

1 Hospital Dr. J. M. Cullen,
Servicio de Dermatología.

2 Universidad Nacional del
Litoral, Facultad de Ciencias
Médicas.

3 Universidad de Buenos
Aires, Facultad de Farmacia
y Bioquímica.

dermatologiacullen
@hotmail.com

Prevalencia de psoriasis en pacientes con Síndrome De Down

Salva Mario José¹, Vassallo María Laura¹, Quiñones Francisco¹,
Staiger Gustavo Adolfo¹, Preisz Nair Marivel¹, Chaves Emiliano²,
Muller Mariela¹, Sverloff Ignacio Diego¹, Albrecht Ana¹,
Paez Rocío¹, Salva María Lucrecia¹, Williner María Eugenia¹,
Díaz María Gabriela¹, Guardati María Virginia¹,
Iribas José Luis Ismael^{1,2}, Nacucchio Marcelo Carlos³

RESUMEN

La psoriasis (Ps) es una de las dermatosis que pueden afectar a los pacientes con síndrome de Down (SD). Su presentación clínica es variada, se han reportado formas graves, en algunos casos asociadas a artritis (APs), siendo la dermatitis atópica (DA), la dermatitis seborreica (DS), la xerodermia y la queratodermia los hallazgos cutáneos más frecuentes en esta población. Nuestro objetivo fue determinar la prevalencia de Ps en el SD, a través de un trabajo observacional, descriptivo y transversal. Nuestros resultados mostraron una prevalencia del 8,33% en 60 pacientes con SD examinados, no siendo diferentes de los valores obtenidos en la literatura.

PALABRAS CLAVE

Psoriasis, Síndrome de Down, Prevalencia.

ABSTRACT

Psoriasis (Ps) is one of the dermatoses that can affect patients with Down syndrome (DS). Its clinical presentation is varied, severe forms have been reported, in some cases associated with arthritis being atopic dermatitis, seborrheic dermatitis, xeroderma, and keratoderma are the most frequent cutaneous findings in this population. Our aim was to determine the Ps prevalence in DS, through out an observational, descriptive and cross-sectional work. Our results showed a prevalence of 8.33% in 60 patients with DS examined. We conclude that Ps probability is higher in patients with DS than without.

KEY WORDS

Psoriasis, Down Syndrome, Prevalence.



SigMe.
Revista de la Facultad
de Ciencias Médicas,
número 1, 2023

Recepción: 09/10/2022

Aprobación: 14/08/2023

URL: <https://bibliotecavirtual.unl.edu.ar/publicaciones/index.php/sigme/article/view/13072>

DOI: 10.14409/sigme.2023.1.e0005



Esta obra está bajo una
**Licencia Creative Commons
Atribución-NoComercial-
CompartirIgual
4.0 Internacional.**

INTRODUCCIÓN

Se define a la Psoriasis (Ps) como una enfermedad inflamatoria de la piel inmuno mediada asociada con morbilidades tales como artritis psoriásica (APs), psicológicas, cardiovasculares (CV) y hepáticas (Raharja y col., 2021). Las investigaciones epidemiológicas indican que existen más de 60 millones de personas viviendo con Ps en el mundo. En Argentina, de acuerdo a las últimas estimaciones (Parisi y col., 2020), se informan con un intervalo de confianza (IC95%), la prevalencia del país [0,29% 2,41%], en los adultos se encuentra entre [0,36% 2,96%], por último, para niños [0,04% - 0,36%] en niños. La prevalencia en Europa es similar a la de Estados Unidos y mayor a la hallada en Latinoamérica, África y Asia (Di Meglio, Villanova y Nestle, 2014). Se describen dos tipos de Ps: (1) Tipo I asociado a herencia autosómica dominante, su aparición frecuente es hasta a los 40 años de edad y está asociada con el antígeno de histocompatibilidad tisular HLA-Cw6 así como con el B13 y B57; (2) El Tipo II inicia entre los 50 y 70 años de edad asociado con los antígenos HLA Cw6, Cw2 y B27. Actualmente no se ha encontrado un gen responsable de la Ps, ya que los alelos HLA-Cw6 se hallan también en la población normal (Sluczanowska y col., 2021). La Ps en placas, vulgar, es la forma clínica de presentación más frecuente. Una variante de pequeñas placas, en gotas, es más común en niños y adolescentes. Se definen variantes con idénticos cambios histopatológicos, Ps palmoplantar, eritrodérmica, inversa, pustular generalizada. El 25% de los pacientes con Ps cursan con artritis psoriásica (APs) (Sluczanowska y col., 2021).

Es destacable que las comorbilidades cardiovasculares (CV) asociadas a Ps determinan la implementación de protocolos para monitorear los factores de riesgo CV (hipertensión arterial (HTA), índice de masa corporal (IMC), dislipemia, diabetes, tabaquismo) que permitirán predecir y evitar eventos CV graves (ECG) como IAM o ACV. Los pacientes con Ps tienen un riesgo mayor que la población sin Ps de padecer ECG. La obesidad, relacionada con esteatosis hepática no alcohólica, hallazgos frecuentes en Ps, constituye una contraindicación relativa para la administración de medicaciones sistémicas y limita la respuesta medida por el índice de Severidad del área de Psoriasis (PASI) (Takeshita y col., 2017).

Para evaluar la severidad de la Ps y la respuesta al tratamiento se utilizan índices, (PASI) evalúa el área de compromiso en 4 regiones principales del cuerpo: cefálica, tronco, extremidades superiores e inferiores y considera el grado de severidad en base a cuatro signos, eritema, infiltración de la placa, magnitud de las escamas y extensión; requiere de una fórmula matemática hoy facilitada por la disponibilidad digital del PASI; fue descrito en 1978 cuando se ensayó el primer retinoide efectivo para Ps (Fredriksson y Pettersson, 1978). Entre otros sistemas

de medición de severidad destacamos al Índice de Calidad de Vida Dermatológico (DLQI), el cual contempla los resultados informados por el paciente, muy influenciado por la afectación de las áreas visibles y otras que el PASI no considera como las zonas genitales y palmo-plantares. Al medir diferentes aspectos el valor informativo de la evaluación clínica aumenta con la inclusión del DLQI al PASI (Kimball, Krueger y Woolley, 2004).

El síndrome de Down (SD) es el trastorno del neurodesarrollo, de causa genética más frecuente, con una prevalencia informada entre 16.57 y 17.97 cada 10.000 nacidos vivos (Martini y Bidondo, 2019). Se origina en una copia extra del cromosoma 21, derivada de la vía materna en el 88% de los casos, por un error en la división celular, durante meiosis I y II o por un error de la mitosis, además, puede generarse cuando sólo un segmento del cromosoma 21 tiene 3 copias (trisomía parcial) o cuando el cromosoma es triplicado en su totalidad. Las características principales del SD son: dismorfología facial, lengua proporcionalmente grande, tono muscular disminuido, talla baja, manos cortas y anchas con distribución transversa de las líneas palmares y discapacidad intelectual; otros trastornos asociados incluyen: apnea obstructiva del sueño, visuales, de audición, del lenguaje y memoria especial. Los adultos padecen envejecimiento acelerado respecto de la edad cronológica.

El prurito, cuando está presente, agrava la Ps a través del rascado alterando el sueño y la sociabilidad, esto se traduce en alteración de la calidad de vida. En pacientes con SD se reportaron casos aislados de Ps (Rotchford, Wash y Hyman, 1961; Schepis, Siragusa y Happlee, 2017; Marmon, De Souza y Strober, 2012; Sugiura y col., 2015; Iribas y col., 2018; Nomura, 1999) sin demostrar una prevalencia en esta población respecto a quienes no padecen de SD (Thomas y col., 1994). Polenghi y col., (1990), comunicaron una prevalencia del 8% entre 50 pacientes con SD.

En pacientes con síndrome de Down (SD) se ha reportado la asociación con Ps, tratándose de reportes de casos (Rotchford y col., 1961), sin demostrar una mayor prevalencia en esta población respecto a quienes no padecen de SD (Thomas y col., 1994; Schepis y col., 2017; Marmon y col., 2012; Sugiura y col., 2015; Iribas y col., 2018).

El diagnóstico de Ps se realiza en base a los hallazgos clínicos en la mayoría de los pacientes, la confirmación histopatológica es necesaria en aquellos que no expresan un fenotipo definido, en general, manifiestan signos cutáneos que orientan hacia la dermatitis atópica (DA) y/o comparten rasgos de atopía, en estos casos los patrones histopatológicos son descriptos como psoriasiformes (no categóricos de Ps). La concomitancia de Ps y DA fue considerada infrecuente, ya que la inmunopatología es diferente en ambas, la inflamación crónica en Ps es mediada por las células T helper (Th) Th1 y Th17 (Tan y col., 2017),

en cambio, la DA es mediada por células Th2 (Makowska y col., 2023). Sin embargo, ciertos subtipos, incluyendo DA intrínseca participa el eje Th1, en asiáticos, en niños y en DA intrínseca muestran una mayor activación de citoquinas relacionadas a Th17 y Th22, y un fenotipo más psoriasiforme así como los hallazgos histopatológicos (Barry y col., 2019; Guttman-Yassky, Krueger, Lebwohl, 2018; Leung, 2015). Existen reportes de casos como en Sugiura y col., (2015), quienes comunicaron Ps cutánea y APs en un niño asociado al locus de susceptibilidad a padecer psoriasis, PSORS 2, mencionando la relativa asociación entre Ps y SD; los autores concluyeron que la combinación de defectos inmunológicos debido a trisomía 21 y la característica homocigota de CARD14 res11652075 hallada en su paciente contribuyó a la patogénesis de comienzo temprano de APs. En 2005, Torre y colaboradores relataron el aumento significativo de interferon gamma (IFN- γ) en el suero de pacientes con Ps y SD comparado con controles sanos. Cabe destacar otro reporte de casos visto por Marmón y col., (2012) quienes comunicaron 3 casos de Ps severa de comienzo temprano sin antecedentes familiares y concluyeron que las personas con SD tienen una mayor prevalencia de Ps. secundaria a niveles y sensibilidad aumentada a IFN- γ , aunque sus hallazgos, según los autores, deberían confirmarse en un número mayor, de casos (Sugiura y col., 2015). Los reportes en la bibliografía resaltaron particulares formas de presentación de la Ps, placas anulares, serpiginosas, de bordes hiperqueratósicos, de carácter severo con respeto sólo de palmas en una niña de 13 años (Rotchford, Wash y Hyman, 1961), Ps rupioide de cuero cabelludo y piernas asociada a alopecia areata y signo de Renbök, en un hombre de 28 años (Schepis, Siragusa y Happle, 2017) y en placas inestable con evolución eritrodérmica (Iribas y col., 2018).

En Argentina, se estima que padecen Ps 385.430 personas, de un total de 44.27 millones (Parisi y col., 2020), a pesar de ello, estudios anteriores realizados indican que esta prevalencia podría ser de hasta un 8% en una población de 50 pacientes con SD (Polenghi y col., 1990). El número de prevalencia de Ps en pacientes con SD continúa incierto. Esto motiva la realización de este trabajo de investigación, realizándose en el marco del Programa de Promoción y Apoyo a la Investigación en Temas de Interés Institucional (PAITI) teniendo como objetivo conocer la prevalencia de psoriasis en pacientes con Síndrome de Down determinando además cuales son las formas clínicas más frecuentes a través de un relevamiento de esta en centros institucionales de la Ciudad de Santa Fe.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un trabajo de tipo descriptivo, observacional y transversal. La falta de una institución que recolecte y releve los datos del número de habitantes de la ciudad que presentan Síndrome de Down de una manera certera, motivó la detección personas, niños y adultos, con este padecimiento en Centros Escolares y Centros De Día ubicados en la Ciudad de Santa Fe. Al inicio definimos 55 establecimientos a relevar, los cuales fueron contactados vía telefónica o por mail para corroborar si, en ese momento, asistían alumnos/asistentes con SD. Del total, obtuvimos respuesta positiva en 16 centros, iniciamos la concurrencia a ellos, previa visita concertada, para explicar el procedimiento y dejar los consentimientos informados para la autorización correspondiente de padres o tutores y de las autoridades del establecimiento. Esta primera parte del trabajo exigió esfuerzo y tiempo para concretar las visitas.

No se entrevistaron a las autoridades de los establecimientos de los que no obtuvimos respuesta, dejando, para una segunda etapa, insistir con el contacto con ellos, así como regresar a las ya visitadas, aunque, con sus autoridades quedó un trato fluido e incluso controlamos pacientes en el consultorio del hospital. El inicio de la pandemia, y dificultades propias previas a la misma, nos impidieron culminar el relevamiento programado, concretar otras visitas y ampliar la muestra. Ante esta dificultad, creamos un formulario virtual (en formato *Google Forms*), el que se envió a los directivos de las instituciones pendientes de incluir. En el mismo indagamos sobre la existencia de alumnos/asistentes con síndrome de Down (SD), número, sexo y edad, además, se anexaron imágenes de lesiones típicas de psoriasis y se solicitó que se indicara si alguno de ellos presentaba similares cambios en la piel. En el caso de una respuesta positiva se pidió que asistieran al Centro de Especialidades Médicas de Santa Fe (CEMAFE), que en el contexto de una consulta médica, corroboraríamos el diagnóstico presuntivo. Se envió, vía mail, este instrumento de recolección de datos a 6 instituciones, obteniendo respuesta de 3 de ellas.

Se realizaron entrevistas presenciales con registro en historia clínica diseñada para tal fin, que incluyó los siguientes datos: sexo, edad, peso, altura, comorbilidades, antecedentes personales y familiares, diagnóstico previo de Ps, estudio genético, hallazgos clínicos de Ps u otra dermatosis, entre otros; previo consentimiento informado aprobado por el comité de Bioética de la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional del Litoral, firmado

por el familiar a cargo del paciente. El examen físico fue desarrollado por médicos especializados. Los datos fueron analizados mediante el software de procesamiento de cálculos (PSPP- GNU Project, 2015), se utilizó test de Chi^2 o *Fisher*, de ser necesario, y test de diferencia de proporciones.

RESULTADOS

El número total de personas examinadas fue de 60, en el rango etario comprendido entre 0 a 56 años, con una media de 24.48 años (IC95% 20.96-28.73), de los cuales corresponden 32 (53,3%) (IC95% 40.98% - 65.37%) al sexo femenino y 28 (46,6%) al sexo masculino. Se encontró que tres pacientes (5,08%) tenían diagnóstico previo de Ps y seis presentaron lesiones compatibles con Ps al momento del examen ($p=0.233$), no se detectaron comorbilidades asociadas durante la anamnesis y tampoco en la revisión de historias clínicas y legajos disponibles. Del total de personas examinadas 53 (89,33%) cursaron con patologías asociadas al SD (Tabla 1).

la incidencia de DS fue del 31%, más frecuente durante el primer año de vida, especialmente, cuando se comparó con la población general que fue del 2 al 5%, similar proporción ocurrió con la lengua geográfica, 11% vs 1-2% (Ercis, Balci y Atakan, 1996). En 209 pacientes con SD se hallaron 3 casos de Ps (Schepis y col., 2002).

Los resultados obtenidos representan un registro significativamente mayor a la de la población, a nivel global, sin SD comunicada por Parisi y col., (2020). Las diferencias entre las prevalencias de Ps entre personas sin SD y con SD son importantes, sin embargo, los datos aportados no son concluyentes, especialmente por el número de la muestra que no pudo ser mayor debido al comienzo de la pandemia por SARS-CoV2 (COVID-19). Consideramos conveniente un estudio prospectivo ya que, debido a los avances de la medicina preventiva, del diagnóstico y tratamiento precoz, la expectativa de vida de las personas con SD aumentó en forma significativa y, por ende, es mayor la posibilidad de desarrollar otras patologías, entre ellas Ps.

Tabla 1. Patologías asociadas al Síndrome de Down en los pacientes examinados.

PATOLOGÍA ASOCIADA	HIPOTIROIDISMO	ATOPÍA	CARDIOPATÍA CONGÉNITA	INFECCIONES RESPIRATORIAS RECURRENTE	CATARATAS	ENFERMEDAD CELÍACA
N (%)	27 (45.76)	16 (27.11)	12 (20.33)	4 (6.77)	4 (6.77)	3 (5.08)

Se obtuvo una prevalencia de 8,33%, al contrastarlo con el valor obtenido por el estudio de Polenghi y col., (8% - 1990) se obtuvo $p=0.9$. Todos iniciaron su enfermedad antes de los 40 años. 4 pacientes cursaron con psoriasis leve y 1 moderada. Destacan las alteraciones del IMC en 4 pacientes, sobrepeso en 1 y obesidad en los restantes, el análisis del índice de severidad de Ps (PASI) dio como resultado un valor medio de 3.76 (IC95% 1.23-6.39).

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

En el presente estudio se encontró una prevalencia del 8,33% a través del diagnóstico clínico especializado, sin confirmación histopatológica. Esta prevalencia es coincidente con el reporte de Polenghi y col., (1990). La evaluación poblacional realizada en dos regiones diferentes, Chile e India, no reportaron casos clínicos de Ps; el primero evaluó 252 pacientes con SD y 220 personas sin SD (casos control), el segundo, 95 pacientes con SD (Aranibar y col., 2009; Sureshbabu y col., 2011). En 71 pacientes evaluados en forma prospectiva por un período de 16 meses, en edades comprendidas entre 2 meses y 25 años, la manifestación dermatológica más frecuente fue la hiperqueratosis palmar y/o plantar (queratodermia), 40%, su incidencia se incrementó en un 75% a partir de los 5 años siendo la ocurrencia más temprana a los 5 meses de vida,

Focalizamos, además, en el interés por conocer el número de personas con SD que habitan en la ciudad de Santa Fe, comprobamos la dificultad de su determinación por la gran integración de los mismos en la comunidad y la falta de un registro de personas que portan ésta trisomía; una forma de estimación, indirecta, consistió en solicitar a la Subsecretaría de Discapacidad de la Provincia de Santa Fe, un informe del número de Certificados Únicos de Discapacidad (CUD), emitidos a personas con SD, aunque el mismo no tiene carácter obligatorio y por ende no representa el total absoluto de la población con SD, es un dato con elevada aproximación, el número proporcionado fue de 219 beneficiarios en nuestra ciudad.

En conclusión, se trata de datos preliminares que deberán ser complementados con estudios posteriores.

AGRADECIMIENTOS

Esta investigación se realizó en el marco del Programa de Promoción y Apoyo a la Investigación en Temas de Interés Institucional (PAITI) - Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional del Litoral Santa Fe, Argentina. Se agradece también a la Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional del Litoral por gestionar los fondos y brindar parte del lugar de trabajo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no poseen conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Barry, K., Zancanaro, P., Casseres, R., Abdat, R., Dumont, N., y Rosmarin, D. (2021). Concomitant atopic dermatitis and psoriasis - a retrospective review. *The Journal of dermatological treatment*, 32(7), 716–720. <https://doi.org/10.1080/09546634.2019.1702147>
- Di Meglio, P., Villanova, F., y Nestle, F. O. (2014). Psoriasis. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 4(8), a015354. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a015354>
- Ercis, M., Balci, S., y Atakan, N. (1996). Dermatological manifestations of 71 Down syndrome children admitted to a clinical genetics unit. *Clinical genetics*, 50(5), 317–320. <https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.1996.tb02381.x>
- Fredriksson, T., y Pettersson, U. (1978). Severe psoriasis--oral therapy with a new retinoid. *Dermatologica*, 157(4), 238–244. <https://doi.org/10.1159/000250839>
- Guttman-Yassky, E., Krueger, J. G., y Lebwohl, M. G. (2018). Systemic immune mechanisms in atopic dermatitis and psoriasis with implications for treatment. *Experimental Dermatology*, 27(4), 409-417. <https://doi.org/10.1111/exd.13336>
- Iribas, J.L., Peralta, I., Ferraro, L. Y. y Ubogui, J. (2018). Adolescente Con Síndrome De Down Y Psoriasis Severa. Veintidos Meses De Tratamiento Con Etanercept. *Revista Argentina de Dermatología*, 99, (3), 61-70.
- Kimball, A.B., Krueger, G. y Woolley, J.M. (2004). The Dermatology Life Quality Index (DLQI) Provides Qualitatively Different Information From The PASI. *The Journal of the American Academy of Dermatology*, 606.
- Leung, D. Y. (2015). Atopic dermatitis: age and race do matter! *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 136, 1265-1267.
- Makowska, K., Nowaczyk, J., Blicharz, L., Wa'skiel Burnat, A., Czuwara, J., Olszewska, M. y Rudnicka, L. (2023). Review Immunopathogenesis of Atopic Dermatitis: Focus on Interleukins as Disease Drivers and Therapeutic Targets for Novel Treatments. *International Journal of Molecular Sciences is an international*, 24,781.
- Marmon, S., De Souza, A. y Strober, B.E. (2012). Psoriasis and Down syndrome: A report of three cases and a potential pathophysiologic link. *Dermatology Online Journal*, 18 (6),13.
- Martini, J., Bidondo, M. P., Duarte, S., Liascovich, R., Barbero, P. y Groisman, B. (2019). Prevalencia del síndrome de Down al nacimiento en Argentina. *Saludcolectiva* (15). <https://dx.doi.org/10.18294/sc.2019.1863>
- Nomura, K. (1999). Ichthyosis and Psoriasis in a Patient with Down Syndrome. *J of Dermatology* 26, 538-540.
- Parisi, R., Iskandar, I. Y. K., Kontopantelis, E., Augustin, M., Griffiths, C. E. M., Ashcroft, D. M., & Global Psoriasis Atlas (2020). National, regional, and worldwide epidemiology of psoriasis: systematic analysis and modelling study. *BMJ (Clinical research ed.)*, 369, m1590. <https://doi.org/10.1136/bmj.m1590>
- Polenghi, M.M., Piattoni, F., Orsini, G.B, Barcella, M.F., Gueli, M.R., Leuzzi, S., y Gualandri, V. (1990). Dermatologic Disorders In Down Syndrome. *The American Journal of Medical Genetics*, 7, 324-325.
- Raharja, A., Mahil, S.K. y Barker, J.N. (2021). Psoriasis: a brief overview. *Clinical Medicine* 21(3),170–173.
- Rotchford, J.P., Wash, S. y Hyman, A.B. (1961). Extreme Hyperkeratotic Psoriasis in a Mongoloid. *Arch Dermatol*, 83,127-130.
- Schepis, C., Baroneb, C., Siragusa, M., Pettinatob, R., y Romanob, C. (2002). An Updated Survey on Skin Conditions in Down Syndrome. *Dermatology* 205,234–238.
- Schepis, C., Siragusa, M. y Happlee, R. (2017). Psoriasis and Alopecia Areata in a Down Syndrome Patient: a Renbök phenomenon. *The European Journal of Dermatology* 27,300- 301.
- Śluczankowska-Głabowska, S., Ziegler-Krawczyk, A., Szumilas, K., y Pawlik, A. (2021). Role of Janus Kinase Inhibitors in Therapy of Psoriasis. *Journal of clinical medicine*, 10(19), 4307. <https://doi.org/10.3390/jcm10194307>
- Sugiura, K., Kitoh, T., Watanabe, D., Muto, M., y Akiyama, M. (2015). Childhood-onset PsA in Down syndrome with psoriasis susceptibility variant CARD14 rs11652075. *Rheumatology (Oxford, England)*, 54(1), 197–199. <https://doi.org/10.1093/rheumatology/keu419>
- Sureshbabu, R., Kumari, R., Ranugha, S., Sathyamoorthy, R., Udayashankar, C., y Oudeacoumar, P. (2011). Phenotypic and dermatological manifestations in Down Syndrome. *Dermatology online journal*, 17(2), 3.
- Takeshita, J., Grewal, S., Langan, S. M., Mehta, N. N., Ogdie, A., Van Voorhees, A. S., y Gelfand, J. M. (2017). Psoriasis and comorbid diseases: Epidemiology. *Journal of the American Academy of Dermatology*, 76(3), 377–390. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2016.07.064>
- Tan, Y., Qi, Q., Lu, C., Niu, X., Bai, Y., Jiang, C., Wang, Y., Zhou, Y., Lu, A. y Xiao, C. (2017). Citokine Imbalance as a Common Mechanism in Both Psoriasis and Rheumatoid Arthritis. *Mediators Inflamm*. Doi:10.1155/2017/2405291.
- Thomas, L., Augey, F., Chamchikh, N. y Barrut, D. (1994). Et Moulin G. Signes Cutanés De La Trisomie 21. *Ann Dermatol Ven*, 121,346-350.
- Torre, D. (2005). Serum Levels of Gamma Interferon in Patients with Down's Syndrome. *Infection*, 23,66-67.