

# Downs syndrom og covid-19 – en oversett risikogruppe?

---

## DEBATT

MARIA BELLAND OLSEN

E-post: [m.b.olsen@ous-research.no](mailto:m.b.olsen@ous-research.no)

Maria Belland Olsen er ph.d., molekylærbiolog og postdoktor ved Institutt for indremedisinsk forskning, Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet. Hun forsker på immunsystemets rolle i hjerte- og karsykdom og har selv en bror med Downs syndrom.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

---

Mennesker med Downs syndrom er disponert for en lang rekke tilstander som også er kjente risikofaktorer for et alvorlig forløp av covid-19. I tillegg har de et dysregulert immunapparat. Hvordan kan vi best beskytte dem under pandemien?

Overvekt, diabetes og hjertesykdom er risikofaktorer for utvikling av et alvorlig covid-19-forløp (1), og disse risikofaktorene er *alle* vanlige hos mennesker med Downs syndrom. I tillegg kan de ha en rekke andre tilstander som gjør dem sårbare. Spesielt urovekkende er risikoen for alvorlig og dødelig utfall ved sepsis og virale/bakterielle luftveisinfeksjoner (2, 3). Infeksjonssykdom, inkludert pneumoni, er den vanligste dødsårsaken blant mennesker med Downs syndrom (4).

## Et dysregulert immunsystem

Hvordan SARS-CoV-2-infeksjon arter seg hos mennesker med et dysregulert immunapparat forårsaket av et ekstra kromosom 21, er enda ikke kjent, men forskere med dyptgående kunnskap om immunregulering ved Downs syndrom kommer med sterke advarsler (5). Ved alvorlig covid-19-forløp har man sett store endringer i *antall, sammensetning og aktiveringsgrad* av T-celler, B-celler, monocytter og andre immunceller (6). Mye ved denne immunsignaturen kan ligne normalt tilstanden ved trisomi 21.

Infeksjonssykdom, inkludert pneumoni, er den vanligste dødsårsaken blant mennesker med Downs syndrom

I tillegg til lymfopeni, er undergrupper av både monocytter og T-celler programmert slik at de er mer proinflammatoriske hos personer med Downs syndrom (7, 8). Videre kan effektor-T-celler fra mennesker med Downs syndrom ikke kontrolleres av regulatoriske T-celler (7), og mangel på denne styringsmekanismen kan tenkes å forverre en overaktiv inflammasjonsrespons ved en eventuell SARS-CoV-2-infeksjon. Dessuten har personer med Downs syndrom forhøyede nivåer av plasmablaste (6), og dette er en celletype man har funnet økende nivåer av i takt med alvorlighetsgraden av covid-19-forløp (8).

Mange av genene lokalisert på kromosom 21 har viktige roller i immunforsvaret

Analyser av fullblod eksponert for levende influensa A-virus, tatt fra friske barn med Downs syndrom, viser signifikant mer produksjon av tumornekrosefaktor (TNF), interleukin-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ), IL-6, interferon- $\alpha$  (INF- $\alpha$ ) og INF- $\gamma$ , sammenliknet med deres søskens blod (9). Selv ved fravær av infeksjon har mennesker med Downs syndrom tegn på en mild *cytokinstorm* med forhøyede verdier av CRP og signalstoffene IL-6, IL-2, TNF, INF- $\gamma$ -indusert protein-10 (IP-10), IL-10 og monocyttekjemotaktisk protein-1 (MCP-1) (7, 10, 11), alle svært relevante for alvorlig covid-19-sykdom.

## Ekstra genkopier gir ubalanse

Hvorfor mennesker med Downs syndrom har et dysregulert immunsystem, er ikke fullstendig klart, men en viktig årsak kan være at mange av genene lokalisert på kromosom 21 har viktige roller i immunforsvaret. For eksempel ligger fire av seks interferonreseptorer på kromosom 21. Reseptorene er overuttrykt i cellemembranen på mange ulike celletyper, og både immunceller og ikke-immunceller har vist seg å være hypersensitive for interferonstimulering (7). En konstant interferonsignalering vil påvirke omgivelsene i en proinflammatorisk retning, og med et dysregulert immunsystem vil responsen på SARS-CoV-2 kunne skyte langt over mål.

## Føre var

Så langt mangler det store studier på covid-19 og Downs syndrom, men det finnes preprintartikler og publiserte kasuistikker som beskriver alvorlig sykdomsforløp hos barn (12–14) og voksne (15) med Downs syndrom innlagt med covid-19. I en studie fant man at pasientene med Downs syndrom gjennomsnittlig var ti år yngre, hadde et mer alvorlig sykdomsforløp og hadde større sannsynlighet for å utvikle sepsis, sammenliknet med covid-19-pasienter uten Downs syndrom (16).

Pasientene med Downs syndrom var gjennomsnittlig ti år yngre, hadde et mer alvorlig sykdomsforløp og hadde større sannsynlighet for å utvikle sepsis

Basert på hva vi vet om immunsystemet og risikofaktorer hos mennesker med Downs syndrom, mener jeg vi bør ta ekstra grep for å beskytte denne gruppen mot alvorlig sykdom og død. Barn og voksne med Downs syndrom er gjerne i nærkontakt med svært mange mennesker gjennom barnehage, skole, jobb og bolig. Isolasjon for å unngå smitte er ikke et alternativ for denne gruppen, da forutsigbarhet og opprettholdelse av rutiner er essensielt for å bevare livskvalitet og mental helse.

Det bør derfor, etter min mening, legges opp til et lett tilgjengelig og tilrettelagt testtilbud av barn og voksne med Downs syndrom, inkludert deres nærkontakter. Det kan være utfordrende å oppdage sykdom hos personer med Downs syndrom, og videre kan det være vanskelig å ta opp en god sykdomshistorie. Det er viktig at helsepersonell er ekstra på vakt og klar over den ekstra risikoen som følger diagnosen.

---

### LITTERATUR:

1. Zhou Y, Yang Q, Chi J et al. Comorbidities and the risk of severe or fatal outcomes associated with coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Int J Infect Dis* 2020; 99: 47–56. [PubMed][CrossRef]
2. Garrison MM, Jeffries H, Christakis DA. Risk of death for children with down syndrome and sepsis. *J Pediatr* 2005; 147: 748–52. [PubMed][CrossRef]
3. Bloemers BL, Broers CJ, Bont L et al. Increased risk of respiratory tract infections in children with Down syndrome: the consequence of an altered immune system. *Microbes Infect* 2010; 12: 799–808. [PubMed][CrossRef]
4. Englund A, Jonsson B, Zander CS et al. Changes in mortality and causes of death in the Swedish

- Down syndrome population. *Am J Med Genet A* 2013; 161A: 642–9. [PubMed][CrossRef]
5. Espinosa JM. Down syndrome and COVID-19: A perfect storm? *Cell Rep Med* 2020; 1: 100019. [PubMed][CrossRef]
  6. Laing AG, Lorenc A, Del Molino Del Barrio I et al. A dynamic COVID-19 immune signature includes associations with poor prognosis. *Nat Med* 2020; 9. doi: 10.1038/s41591-020-1038-6. [PubMed][CrossRef]
  7. Araya P, Waugh KA, Sullivan KD et al. Trisomy 21 dysregulates T cell lineages toward an autoimmunity-prone state associated with interferon hyperactivity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2019; 116: 24231–41. [PubMed][CrossRef]
  8. Waugh KA, Araya P, Pandey A et al. Mass cytometry reveals global immune remodeling with multi-lineage hypersensitivity to type I interferon in down syndrome. *Cell Rep* 2019; 29: 1893–1908.e4. [PubMed][CrossRef]
  9. Broers CJ, Gemke RJ, Weijerman ME et al. Increased pro-inflammatory cytokine production in Down Syndrome children upon stimulation with live influenza A virus. *J Clin Immunol* 2012; 32: 323–9. [PubMed][CrossRef]
  10. Zhang Y, Che M, Yuan J et al. Aberrations in circulating inflammatory cytokine levels in patients with Down syndrome: a meta-analysis. *Oncotarget* 2017; 8: 84489–96. [PubMed][CrossRef]
  11. Sullivan KD, Evans D, Pandey A et al. Trisomy 21 causes changes in the circulating proteome indicative of chronic autoinflammation. *Sci Rep* 2017; 7: 14818. [PubMed][CrossRef]
  12. Mazzotta F, Troccoli T, Caselli D et al. Acral rash in a child with COVID-1. *Eur J Pediatr Dermatol* 2020; 30: 79–82.
  13. Ahmad K, Mazza A, Bonanomi E et al. COVID-19 and children with Down syndrome: Is there any real reason to worry? Case report. *Research Square* 2020 doi: 10.21203/rs.3.rs-44432/v1. [CrossRef]
  14. Krishnan US, Krishnan SS, Jain S et al. SARS-CoV-2 infection in patients with Down syndrome, congenital heart disease, and pulmonary hypertension: Is Down syndrome a risk factor? *J Pediatr* 2020; 225: 246–8. [PubMed][CrossRef]
  15. De Cauwer H, Spaepen A. Are patients with Down syndrome vulnerable to life-threatening COVID-19? *Acta Neurol Belg* 2020; 120: 1–3. [PubMed]
  16. Malle L, Gao C, Bouvier N et al. COVID-19 hospitalization is more frequent and severe in Down syndrome medRxiv 2020 doi: 10.1101/2020.05.26.20112748. [CrossRef]

---

Publisert: 1. oktober 2020. Tidsskr Nor Lægeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.20.0754  
Mottatt 20.9.2020, første revisjon innsendt 23.9.2020, godkjent 28.9.2020.  
© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no