

Alteraciones inmunológicas, hematológicas y genéticas asociadas al síndrome de Down.

Immunological, hematological and genetic alterations associated with Down syndrome.

Elsa Sofia Castillo-Ortega^{1,a}, Miguel Ángel Castaño-Morales^{1,a}.

1. Estudiante de Medicina.

a. Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).

CORRESPONDENCIA

Elsa Sofia Castillo Ortega
ORCID ID <https://orcid.org/0009-0000-3423-5877>
Universidad Pontificia Bolivariana (Colombia).
E-mail: elsa.castillo@upb.edu.co

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores del artículo hacen constar que no existe, de manera directa o indirecta, ningún tipo de conflicto de intereses que pueda poner en peligro la validez de lo comunicado.

RECIBIDO: 14 de julio de 2025.
ACEPTADO: 11 de marzo de 2026.

RESUMEN

El síndrome de Down (SD), causado por una aneuploidía del cromosoma 21 que puede originarse por una trisomía completa o parcial, está posicionado actualmente como la alteración cromosómica y la causa de discapacidad intelectual de origen genético más prevalente a nivel mundial. Esta condición compromete al organismo de manera variable debido a que no existe un factor de riesgo único en su origen, sino que cada uno de los factores asociados, como la edad avanzada y la obesidad materna, contribuye en diferente medida a la predisposición para desarrollar la trisomía 21. En el SD se observan alteraciones prácticamente en todos los sistemas del cuerpo humano, ya que, debido a esa copia adicional creada, se compromete de manera grave el desarrollo físico y cerebral, lo cual genera múltiples afecciones sistémicas; entre ellas destacan las alteraciones hematológicas e inmunológicas, que en su mayoría están relacionadas con mutaciones genéticas adicionales heredadas o adquiridas. Dentro de las manifestaciones más prevalentes asociadas al SD se encuentran la hipoplasia tímica, la disfunción de la médula ósea y una predisposición aumentada a neoplasias como la leucemia mieloide aguda (LMA).

Palabras clave: Síndrome de Down, trisomía, cromosoma, genética.

ABSTRACT

Down syndrome (DS), caused by an aneuploidy of chromosome 21 that can originate from a complete or partial trisomy, is currently positioned as the most prevalent chromosomal abnormality and genetic cause of intellectual disability worldwide. This condition compromises the body in a variable manner because there is no single risk factor in its origin; instead, each of the associated risk factors, such as advanced maternal age and maternal obesity, contributes to a different extent to the predisposition to develop trisomy 21. In DS, alterations are observed in practically all systems of the human body since, due to this created additional copy, physical and brain development is severely compromised, which generates multiple systemic conditions. Among these, hematological and immunological alterations stand out, most of which are related to additional inherited or acquired genetic mutations. Among the most prevalent manifestations associated with DS are thymic hypoplasia, bone marrow dysfunction, and an increased predisposition to neoplasms such as acute myeloid leukemia (AML).

Key words: Down syndrome, trisomy, chromosome, genetics.

Castillo-Ortega ES, Castaño-Morales MA. Alteraciones inmunológicas, hematológicas y genéticas asociadas al síndrome de Down. *Salutem Scientia Spiritus* 2026; 12(2):117-123.



La Revista *Salutem Scientia Spiritus* usa la licencia Creative Commons de Atribución - No comercial - Sin derivar:

Los textos de la revista son posibles de ser descargados en versión PDF siempre que sea reconocida la autoría y el texto no tenga modificaciones de ningún tipo.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Down (SD) o trisomía del cromosoma humano 21 (CH21) es la alteración genética más común a nivel mundial.¹ Esta se genera por una aneuploidía del CH21 explicada por la trisomía completa o parcial del mismo.² Este síndrome afecta múltiples sistemas orgánicos, manifestándose a través de baja estatura, dismorfia facial, discapacidad intelectual, envejecimiento acelerado y defectos cardíacos congénitos.³ Asimismo, estos pacientes presentan un riesgo elevado de infecciones recurrentes del tracto respiratorio, enfermedad de Alzheimer, patologías autoinmunes y neoplasias hematológicas.³ Actualmente, el SD registra una incidencia aproximada de uno por cada 1000 nacidos vivos.⁴

Estudios recientes enfocados en caracterizar el perfil citogenético de los pacientes afectados han determinado que la gran mayoría (90%-95%) presenta la trisomía libre o completa del CH21, mientras que el porcentaje restante corresponde a translocaciones robertsonianas o mosaicismos.⁵ Se ha demostrado que la prevalencia del SD se ha incrementado progresivamente debido al aumento de la expectativa de vida de esta población tras los avances en su manejo médico.⁵

Resulta relevante señalar que la edad materna influye drásticamente en la frecuencia de nacidos vivos, dado que la tasa de abortos espontáneos se eleva sensiblemente con el avance de la edad gestacional, registrándose una alta proporción de pérdidas embrionarias (57%) después de la semana 10 de gestación.⁶

Independientemente de ello, la posibilidad de realizar una interrupción voluntaria del embarazo tras la detección prenatal del SD está condicionada por la legislación y la disponibilidad de pruebas de cribado oportunas en cada país.⁶ La etiología del síndrome de Down es heterogénea; sin embargo, la mayoría de los factores de riesgo interfieren con la disyunción cromosómica durante la meiosis. Entre estos figuran factores ambientales como el tabaquismo materno y la exposición ocupacional a disruptores endocrinos como el bisfenol A (BPA), el cual altera el apareamiento meiótico. Asimismo, la edad materna avanzada actúa en ambas fases de la división meiótica, afectando la correcta segregación del cromosoma 21 y favoreciendo la no disyunción cromosómica o cromatídica.⁷

ASPECTO GENÉTICO DEL SÍNDROME DE DOWN

El SD es una condición genética secundaria a una aneuploidía completa o parcial del CH21.⁸ La forma completa es la más prevalente; por su parte, en los casos de trisomía parcial o incompleta, la expresividad fenotípica varía según el segmento cromosómico triplicado.⁹ En ambos escenarios, la patogenia responde a la falla en la segregación cromosómica durante la meiosis en el gameto materno (predominantemente) o paterno, o bien a un evento de

no disyunción mitótica poscigótica en las primeras etapas del desarrollo embrionario.⁹

Existen dos hipótesis genético-moleculares principales que explican el fenotipo del SD: en primer lugar, la sobreexpresión directa de los genes codificados en el CH21 genera un desequilibrio estequiométrico que conduce a la desregulación negativa de múltiples vías metabólicas y de señalización;¹⁰ en segundo lugar, se postula un efecto de inestabilidad genómica global, donde la presencia del cromosoma supernumerario altera la homeostasis celular y la regulación epigenética en cromosomas no trisómicos.^{11,12}

Esta interferencia transactiva explica por qué el SD genera disfunciones tanto en cascadas moleculares donde participan directamente genes del CH21 como en redes metabólicas independientes, observándose patrones de expresión aberrantes que varían según el tejido analizado.^{11,12} A partir de estas bases moleculares, la trisomía del CH21 induce alteraciones sistémicas complejas.¹³ Entre ellas destacan la perturbación de la transcripción genómica por sobreexpresión de ARN-editasas como ADARB1; modificaciones en los patrones de metilación del ADN (dado que el CH21 alberga moduladores epigenéticos clave); deacetilación anómala de histonas mediada por la sobreexpresión de la quinasa DYRK1A; y disfunción mitocondrial caracterizada por una reducción de la respiración celular y un menor rendimiento en la síntesis de ATP.¹³

ASPECTOS CLÍNICOS DEL SÍNDROME DE DOWN

Las manifestaciones clínicas en el SD son sumamente heterogéneas entre individuos; entre las más frecuentes figuran las cardiopatías congénitas, la demencia de inicio temprano, la discapacidad intelectual, el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), el hipotiroidismo y patologías digestivas como la enfermedad de Hirschsprung (EH).^{14,15} Esta variabilidad fenotípica está condicionada por alteraciones genéticas específicas —como la sobreexpresión de DYRK1A, que altera la neurogénesis y el desarrollo sináptico— o por la activación tónica de respuestas proinflamatorias debido al incremento en la dosis génica de los receptores de interferón tipo I (IFNAR1 e IFNAR2).^{16,17}

Desde la perspectiva neurológica, el SD se considera una condición del neurodesarrollo con características neurodegenerativas superpuestas.¹⁸ Las anomalías estructurales se inician in utero y continúan en la etapa neonatal, traducándose en microcefalia relativa y reducción de la volumetría cerebral.¹⁸ En la etapa adulta, la mayoría de los pacientes desarrolla un envejecimiento prematuro y neuropatología tipo Alzheimer, explicados por la acumulación de péptido beta-amiloide (cuyo precursor, APP, se localiza en el CH21) y por un estado de neuroinflamación crónica facilitado por la sobreexpresión de citoquinas proinflamatorias y mediadores gliales.¹⁸ Las cardiopatías congénitas afectan aproximadamente al 50 % de los recién nacidos con SD, siendo los defectos del

tabique auriculoventricular (canal AV) y los defectos del tabique interventricular las malformaciones más comunes, variando su distribución según la etnia y el contexto geográfico.¹⁹ Se ha identificado que la susceptibilidad al desarrollo de defectos del canal AV se asocia con variantes en el gen CRELD1 (localizado en 3p25), el cual codifica una molécula de adhesión celular expresada durante la morfogénesis de los cojinetes endocárdicos.²⁰

En el sistema digestivo, el desarrollo anómalo del sistema nervioso entérico incrementa la incidencia de malformaciones como la atresia o estenosis duodenal, el ano imperforado y la EH, esta última presente en cerca del 12% de los pacientes con SD. La EH se caracteriza por la aganglionosis meissneriana y mientérica del colon distal, lo que impide la relajación fisiológica y desorganiza la peristalsis. Estudios moleculares han vinculado esta afectación con la alteración en la dosis génica de DSCAM (ubicado en el CH21), gen que se expresa en las células de la cresta neural embrionaria y guía la colonización entérica.²¹

Por otro lado, los pacientes con SD presentan una alta vulnerabilidad a endocrinopatías, observándose una prevalencia incrementada de disfunción tiroidea autoinmune que aumenta proporcionalmente con la edad. Asimismo, el SAHOS presenta una prevalencia excepcionalmente elevada en esta población (54%-90%), favorecido por la hipoplasia mediofacial, la macroglosia relativa y la hipotonía de la vía aérea superior.²²

ALTERACIONES HEMATOLÓGICAS EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN

Desde el periodo fetal, la trisomía 21 altera profundamente el microambiente de la médula ósea y la hematopoyesis. Existe un compromiso cuantitativo y funcional de las células madre hematopoyéticas, lo que se traduce en citopenias periféricas que afectan las líneas eritroide, megacariocítica y linfoide. En la vida intrauterina se observa una depleción de macrófagos tisulares (clave para el remodelado de tejidos) y de progenitores de linfocitos B.²³⁻²⁷

Estas alteraciones se explican por la disregulación de factores de transcripción y moduladores epigenéticos ubicados o interactuantes con el CH21, tales como las mutaciones en GATA1 (asociadas a la leucemia megacarioblástica aguda, LMA), la sobreexpresión de ERG (que altera la megacariopoyesis), la señalización disregulada por DYRK1A y las modificaciones en la cromatina mediadas por HMGN1.²³⁻²⁷ La fisiopatología de la LMA asociada a mutaciones en GATA1 en el SD está estrechamente ligada a la etapa neonatal y a la primera infancia (manifestándose usualmente entre el primer y segundo año de vida), caracterizándose histológicamente por mielofibrosis y proliferación de megacarioblastos.²⁸⁻³⁰ Esta neoplasia está precedida casi invariablemente por una entidad transitoria denominada mielopoyesis anómala transitoria (MAT), caracterizada por la expansión clonal de megacarioblastos

inmaduros en sangre periférica, trombocitopenia y alteración de la eritropoyesis. La presencia de blastos circulantes con mutaciones N-terminales en GATA1 en un neonato con SD confirma el diagnóstico de MAT.²⁸⁻³⁰ La MAT se diagnostica habitualmente entre los primeros tres y 60 días de vida, pudiendo cursar de forma asintomática o manifestarse con complicaciones hepáticas y cardiopulmonares severas.^{31,32} La trisomía 21 representa un “primer golpe” (*first hit*) que altera la homeostasis de los progenitores hematopoyéticos, condicionando el terreno para que la mutación prenatal en GATA1 desencadene la MAT.³³⁻³⁵

Aproximadamente un 20% de los neonatos que resuelven la MAT desarrollan posteriormente una LMA madura tras la adquisición de mutaciones somáticas secundarias o “terceros golpes” (*third hits*). Estas mutaciones adicionales afectan frecuentemente a la vía JAK-STAT (JAK2, JAK3), a reguladores de la cromatina y del epigenoma (ASCL1, BCOR) y a componentes del complejo de las cohesinas (CTCF, STAG2).^{36,37} De este modo, la leucemogénesis en el SD requiere la interacción cooperativa entre la sobreexpresión génica del CH21, la mutación en GATA1 y las mutaciones somáticas secundarias.³⁸

En la literatura actual se ha descrito un perfil de metilación del ADN distintivo en tejidos cerebrales y hematopoyéticos de pacientes con SD al compararlos con controles euploides.³⁹ El CH21 trisómico exhibe un patrón epigenético anómalo caracterizado por una hipermetilación global o por la alteración de islas Citosina-fosfato-Guanina (CpG) específicas.^{40,41} Este desequilibrio epigenético altera la expresión de genes no trisómicos distribuidos en todo el genoma, lo que contribuye a la susceptibilidad a enfermedades autoinmunes, neoplasias y envejecimiento acelerado. Se ha propuesto que la hipermetilación secundaria observada a lo largo de la vida constituye un mecanismo compensatorio celular para acallar la dosis génica supernumeraria del CH21.⁴²⁻⁴⁵

ALTERACIONES DEL SISTEMA INMUNE EN PACIENTES CON SÍNDROME DE DOWN

El SD se acompaña de un estado de inmunodeficiencia compleja y disfunción inmune combinada, secundario a alteraciones en la organogénesis, diferenciación celular y señalización genómica. Esto clínicamente se traduce en hipoplasia tímica,^{45,46} cardiopatías congénitas, alta susceptibilidad a infecciones respiratorias severas,^{47,48} deterioro cognitivo y una alteración profunda en la respuesta humoral mediada por linfocitos B.⁴⁹

Desde el punto de vista estructural, el timo en el SD muestra hipoplasia congénita, arquitectura lobular desorganizada y una maduración acelerada pero anómala del estroma epitelial tímico con hipocelularidad linfoide.⁵⁰ Esto se refleja clínicamente en una reducción marcada de los círculos de escisión del receptor de células T (TREC, por sus siglas en inglés) —los cuales cuantifican

el empaquetado de linfocitos T vírgenes emigrantes del timo—, así como en una linfopenia periférica a expensas de subpoblaciones CD4⁺ y CD8⁺.⁵⁰

Esta involución prematura del compartimento T favorece el deterioro inmunológico acelerado, incrementando el riesgo de infecciones oportunistas y alterando los mecanismos de tolerancia central, lo que predispone al desarrollo de patologías autoinmunes.⁵⁰ En el compartimento de la inmunidad humoral, la activación efectiva de los linfocitos B ante antígenos T-dependientes requiere la cooperación estequiométrica entre el receptor de células B (BCR) y el complejo coreceptor CD19 (integrado por CD19, CD21, CD81 y CD225).⁵¹⁻⁵³ En los pacientes con SD se observan defectos en la señalización del BCR y alteraciones moleculares en el complejo CD19, lo que induce hipogammaglobulinemia, fallos en el cambio de isotipo y un déficit en la generación de linfocitos B de memoria. Asimismo, mutaciones o déficits funcionales en CD19, CD21 y CD81 reducen la capacidad de respuesta serológica tras la vacunación en estos niños.⁵¹⁻⁵³

Finalmente, el deterioro cognitivo y la demencia senil tipo Alzheimer representan complicaciones neuropsiquiátricas universales en los adultos con SD. Dado que el diagnóstico clínico de la demencia es complejo por el retraso del desarrollo preexistente, la investigación se ha enfocado en la cuantificación de biomarcadores plasmáticos de neuroinflamación como la amiloide sérica A (SAA), la proteína C reactiva (PCR) y la proteína de caja de alta movilidad 1 (HMGB1). La elevación de estas citoquinas y alarminas proinflamatorias refleja la microgliosis persistente que promueve la degeneración sináptica y la progresión hacia la demencia en el SD.⁵⁴⁻⁵⁶

TRATAMIENTOS

A la fecha no existe un tratamiento curativo para el síndrome de Down ni para revertir la trisomía del CH21; sin embargo, se han explorado diversas intervenciones farmacológicas y de soporte dirigidas a modular la neuroplasticidad, el estrés oxidativo y las complicaciones sistémicas:

- Bumetanida: Diurético de asa que actúa como inhibidor del cotransportador de sodio-potasio-dos cloruros 1 (NKCC1, codificado por SLC12A2). Su uso busca restaurar el gradiente de cloruro intraneuronal y la neurotransmisión gabaérgica inhibitoria en el hipocampo, contrarrestando la sobreexpresión de NKCC1 y mejorando la plasticidad sináptica y la cognición en modelos de SD.^{57,58}
- Fluoxetina: Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS) que en estudios preclínicos ha demostrado estimular la neurogénesis adulta, incrementar la arborización dendrítica y mejorar la conectividad funcional en el giro dentado del hipocampo.^{59,60}

- Melatonina: Agente con marcadas propiedades antioxidantes y neuroprotectoras, empleado para contrarrestar el estrés oxidativo mitocondrial y la peroxidación lipídica exacerbados por el desequilibrio en la dosis de enzimas antioxidantes como la superóxido dismutasa 1 (SOD1, codificada en el CH21).⁶¹
- Manejo de alteraciones hematológicas: El abordaje de la MAT es predominantemente de soporte y vigilancia estrecha; en aquellos casos graves con disfunción orgánica o leucocitosis extrema, así como en la LMA confirmada, se instauran esquemas de quimioterapia a dosis bajas (citarabina) con altas tasas de remisión.²⁸⁻³⁰
- Manejo de alteraciones inmunológicas: En pacientes con hipogammaglobulinemia severa e infecciones de repetición se indica la terapia de reemplazo con inmunoglobulina intravenosa o subcutánea, complementada con esquemas de profilaxis antibiótica y calendarios de vacunación adaptados.⁶²

CONCLUSIONES

El síndrome de Down es una patología genética compleja asociada a una elevada morbilidad y a un compromiso multisistémico que condiciona la calidad de vida del paciente.¹⁻³ Su abanico de complicaciones comprende cardiopatías congénitas, inmunodeficiencia, mayor riesgo oncogénico hematológico, endocrinopatías y deterioro cognitivo prematuro.¹⁴⁻¹⁸ Si bien no existe un tratamiento curativo dirigido a la causa citogenética, el diagnóstico precoz, el abordaje interdisciplinario, las terapias de estimulación temprana y las intervenciones médicas y quirúrgicas oportunas han logrado incrementar significativamente la expectativa de vida y el bienestar de las personas con síndrome de Down.⁵⁷⁻⁶²

DECLARACIÓN DE USO DE INTELIGENCIA ARTIFICIAL GENERATIVA (IGA)

Los autores declaran que no se utilizaron herramientas de Inteligencia Artificial Generativa (IAG), Modelos de Lenguaje a Gran Escala (LLM) ni tecnologías asistidas por Inteligencia Artificial (IA) en ninguna de las etapas de conceptualización, redacción, procesamiento de datos o creación de imágenes de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Li Z, Chang TC, Junco JJ, Devidas M, Li Y, Yang W, *et al.* Genomic landscape of Down syndrome-associated acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2023. DOI: 10.1182/blood.2023019765.
2. Antonarakis SE, Skotko BG, Raffi MS, Strydom A, Pape SE, Bianchi DW, *et al.* Down syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2020. DOI: 10.1038/s41572-019-0143-7.
3. Seckin AN, Ozdemir H, Ceylan A, Artac H. Age-related alterations of the CD19 complex and memory B cells in children with Down

- syndrome. Clin Exp Med. 2018. DOI: 10.1007/s10238-017-0457-2.
4. Naumova OY, Lipschutz R, Rychkov SY, Zhukova OV, Grigorenko EL. DNA Methylation Alterations in Blood Cells of Toddlers with Down Syndrome. Genes (Basel). 2021. DOI: 10.3390/genes12081115.
5. Papavassiliou P, Charalsawadi C, Rafferty K, Jackson-Cook C. Mosaicism for trisomy 21: a review. Am J Med Genet A. 2015. DOI: 10.1002/ajmg.a.36861.
6. Antonarakis SE. 10 years of Genomics, chromosome 21, and Down syndrome. Genomics. 1998;51(1):1-16. DOI: 10.1006/geno.1998.5335.
7. Lyle R, Béna F, Gagos S, Gehrig C, Lopez G, Schinzel A, *et al.* Genotype-phenotype correlations in Down syndrome identified by array CGH in 30 cases of partial trisomy and partial monosomy chromosome 21. Eur J Hum Genet. 2009;17(4):454-66. DOI: 10.1038/ejhg.2008.214.
8. Barlow GM, Chen XN, Shi ZY, Lyons GE, Kurnit DM, Celle L, *et al.* Down syndrome congenital heart disease: a narrowed region and a candidate gene. Genet Med. 2001 Mar;3(2):91-101. DOI: 10.1097/00125817-200103000-00002.
9. Hasle H, Clemmensen IH, Mikkelsen M. Risks of leukaemia and solid tumours in individuals with Down's syndrome. Lancet. 2000;355(9199):165-9. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)05264-2.
10. Letourneau A, Santoni FA, Bonilla X, Sailani MR, Gonzalez D, Kind J, *et al.* Domains of genome-wide gene expression dysregulation in Down's syndrome. Nature. 2014;508(7496):345-50. DOI: 10.1038/nature13200. Erratum in: Nature. 2016 Mar 17;531(7594):400. DOI: 10.1038/nature16135.
11. Do C, Xing Z, Yu YE, Tycko B. Trans-acting epigenetic effects of chromosomal aneuploidies: lessons from Down syndrome and mouse models. Epigenomics. 2017;9(2):189-207. DOI: 10.2217/epi-2016-0138.
12. Do LH, Mobley WC, Singhal N. Questioned validity of Gene Expression Dysregulated Domains in Down's Syndrome. F1000Res. 2015;4:269. DOI: 10.12688/f1000research.6735.1.
13. Liu Y, Borel C, Li L, Müller T, Williams EG, Germain PL, *et al.* Systematic proteome and proteostasis profiling in human Trisomy 21 fibroblast cells. Nat Commun. 2017;8(1):1212. DOI: 10.1038/s41467-017-01422-6.
14. Vacca RA, Bawari S, Valenti D, Tewari D, Nabavi SF, Shirooie S, *et al.* Down syndrome: Neurobiological alterations and therapeutic targets. Neurosci Biobehav Rev. 2019. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2019.01.001.
15. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. Lancet. 2003. DOI: 10.1016/S0140-6736(03)12987-X.
16. Sherman SL, Allen EG, Bean LH, Freeman SB. Epidemiology of Down syndrome. Ment Retard Dev Disabil Res Rev. 2007. DOI: 10.1002/mrdd.20157.
17. Kazemi M, Salehi M, Kheirollahi M. Down syndrome: Current status, challenges and future perspectives. Int J Mol Cell Med. verano de 2016;5(3):125-33.
18. Manti S, Cutrupi MC, Cuppari C, Ferro E, Dipasquale V, Di Rosa G, *et al.* Inflammatory biomarkers and intellectual disability in patients with Down syndrome. J Intellect Disabil Res. 2018. DOI: 10.1111/jir.12470.
19. Asim A, Kumar A, Muthuswamy S, Jain S, Agarwal S. "Down syndrome: an insight of the disease". J Biomed Sci. 2015. DOI: 10.1186/s12929-015-0138-y.
20. Maslen CL, Babcock D, Robinson SW, Bean LJ, Dooley KJ, Willour VL, *et al.* CRELD1 mutations contribute to the occurrence of cardiac atrioventricular septal defects in Down syndrome. Am J Med Genet A. 2006. DOI: 10.1002/ajmg.a.31494.
21. Berrocal T, Lamas M, Gutiérrez J, Torres I, Prieto C, del Hoyo ML. Congenital anomalies of the small intestine, colon, and rectum. Radiographics. 1999. DOI: 10.1148/radiographics.19.5.g99se041219.
22. Amiel J, Sproat-Emison E, Garcia-Barcelo M, Lantieri F, Burzynski G, Borrego S, *et al.* Hirschsprung disease, associated syndromes and genetics: a review. J Med Genet. 2008. DOI: 10.1136/jmg.007.053959.
23. Jardine L, Webb S, Goh I, Quiroga Londoño M, Reynolds G, Mather M, *et al.* Blood and immune development in human fetal bone marrow and Down syndrome. Nature. 2021;598(7880):327-331. DOI: 10.1038/s41586-021-03929-x.
24. O'Byrne S, Elliott N, Rice S, Buck G, Fordham N, Garnett C, *et al.* Discovery of a CD10-negative B-progenitor in human fetal life identifies unique ontogeny-related developmental programs. Blood. 2019;134(13):1059-1071. DOI: 10.1182/blood.2019001289.
25. Charbord P, Tavian M, Humeau L, Péault B. Early ontogeny of the human marrow from long bones: an immunohistochemical study of hematopoiesis and its microenvironment. Blood. 1996;87(10):4109-19.
26. Popescu DM, Botting RA, Stephenson E, Green K, Webb S, Jardine L, *et al.* Decoding human fetal liver haematopoiesis. Nature. 2019;574(7778):365-371. DOI: 10.1038/s41586-019-1652-y.
27. Wiemels JL, Cazzaniga G, Daniotti M, Eden OB, Addison GM, Masera G, *et al.* Prenatal origin of acute lymphoblastic leukaemia in children. Lancet. 1999;354(9189):1499-503. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)09403-9.
28. Singh A, Mandal A, Guru V, Srinivasan S, Seth R. Transient Abnormal Myelopoiesis: A Varied Spectrum of Clinical Presentation. J Hematol. 2017;6(1):25-28. DOI: 10.14740/jh306w.
29. Lange BJ, Kobrinsky N, Barnard DR, Arthur DC, Buckley JD, Howells WB, *et al.* Distinctive demography, biology, and outcome of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in children with Down syndrome: Children's Cancer Group Studies 2861 and 2891. Blood. 1998;91(2):608-15.
30. Yuzawa K, Terui K, Toki T, Kanezaki R, Kobayashi A, Sato T, *et al.* Clinical, cytogenetic, and molecular analyses of 17 neonates with transient abnormal myelopoiesis and nonconstitutional trisomy 21. Pediatr Blood Cancer. 2020;67(4):e28188. DOI: 10.1002/pbc.28188.
31. Volk A, Liang K, Suraneni P, Li X, Zhao J, Bulic M, *et al.* A CHAF1B-Dependent Molecular Switch in Hematopoiesis and

- Leukemia Pathogenesis. *Cancer Cell*. 2018;34(5):707-723.e7. DOI: 10.1016/j.ccell.2018.10.004.
32. Wagenblast E, Araújo J, Gan OI, Cutting SK, Murison A, Krivdova G, *et al*. Mapping the cellular origin and early evolution of leukemia in Down syndrome. *Science*. 2021;373(6551):eabf6202. DOI: 10.1126/science.abf6202.
33. Li J, Kalev-Zylinska ML. Advances in molecular characterization of myeloid proliferations associated with Down syndrome. *Front Genet*. 2022;13:891214. DOI: 10.3389/fgene.2022.891214.
34. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, *et al*. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016;127(20):2391-405. DOI: 10.1182/blood-2016-03-643544.
35. Roberts I, Alford K, Hall G, Juban G, Richmond H, Norton A, *et al*. GATA1-mutant clones are frequent and often unsuspected in babies with Down syndrome: identification of a population at risk of leukemia. *Blood*. 2013;122(24):3908-17. DOI: 10.1182/blood-2013-07-515148.
36. Labuhn M, Perkins K, Matzk S, Varghese L, Garnett C, Papaemmanuil E, *et al*. Mechanisms of Progression of Myeloid Preleukemia to Transformed Myeloid Leukemia in Children with Down Syndrome. *Cancer Cell*. 2019 Aug 12;36(2):123-138.e10. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.06.007. Epub 2019 Jul 11. Erratum in: *Cancer Cell*. 2019;36(3):340. DOI: 10.1016/j.ccell.2019.08.014.
37. Yoshida K, Toki T, Okuno Y, Kanezaki R, Shiraishi Y, Sato-Otsubo A, *et al*. The landscape of somatic mutations in Down syndrome-related myeloid disorders. *Nat Genet*. 2013;45(11):1293-9. DOI: 10.1038/ng.2759.
38. Panferova A, Gaskova M, Nikitin E, Baryshev P, Timofeeva N, Kazakova A, *et al*. GATA1 mutation analysis and molecular landscape characterization in acute myeloid leukemia with trisomy 21 in pediatric patients. *Int J Lab Hematol*. 2021;43(4):713-723. DOI: 10.1111/ijlh.13451.
39. El Hajj N, Dittrich M, Böck J, Kraus TF, Nanda I, Müller T, *et al*. Epigenetic dysregulation in the developing Down syndrome cortex. *Epigenetics*. 2016;11(8):563-78. DOI: 10.1080/15592294.2016.1192736.
40. Laufer BI, Hwang H, Jianu JM, Mordaunt CE, Korf IF, Hertz-Picciotto I, *et al*. Low-pass whole genome bisulfite sequencing of neonatal dried blood spots identifies a role for RUNX1 in Down syndrome DNA methylation profiles. *Hum Mol Genet*. 2021;29(21):3465-3476. DOI: 10.1093/hmg/ddaa218.
41. Jones MJ, Farré P, McEwen LM, Macisaac JL, Watt K, Neumann SM, *et al*. Distinct DNA methylation patterns of cognitive impairment and trisomy 21 in Down syndrome. *BMC Med Genomics*. 2013;6:58. DOI: 10.1186/1755-8794-6-58.
42. Bacalini MG, Gentilini D, Boattini A, Giampieri E, Pirazzini C, Giuliani C, *et al*. Identification of a DNA methylation signature in blood cells from persons with Down Syndrome. *Aging (Albany NY)*. 2015;7(2):82-96. DOI: 10.18632/aging.100715.
43. Henneman P, Bouman A, Mul A, Knecht L, van der Kevie-Kersemaekers AM, Zwaveling-Soonawala N, *et al*. Widespread domain-like perturbations of DNA methylation in whole blood of Down syndrome neonates. *PLoS One*. 2018;13(3):e0194938. DOI: 10.1371/journal.pone.0194938.
44. Muskens IS, Li S, Jackson T, Elliot N, Hansen HM, Myint SS, *et al*. The genome-wide impact of trisomy 21 on DNA methylation and its implications for hematopoiesis. *Nat Commun*. 2021;12(1):821. DOI: 10.1038/s41467-021-21064-z.
45. Marcovecchio GE, Bortolomai I, Ferrua F, Fontana E, Imberti L, Conforti E, *et al*. Thymic Epithelium Abnormalities in DiGeorge and Down Syndrome Patients Contribute to Dysregulation in T Cell Development. *Front Immunol*. 2019. DOI: 10.3389/fimmu.2019.00447.
46. Derbinski J, Gäbler J, Brors B, Tierling S, Jonnakuty S, Hergenahn M, *et al*. Promiscuous gene expression in thymic epithelial cells is regulated at multiple levels. *J Exp Med*. 2005 . DOI: 10.1084/jem.20050471.
47. Bittles AH, Bower C, Hussain R, Glasson EJ. The four ages of Down syndrome. *Eur J Public Health*. 2007. DOI: 10.1093/eurpub/ckl103.
48. Bloemers BL, Broers CJ, Bont L, Weijerman ME, Gemke RJ, van Furth AM. Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system. *Microbes Infect*. 2010. DOI: 10.1016/j.micinf.2010.05.007.
49. Head E, Silverman W, Patterson D, Lott IT. Aging and down syndrome. *Curr Gerontol Geriatr Res*. 2012;2012. DOI: 10.1155/2012/412536.
50. Bloemers BLP, Bont L, de Weger RA, Otto SA, Borghans JA, Tesselaar K. Decreased thymic output accounts for decreased naive T cell numbers in children with down syndrome. *J Immunol*. (2011) 186:4500–7. DOI: 10.4049/jimmunol.1001700
51. van Zelm MC, Reisli I, van der Burg M, Castaño D, van Noesel CJ, van Tol MJ, *et al*. An antibody-deficiency syndrome due to mutations in the CD19 gene. *N Engl J Med*. 2006. DOI: 10.1056/NEJMoa051568.
52. Thiel J, Kimmig L, Salzer U. The clinical and immunological phenotype of human CD21 deficiency. *Clin Immunol*. 2009;131:57–8.
53. van Zelm MC, Smet J, Adams B, Mascart F, Schandené L, Janssen F, *et al*. CD81 gene defect in humans disrupts CD19 complex formation and leads to antibody deficiency. *J Clin Invest*. 2010. DOI: 10.1172/JCI39748.
54. Goi G, Baquero-Herrera C, Licastro F, Dogliotti G, Corsi MM. Advanced oxidation protein products (AOPP) and high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) in an “atheroma-free model”: Down’s syndrome. *Int J Cardiol*. 2006 . DOI: 10.1016/j.ijcard.2005.10.019.
55. De Pablos V, Barcia C., Yuste-Jiménez J.E., Ros-Bernal F., Carrillo-de Sauvage M.A., Fernández-Villalba E., *et al*. (2011) Acute phase protein’s levels as potential biomarkers for early diagnosis of neurodegenerative diseases. InTech
56. Zhou P, Li YQ, Li WD, Han TS, Yang SJ, Yao YM, *et al*. [Changes in serum high mobility group box-1 protein and high-sensitivity C-reactive protein in patients with acute cerebral infarction and

- their clinical significance]. Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue. 2012. Chinese. PMID: 22587919.
57. Contestabile A, Magara S, Cancedda L. The GABAergic Hypothesis for Cognitive Disabilities in Down Syndrome. *Front Cell Neurosci.* 2017;11:54. DOI: 10.3389/fncel.2017.00054.
 58. Möhler H. Cognitive enhancement by pharmacological and behavioral interventions: the murine Down syndrome model. *Biochem Pharmacol.* 2012;84(8):994-9. DOI: 10.1016/j.bcp.2012.06.028.
 59. Di Rosso ME, Palumbo ML, Genaro AM. Immunomodulatory effects of fluoxetine: ¿A new potential pharmacological action for a classic antidepressant drug? *Pharmacol Res.* 2016;109:101-7. DOI: 10.1016/j.phrs.2015.11.021.
 60. Stagni F, Magistretti J, Guidi S, Ciani E, Mangano C, Calzà L, *et al.* Pharmacotherapy with fluoxetine restores functional connectivity from the dentate gyrus to field CA3 in the Ts65Dn mouse model of down syndrome. *PLoS One.* 2013;8(4):e61689. DOI: 10.1371/journal.pone.0061689.
 61. Deidda G, Parrini M, Naskar S, Bozarth IF, Contestabile A, Cancedda L. Reversing excitatory GABAAR signaling restores synaptic plasticity and memory in a mouse model of Down syndrome. *Nat Med.* 2015;21(4):318-26. DOI: 10.1038/nm.3827.
 62. Lagan N, Huggard D, Mc Grane F, Leahy TR, Franklin O, Roche E, *et al.* Multiorgan involvement and management in children with Down syndrome. *Acta Paediatr.* 2020;109(6):1096-1111. DOI: 10.1111/apa.15153.