enzima que cataliza la conversión de D-fructosa 6-fosfato a D-fructosa 1,6-bisfosfato, un paso clave en la glucólisis.

Referencias

1. King E, Remington M, Berger H. Family perspectives on gaps in health care for people with Down syndrome. *Am J Med Genet A*. 2022;188(4):1160-9.
2. de Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimation of the number of people with Down syndrome in the United States. *Genet Med*. 2017;19(4):439-47.
3. de Graaf G, Vis JC, Haveman M, van Hove G, de Graaf EAB, Tijssen JGP, et al. Assessment of prevalence of persons with Down syndrome: A theory-based demographic model. *J Appl Res Intellect Disabil*. 2011;24(3):247-62.
4. Sierra RM, Navarrete HE, Canun SS, Reyes PAE, Valdes HJ. [Prevalence of Down syndrome using certificates of live births and fetal deaths in Mexico 2008-2011]. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2014;71(5):292-7.
5. Weijerman ME, van Furth AM, Vonk Noordegraaf A, van Wouwe JP, Broers CJ, Gemke RJ. Prevalence, neonatal characteristics, and first-year mortality of Down syndrome: a national study. *J Pediatr*. 2008;152(1):15-9.
6. Calderón-Alvarado AB, del Sagario Rojas-Villegas M, Dehesa-López E. Prevalencia de malformaciones congénitas detectadas al nacimiento en un hospital de segundo nivel en Sinaloa. *Acta Pediatr Mex*. 2018;38(6):363-70.
7. Iulita MF, Garzón CD, Klitgaard CM, Valle TN, Plana-Ripoll O, Rasmussen SA, et al. Association of Alzheimer disease with life expectancy in people with Down syndrome. *JAMA Netw Open*. 2022;5(5):e2212910.
8. Kennedy N, Kennedy J, Kerr M, Dredge S, Brophy S. Health checks for adults with intellectual disability and association with survival rates: a linked electronic records matched cohort study in Wales, UK. *BMJ Open*. 2022;12(4):e049441.
9. Muñoz-Ortiz J, Charry-Sánchez JD, Bechara-Arango I, Blanco-Becerra M, Talero-Gutiérrez C, Gomez-Suarez M, et al. Prevalence of ophthalmological manifestations in pediatric and adolescent populations with Down syndrome: a systematic review of the literature. *Syst Rev*. 2022;11(1):75.
10. Schworer EK, Ahmed A, Hogenkamp L, Moore S, Esbensen AJ. Associations among co-occurring medical conditions and cognition, language, and behavior in Down syndrome. *Res Dev Disabil*. 2022;126:104236.
11. Antonarakis SE. Down syndrome and the complexity of genome dosage imbalance. *Nat Rev Genet*. 2017;18(3):147-63.

12. Antonarakis SE, Lyle R, Dermitzakis ET, Reymond A, Deutsch S. Chromosome 21 and down syndrome: from genomics to pathophysiology. *Nat Rev Genet.* 2004;5(10):725-38.
13. Antonaros F, Zenatelli R, Guerri G, Bertelli M, Locatelli C, Vione B, et al. The transcriptome profile of human trisomy 21 blood cells. *Hum Genomics.* 2021;15(1):25.
14. Montoya JC, Soto J, Satizábal JM, Sánchez A, García F. Genomic study of the critical region of chromosome 21 associated to Down syndrome. *Colomb Med.* 2011;42(1):26-38.
15. Pelleri MC, Cicchini E, Petersen MB, Tran Nebjaerg L, Mattina T, Magini P, et al. Partial trisomy 21 map: Ten cases further supporting the highly restricted Down syndrome critical region (HR-DSCR) on human chromosome 21. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(8):e797.
16. Korbel JO, Tirosh-Wagner T, Urban AE, Chen X-N, Kasowski M, Dai L, et al. The genetic architecture of Down syndrome phenotypes revealed by high-resolution analysis of human segmental trisomies. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009;106(29):12031-6.
17. Lana-Elola E, Watson-Scales SD, Fisher EM, Tybulewicz VL. Down syndrome: searching for the genetic culprits. *Dis Model Mech.* 2011;4(5):586-95.
18. Patterson D. Molecular genetic analysis of Down syndrome. *Hum Genet.* 2009;126(1):195-214.
19. Jyothy A, Rao GN, Kumar KS, Rao VB, Devi BU, Reddy PP. Translocation Down syndrome. *Indian J Med Sci.* 2002;56(3):122-6.
20. Antonarakis SE, Skotko BG, Rafii MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, et al. Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):9-.
21. Biselli JM, Zampieri BL, Biselli-Chicote PM, de Souza JES, Bürger MC, da Silva WA, Jr., et al. Differential microRNA expression profile in blood of children with Down syndrome suggests a role in immunological dysfunction. *Hum Cell.* 2022;35(2):639-48.
22. Amr NH. Thyroid disorders in subjects with Down syndrome: An update. *Acta Biomed.* 2018;89(1):132-9.
23. Fernández-Alcaraz C, Carvajal F. Neuropsychological profile of adults with Down syndrome and moderate intellectual disability. *Res Dev Disabil.* 2020;107:103781.

24. Grieco J, Pulsifer M, Seligsohn K, Skotko B, Schwartz A. Down syndrome: Cognitive and behavioral functioning across the lifespan. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2015;169(2):135-49.
25. Asim A, Agarwal S. Congenital heart defects among Down's syndrome cases: an updated review from basic research to an emerging diagnostics technology and genetic counseling. *J Genet.* 2021;100.
26. Taura MG, Alshahrani AM, Alqahtani DO. Prevalence of congenital heart disease among patients with down syndrome in Southwestern Saudi Arabia. *Ann Afr Med.* 2021;20(4):265-9.
27. Bermudez B, de Oliveira CM, de Lima Cat MN, Magdalena NIR, Celli A. Gastrointestinal disorders in Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 2019;179(8):1426-31.
28. Saberi RA, Gilna GP, Slavin BV, Huerta CT, Ramsey WA, O'Neil CF, Jr., et al. Hirschsprung disease in Down syndrome: An opportunity for improvement. *J Pediatr Surg.* 2022;57(6):1040-4.
29. Kaczorowska N, Kaczorowski K, Laskowska J, Mikulewicz M. Down syndrome as a cause of abnormalities in the craniofacial region: A systematic literature review. *Adv Clin Exp Med.* 2019;28(11):1587-92.
30. Mazurek D, Wyka J. Down syndrome-genetic and nutritional aspects of accompanying disorders. *Roczniki Panstw Zakl Hig.* 2015;66(3).
31. Gensous N, Bacalini MG, Franceschi C, Garagnani P. Down syndrome, accelerated aging and immunosenescence. *Semin Immunopathol.* 2020;42(5):635-45.
32. Gensous N, Franceschi C, Salvioli S, Garagnani P, Bacalini MG. Down syndrome, ageing and epigenetics. *Subcell Biochem.* 2019;91:161-93.
33. Hill DL, Parks EP, Zemel BS, Shults J, Stallings VA, Stettler N. Resting energy expenditure and adiposity accretion among children with Down syndrome: a 3-year prospective study. *Eur J Clin Nutr.* 2013;67(10):1087-91.
34. Saghazadeh A, Mahmoudi M, Dehghani Ashkezari A, Oliae Rezaie N, Rezaei N. Systematic review and meta-analysis shows a specific micronutrient profile in people with Down Syndrome: Lower blood calcium, selenium and zinc, higher red blood cell copper and zinc, and higher salivary calcium and sodium. *PLoS One.* 2017;12(4):e0175437.

35. Startin CM, Ashton NJ, Hamburg S, Hithersay R, Wiseman FK, Mok KY, et al. Plasma biomarkers for amyloid, tau, and cytokines in Down syndrome and sporadic Alzheimer's disease. *Alzheimers Res Ther.* 2019;11(1):26.
36. Guaraldi F, Rossetto Giaccherino R, Lanfranco F, Motta G, Gori D, Arvat E, et al. Endocrine autoimmunity in Down's syndrome. *Front Horm Res.* 2017;48:133-46.
37. Bertapelli F, Pitetti K, Agiovlasitis S, Guerra Junior G. Overweight and obesity in children and adolescents with Down syndrome-prevalence, determinants, consequences, and interventions: A literature review. *Res Dev Disabil.* 2016;57:181-92.
38. Real de Asua D, Parra P, Costa R, Moldenhauer F, Suarez C. Evaluation of the impact of abdominal obesity on glucose and lipid metabolism disorders in adults with Down syndrome. *Res Dev Disabil.* 2014;35(11):2942-9.
39. Roccatello G, Cocchi G, Dimastromatteo RT, Cavallo A, Biserni GB, Selicati M, et al. Eating and lifestyle habits in youth with Down syndrome attending a care program: An exploratory lesson for future improvements. *Front Nutr.* 2021;8:641112.
40. Flores Arizmendi KA, García De La Puente S, González Navarro M, Bonillo Suarez L, De León Becerra AG, Valderrama Hernández A, et al. Growth charts for Mexican children with Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 2022;188(4):1170-83.
41. Pessoa DMF, da Paz ON, de Santana DG, de Fátima TFV, de Noronha RM, Calliari LE. Characteristics of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents with Down's syndrome in an admixed population. *Arch Endocrinol Metab.* 2021;65(5):562-9.
42. Fortea J, Zaman SH, Hartley S, Rafii MS, Head E, Carmona-Iragui M. Alzheimer's disease associated with Down syndrome: a genetic form of dementia. *Lancet Neurol.* 2021;20(11):930-42.
43. Hartley D, Blumenthal T, Carrillo M, DiPaolo G, Esralew L, Gardiner K, et al. Down syndrome and Alzheimer's disease: Common pathways, common goals. *Alzheimers Dement.* 2015;11(6):700-9.
44. Kłosowska A, Ćwiklińska A, Kuchta A, Berlińska A, Jankowski M, Wierzba J. Down syndrome, increased risk of dementia and lipid disturbances. *Dev Period Med.* 2017;21(1):69-73.

45. Agiovlasitis S, McCubbin JA, Yun J, Pavol MJ, Widrick JJ. Economy and preferred speed of walking in adults with and without Down syndrome. *Adapt Phys Activ Q.* 2009;26(2):118-30.
46. Pitetti K, Baynard T, Agiovlasitis S. Children and adolescents with Down syndrome, physical fitness and physical activity. *J Sport Health Sci.* 2013;2(1):47-57.
47. Buitenkamp TD, Izraeli S, Zimmermann M, Forestier E, Heerema NA, van den Heuvel-Eibrink MM, et al. Acute lymphoblastic leukemia in children with Down syndrome: a retrospective analysis from the Ponte di Legno study group. *Blood.* 2014;123(1):70-7.
48. Hertzberg L, Vendramini E, Ganmore I, Cazzaniga G, Schmitz M, Chalker J, et al. Down syndrome acute lymphoblastic leukemia, a highly heterogeneous disease in which aberrant expression of CRLF2 is associated with mutated JAK2: a report from the International BFM Study Group. *Blood.* 2010;115(5):1006-17.
49. Mateos MK, Barbaric D, Byatt S-A, Sutton R, Marshall GM. Down syndrome and leukemia: insights into leukemogenesis and translational targets. *Transl Pediatr.* 2015;4(2):76.
50. Triarico S, Trombatore G, Capozza MA, Romano A, Mastrangelo S, Attinà G, et al. Hematological disorders in children with Down syndrome. *Expert Rev Hematol.* 2022;15(2):127-35.
51. Hawli Y, Nasrallah M, Fuleihan GE-H. Endocrine and musculoskeletal abnormalities in patients with Down syndrome. *Nat Rev Endocrinol.* 2009;5(6):327.
52. Johnson MB, De Franco E, Greeley SAW, Letourneau LR, Gillespie KM, Wakeling MN, et al. Trisomy 21 is a cause of permanent neonatal diabetes that is autoimmune but not HLA associated. *Diabetes.* 2019;68(7):1528-35.
53. Tenneti N, Dayal D, Sharda S, Panigrahi I, Didi M, Attri SV, et al. Concentrations of leptin, adiponectin and other metabolic parameters in non-obese children with Down syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2017;30(8):831-7.
54. Corsi MM, Dogliotti G, Pedroni F, Galliera E, Malavazos AE, Villa R, et al. Adipocytokines in Down's syndrome, an atheroma-free model: Role of adiponectin. *Arch Gerontol Geriatr.* 2009;48(1):106-9.
55. Adelekan T, Magge S, Shults J, Stallings V, Stettler N. Lipid profiles of children with

- Down syndrome compared with their siblings. *Pediatrics*. 2012;129(6):e1382-7.
56. Buonuomo PS, Bartuli A, Mastrogiovio G, Vittucci A, Di Camillo C, Bianchi S, et al. Lipid profiles in a large cohort of Italian children with Down syndrome. *Eur J Med Genet*. 2016;59(8):392-5.
57. Garcia-de la Puente S, Flores-Arizmendi KA, Delgado-Montemayor MJ, Vargas-Robledo TT. Lipid profile of Mexican children with Down syndrome. *BMC Pediatrics*. 2021;21(1):77.
58. Pueschel S, Craig W, Haddow J. Lipids and lipoproteins in persons with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 1992;36(4):365-9.
59. Zamorano A, Guzmán M, Aspíllaga M, Avenida A, Gatica M. Concentrations of serum lipids in children with Down's syndrome. *Arch Biol Med Exp*. 1991;24(1):49-55.
60. de la Piedra MJ, Alberti G, Cerda J, Cárdenas A, Paul MA, Lizama M. Alta frecuencia de dislipidemias en niños y adolescentes con Síndrome de Down. *Rev Chil Pediatr*. 2017;88:595-601.
61. Chaney RH. Neurogenic atherosclerosis in mentally retarded persons. *J Intellect Disabil Res*. 1987;31(3):235-40.