



ARTIGO ORIGINAL

Avaliação dos fatores associados a infecções recorrentes e/ou graves em pacientes com síndrome de Down

Evaluation of factors associated with recurrent and/or severe infections in patients with Down's syndrome

Luciana M.A. Ribeiro¹, Cristina M.A. Jacob², Antonio C. Pastorino³,
Chong A.E. Kim⁴, Ângela B.F. Fomin³, Ana Paula B.M. Castro³

Resumo

Objetivos: avaliar as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de pacientes com síndrome de Down e infecções recorrentes e/ou graves, bem como avaliar a presença de imunodeficiência nesta população.

Métodos: foram avaliados, através de protocolo epidemiológico, clínico e laboratorial, incluindo aspectos imunológicos, pacientes com diagnóstico de síndrome de Down, através de estudo cromossômico, com queixa de infecções recorrentes e/ou graves, acompanhados no Ambulatório de Alergia e Imunologia do Departamento de Pediatria da FMUSP, no período de 1990 a 1999.

Resultados: a distribuição entre sexos foi 1,6M : 1F, com idade variando entre um ano e 12 anos e 10 meses (média de 2a7m). Do total de 45 casos avaliados, 40 referiam infecções recorrentes, e cinco, sepse. Dos pacientes com infecções recorrentes, 31 preenchi- am os critérios adotados de infecção de repetição, sendo as pneumonias e as rinofaringites as infecções mais referidas. Cardiopatias foram encontradas em 62,2% dos casos, sendo mais prevalentes nas crianças com pneumonias de repetição. Quanto aos parâmetros imunológicos, encontrou-se dois casos com deficiência de IgG2, dois com baixo número de linfócitos CD4+, e outros dois com redução de resposta proliferativa a mitógenos. Cinco casos apresentaram redução da atividade de células NK. Soropositividade para citomegalovírus foi encontrada em 22 de 36 casos avaliados (61,1%).

Conclusões: embora os dados aqui relatados sejam específicos para esta população, ressaltam a necessidade da pesquisa de imunodeficiência em pacientes com síndrome de Down que mantenham processos infecciosos após o adequado controle das patologias associadas.

J Pediatr (Rio J) 2003;79(2):141-8: síndrome de Down, cardiopatias congênitas, infecção, síndromes de deficiência imunológica.

Abstract

Objectives: to evaluate epidemiological, clinical and laboratorial aspects of patients with Down syndrome, who present recurrent and/or severe infections, as well as to evaluate the presence of immunodeficiency in this population.

Methods: patients with Down syndrome diagnosed by chromosome analysis with recurrent and/or severe infections, followed at the Allergy and Immunology Unit of Children's Institute from 1990 to 1999, were submitted to an epidemiological, clinical and laboratorial protocol, including immunological aspects.

Results: sex distribution was 1.6 M:1 F, with age ranging from 1 to 12 years and 10 months (average = 2y7m). Forty patients reported recurrent infections and five, sepsis. Out of all patients with recurrent infection, 31 fulfilled the repeated infection criteria, with pneumonia and rhinopharyngitis as the most common infections. Congenital heart diseases were found in 62.2% of cases, more frequent in the repeated pneumonia group. Immunological evaluation showed two cases with IgG2 deficiency, two with low lymphocytes CD4+ count, and two cases with reduced blastogenic response to mitogens. Five cases had reduced NK cells function. Seropositivity for CMV was found in 22 of 36 cases analyzed (61.1%).

Conclusions: although the data found in this study are valid for this specific population, the authors point out the necessity of the immunodeficiency research in Down syndrome patients with maintenance of infection besides the appropriated control of associated diseases.

J Pediatr (Rio J) 2003;79(2):141-8: Down syndrome, heart disease, infection, immunologic deficiency syndromes.

1. Mestre em Medicina pela FMUSP, São Paulo.

2. Chefe da Unidade de Alergia e Imunologia do Departamento de Pediatria da FMUSP, São Paulo.

3. Médico(a) Assistente da Unidade de Alergia e Imunologia do Departamento de Pediatria da FMUSP, São Paulo.

4. Chefe da Unidade Genética do Departamento de Pediatria da FMUSP, São Paulo.

Fonte financiadora: CAPES / CNPq.

Artigo submetido em 02.10.02, aceito em 22.01.03.

Introdução

A síndrome de Down (SD) tem incidência diretamente proporcional à idade materna, acometendo 1:700 nascidos vivos^{1,2}. O diagnóstico pode ser realizado clinicamente no período neonatal, através dos critérios de Hall, e confirmado por estudo cromossômico³.

A morbidade por doenças infecciosas é elevada, sendo mais frequentes as infecções respiratórias⁴. Outras patologias estão associadas à síndrome, principalmente as cardiopatias⁵. Estudos da última década classificam a SD como doença progeróide, sendo o processo de envelhecimento precoce o responsável pelas alterações imunológicas, doenças auto-imunes e neoplasias em faixa etária precoce em relação à população geral^{6,7}. Diversos autores demonstram alterações em todos os setores da resposta imune, independente da expressão clínica destas alterações⁶⁻¹¹.

Estudos sobre a relação entre processos infecciosos e imunodeficiências em pacientes com SD são escassos na literatura. O presente estudo tem por objetivo avaliar as características epidemiológicas, clínicas e laboratoriais de pacientes com SD que apresentem infecções recorrentes e/ou graves, bem como avaliar a presença de imunodeficiência nesta população.

Métodos

Foram avaliados todos os 49 pacientes com SD encaminhados à Unidade de Alergia e Imunologia do Departamento de Pediatria da FMUSP-SP com queixa de processos infecciosos recorrentes e/ou graves, para avaliação imunológica, no período de janeiro/1990 a julho/1999. Quatro crianças foram excluídas da casuística por não terem realizado estudo cromossômico (uma das crianças evoluiu a óbito por sepse antes da realização do exame, e as outras três mudaram de estado antes da conclusão dos exames). Assim, foram incluídas no estudo 45 crianças com SD. Realizou-se um corte transversal em fevereiro/1996, com complementação de dados laboratoriais incluídos no protocolo. A partir desta data, os pacientes foram incluídos prospectivamente no estudo. As crianças foram submetidas a um protocolo contendo dados clínico-epidemiológicos, tais como: histórico gestacional, antecedentes familiares, sexo, idade, caracterização dos processos infecciosos, doenças associadas e exame físico detalhado.

Os critérios de *infecção de repetição* adotados foram os seguintes:

- pneumonias: três ou mais episódios em um ano¹²;
- otites: três ou mais episódios em seis meses, ou quatro ou mais episódios em um ano¹³;
- amidalites: cinco infecções no período de um ano¹⁴;
- rinofaringites comuns: 12 ou mais episódios ao ano¹³;
- sinusites: quatro ou mais episódios em seis meses, com resposta à terapêutica medicamentosa¹³.

Os pacientes encaminhados com infecções e que não preenchiem estes critérios foram denominados portadores de *infecções recorrentes*.

Para classificar as crianças quanto ao peso e estatura, utilizamos as curvas de Cronk *et al.*¹⁵, específicas para avaliação pôndero-estatural de crianças com SD.

Para avaliação da *imunidade inespecífica*, foram realizados *leucograma*, considerando-se neutropenia um número de neutrófilos abaixo de 1.500 céls/mm³ e linfopenia número total de linfócitos abaixo de 1500 céls/mm³¹⁸; *teste de redução do nitrobluetetrazolium (NBT)*, modificado do original de Park¹⁶, e *quimiotaxia de neutrófilos* utilizando-se membranas de éster de celulose (SMWP ou SCWP 1300 – Milipore Filter Corp Bedford Mass, EUA)¹⁷, ambos com leucócitos estimulados por PMA (*phorbol mirystate acetate* – Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, EUA). Adotou-se como critério de normalidade para o NBT a presença de mais de 70% dos neutrófilos com grânulos de formação. Para a quimiotaxia, o resultado foi expresso em micras, e adotou-se como critério de normalidade o valor mínimo de 60 micras¹⁸. A avaliação do *complemento total e frações* foi realizada através de dosagem do CH50 em hemácias de carneiro e C3 e C4 por nefelometria (anticorpos antiC3 e antiC4 humanos – Behring Diagnostics Inc., MA, EUA).

Com relação à avaliação da *imunidade humoral*, realizou-se a quantificação de *imunoglobulinas IgA, IgM e IgG* por nefelometria (anticorpos de coelho – Behringwerck, AG Marburg, Germany), *IgE* por quimioluminescência, e das *subclasses de IgG (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4)* por imunodifusão radial simples (anticorpos monoclonais *Cal Bichem* – Germany). Para avaliar a produção ativa de anticorpos da classe IgM, foi realizada a avaliação dos títulos de *isohemaglutininas* e dos anticorpos da classe IgG, os *anticorpos antipoliiovírus I, II e III* e o *anticorpo anti-sarampo*, através da técnica de neutralização. Para as imunoglobulinas séricas, adotou-se como critério de normalidade as curvas de Naspitz *et al.*¹⁹, e para as subclasses de IgG, as curvas de Oxelius²⁰.

Quanto à *imunidade celular*, foram realizados: (a) *subpopulações de linfócitos* por citometria de fluxo (anticorpos monoclonais *Coulter Immunology, Florida, EUA*), e valores de normalidade descritos por Comans-Bitter²¹; (b) *testes cutâneos de hipersensibilidade tardia* em crianças acima de dois anos de idade, utilizando-se: PPD (derivado purificado protéico de *Mycobacterium bovis* – Ministério da Saúde - Brasil), varidase (estreptoquinase/estreptodornase - Upjohn), tricofitina e levedurina (Instituto Atauilpho de Paiva - RJ). Adotou-se como critério de normalidade a presença de endurecimento superior a cinco milímetros a pelo menos um antígeno; (c) *resposta blastogênica de linfócitos*, utilizando-se fitohemaglutinina A (*PHA* – Difco, Detroit, Michigan, EUA); Pokeweed (*PWM* – Sigma Chemical Company, St Louis, EUA); anticorpo monoclonal OKT3 (*Ortho Diagnostics, Raritan, NJ, EUA*) e antígeno de *Candida* (CMA), nas diluições consideradas ótimas. Adotou-se como critério de normalidade o aumento da contagem por minuto de 10 a 20 vezes o valor basal de incorporação de timidina tritiada (*Amersham International, UK*),

exceto para a *Candida*, quando aceitamos como adequado o aumento de cinco vezes¹⁸; (d) *atividade lítica de células NK*, realizada através do micrométodo descrito por Guillow²². O critério de normalidade adotado foi determinado por curvas obtidas a partir da análise de uma população normal, padronizadas no próprio laboratório.

Além da avaliação imunológica, todas as crianças foram submetidas à sorologia para citomegalovírus (CMV), pelo método de ELISA e sorologia para hepatite B.

Todos os responsáveis foram esclarecidos quanto aos objetivos, métodos e necessidade de exames laboratoriais, sendo o paciente incluído no estudo somente após a concordância com os termos de consentimento livre e esclarecido, de acordo com as normas do Comitê de Pesquisa e Ética da instituição. Todos os procedimentos aqui relatados foram aprovados pelo Comitê de Ética e Pesquisa da instituição.

Para estudo das associações entre variáveis, foram utilizados o teste de qui-quadrado e o teste exato de Fisher, com nível de significância de $p \leq 0,05$.

Resultados

Das 45 crianças incluídas no estudo, 17 eram do sexo feminino (37,8%), e 28 do sexo masculino (62,2%), com idade média, à inclusão, de dois anos e 7 meses, variando entre 1 ano e 12 anos e 10 meses, mediana de 1 ano e 8 meses.

A média de idade materna à gestação foi de 31 anos (18-44 anos), mediana de 32 anos, idade mínima de 18 anos e idade máxima 44 anos. Nove mães (21,4%) referiam história de aborto espontâneo anterior, e 14% referiram outros casos de SD na família.

Com relação ao estudo cromossômico, a trissomia simples foi a mais frequentemente encontrada (91,1%), havendo três casos de mosaïcismo (6,7%), e um caso de translocação do tipo 21q; 21q, sendo o estudo cromossômico dos pais desta criança normal.

Quanto ao motivo de encaminhamento, 40 crianças (88,9%) foram referenciadas por infecções de repetição, sendo estas infecções diagnosticadas inicialmente pelas equipes que faziam o seguimento do paciente (Ambulatório Geral, INCOR, Ambulatório de Genética), e algumas na Unidade de Alergia e Imunologia. Em especial, no caso das pneumonias, estas foram consideradas quando descritas pela equipe que encaminhou o paciente, havendo revisão sistemática das radiografias quando estas estavam de posse dos pais ou responsáveis. Após avaliação clínica e aplicação dos critérios de infecção de repetição adotados, 68,9% (n=31) dos pacientes caracterizaram-se como portadores de infecção de repetição, estando os tipos de infecção apresentados na Tabela 1.

Cinco pacientes (11,1%) foram encaminhados por sepe nos primeiros seis meses de vida, e além destes, dois pacientes encaminhados por infecções recorrentes também apresentaram antecedente de sepe anterior.

Tabela 1 - Tipos de infecções encontrados em 31 crianças com síndrome de Down e infecções de repetição

Infecções de repetição	N*	% †
Pneumonias	18	58,0
Otitis	7	22,6
Rinofaringites comuns	21	67,7
Amidalites	2	6,5
Sinusites	3	9,7
Dois ou mais tipos	13	42,0

* N= número de crianças acometidas pela infecção em questão.

† Percentual do número de pacientes com infecção de repetição (n=31).

À avaliação pôndero-estatural, a distribuição dos pacientes com SD, segundo os percentis de peso e estatura de acordo com as curvas de Cronk *et al.*¹⁰, encontra-se na Figura 1.

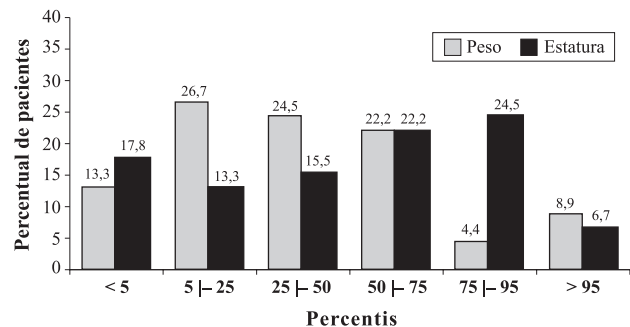


Figura 1 - Distribuição de 45 pacientes com SD quanto aos percentis de peso e de estatura, de acordo com as curvas de Cronk *et al.*³³

Os diagnósticos associados encontrados nos 45 pacientes avaliados estão demonstrados na Figura 2.

Dos pacientes avaliados, 28 eram cardiopatas (62,2%), sendo os diferentes tipos de cardiopatia apresentados na Tabela 2.

Correlacionando-se a presença de pneumonias nos grupos com e sem cardiopatias com a faixa etária, observamos que a presença de pneumonia foi maior em crianças de faixa etária menor, em ambos os grupos, conforme a Figura 3.

Houve predominância estatisticamente significativa de cardiopatias no grupo com pneumonias de repetição quando comparado ao grupo sem este achado (Tabela 3).

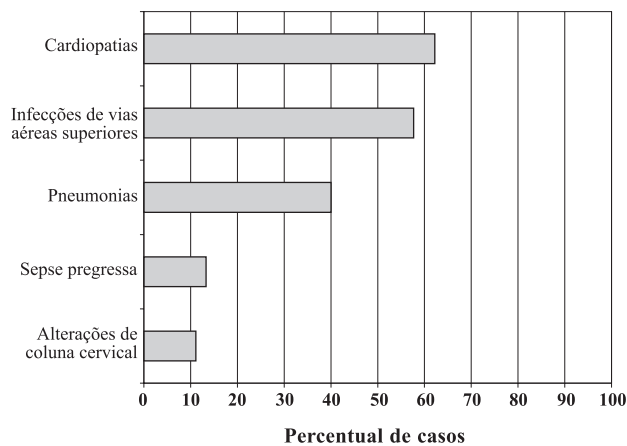
Tabela 2 - Distribuição dos diferentes tipos de cardiopatias em 28 pacientes com síndrome de Down

Cardiopatias	N*	%†
Comunicação interatrial	13	46,4
Comunicação interventricular	7	25,0
Persistência do canal arterial	9	32,1
Defeito do septo atrioventricular	8	28,6
Tetralogia de Fallot	2	7,1
Associações (um ou mais tipos)	16	57,1

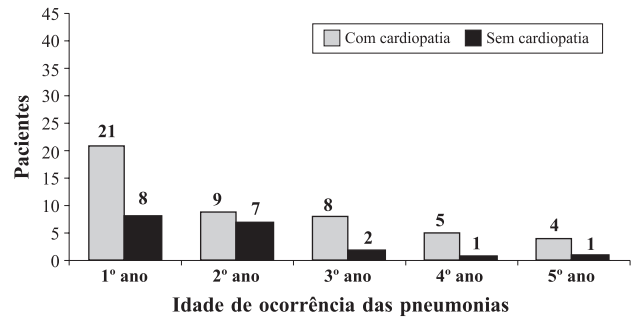
* N = número de crianças acometidas pela cardiopatia em questão.

† percentual do número total de pacientes com cardiopatia (n=28).

As alterações imunológicas encontradas nos pacientes deste estudo estão resumidas na Tabela 4.

**Figura 2** - Patologias apresentadas até o final do estudo pelas 45 crianças com síndrome de Down**Tabela 3** - Associação entre pneumonias de repetição e cardiopatias em 45 pacientes com síndrome de Down

	Pneumonias de repetição				Total	
	Não		Sim			
Cardiopatias	N	%	N	%	N	%
Não	15	55%	2	11,1	17	38,8
Sim	12	44,5	16	88,9	28	62,2
Total	27	100,0	18	100,0	45	100,0

 $\chi^2 = 9,08p = 0,003$ ***Figura 3** - Número de pacientes com síndrome de Down e pneumonias de acordo com a faixa etária nos grupos com e sem cardiopatia

Quanto à avaliação dos fagócitos, observou-se neutropenia transitória em dois dos 45 pacientes avaliados, com normalização dentro de seis meses da primeira coleta. Nestes pacientes, não havia história de uso de drogas, nem infecções. Dos pacientes avaliados, 29 foram submetidos ao teste de redução do NBT e à avaliação de QTX, e três apenas ao teste de redução do NBT, sendo que nenhum dos exames apresentou alterações.

Em 25 das 45 crianças (55,5%), realizou-se dosagem de CH50, C3 e C4, sendo que todos os exames encontravam-se dentro dos limites de normalidade.

Com relação à imunidade humoral, de 43 pacientes com SD e avaliação de imunoglobulinas séricas, quatro (9,3%) apresentaram hipergamaglobulinemia às custas da elevação do IgG, e os demais valores de imunoglobulinas foram normais. Estes pacientes com hipergamaglobulinemia apresentavam idade de um ano, um ano e quatro meses, seis anos e dois meses e sete anos. Posteriormente, reavaliando estas quatro crianças e verificando estes dados, indicou-se para estas crianças a avaliação de anticorpos antitireoglobulina e antiperoxidase, e naqueles pacientes abaixo de dois anos, observamos títulos elevados destes auto-anticorpos. A avaliação dos hormônios tireoideanos destas duas crianças demonstrou níveis de TSH acima de 10ng/dl, com dosagens normais de T3 e T4. Clinicamente, não havia sinais de hipotireoidismo.

Duas das 21 crianças avaliadas quanto às subclasses de IgG apresentaram deficiência de IgG2. As dosagens de subclasses foram realizadas em mais de um momento, para confirmação, sendo as últimas realizadas com as idades de quatro anos e cinco anos e um mês. Clinicamente, uma das crianças apresentava rinofaringites comuns de repetição e episódios de pneumonia que não preenchiam o critério de pneumonia de repetição adotado; a outra criança apresentava infecções recorrentes de múltiplos sítios.

Na avaliação de produção ativa de anticorpos, 31 pacientes foram submetidos à realização de isohemaglutininas, sendo que dois deles apresentaram títulos de 1:4 de IgM

Tabela 4 - Alterações imunológicas encontradas nos pacientes com síndrome de Down

Alterações imunológicas	N*
Neutropenia transitória	2/45
Aumento de níveis séricos de IgG	4/43
Deficiência de IgG2	2/21
Ausência de resposta a vírus vacinais (sarampo/pólio)	1/33
Ausência de resposta à vacina da hepatite B	5/21
Títulos de iso-hemaglutininas < 1/8	2/31
Níveis de CD4 < percentil 5	2/32
Níveis de CD8 < percentil 5	3/32
Níveis de CD8 > percentil 95	6/32
Baixa resposta proliferativa à cultura de linfócitos (≥ 1 mitógeno)	13/30
Atividade lítica de cél. NK < percentil 5	5/22

* número de exames alterados/ número de exames realizados.

antiB, ambos com 1 ano de idade e tipagem sanguínea do grupo A.

Em relação à hepatite B, em 21 casos nos quais a sorologia pré-vacinal foi negativa, pôde-se avaliar a resposta vacinal, que foi positiva em 76,1% das crianças¹⁶. As crianças com falta de resposta foram encaminhadas para revacinação. Quanto à resposta a outros vírus vacinais, apenas uma do total de 33 crianças avaliadas apresentou alteração, com sorologia negativa para sarampo após esquema vacinal completo. Clinicamente, esta criança apresentava amidalites de repetição, sem outros achados relevantes. Os níveis de imunoglobulinas séricas, subclasses de IgG, anticorpos antipoliiovírus e subpopulações de linfócitos encontravam-se dentro dos limites de normalidade para este paciente.

A sorologia para CMV foi realizada em 36 pacientes, sendo que 61,1% destes apresentavam positividade para anticorpos da classe IgG, e nenhum deles para a classe IgM.

Na avaliação da imunidade celular, a contagem de linfócitos CD4+ e CD8+ foi realizada em 32 pacientes. Na contagem de linfócitos CD4+, dois pacientes (6,3%) apresentavam valores abaixo do percentil 5 para a idade. Estes pacientes haviam apresentado um episódio de sepse nos primeiros seis meses de vida. Na contagem de linfócitos CD8+, seis crianças (18,8%) apresentaram valores acima do percentil 95, e três (9,4%), abaixo do percentil 5 para a idade. Das crianças com aumento de linfócitos CD8+, uma apresentava hipergamaglobulinemia, com altos títulos de auto-anticorpos (antiperoxidase e antitireoglobulina). Quanto aos testes cutâneos de hipersensibilidade tardia, 31 pacientes foram testados para pelo menos um mitógeno (PPD, varidase, tricoftina, levedurina), dos quais 13 (41,9%) resultaram negativos. Das 13 crianças com testes cutâneos

negativos, nove tinham resposta blastogênica de linfócitos normal à cultura com mitógenos, três não realizaram cultura, e uma criança de dois anos e oito meses apresentava cultura de linfócitos alterada para o mitógeno PHA, porém com resposta normal ao mitógeno OKT3.

Com relação ao estímulo com PHA, além do caso acima citado, dois outros pacientes não responderam a este mitógeno, porém com resposta normal a três outros mitógenos (PW, OKT3 e *Candida*). Um paciente não apresentou resposta da cultura de linfócitos aos mitógenos PW e OKT3, porém sem outras alterações clínicas e/ou laboratoriais durante o seguimento clínico. Quanto à resposta proliferativa à *Candida*, seis pacientes tiveram resposta alterada, porém cinco destes apresentaram resposta normal a outros três mitógenos e sem manifestações clínicas compatíveis com imunodeficiência celular.

Vinte e dois pacientes foram submetidos à avaliação da atividade das células NK, dos quais cinco (22,7%) apresentaram resultado inferior aos padrões de normalidade. A totalidade destes pacientes apresentava otites de repetição. À avaliação imunológica, todos possuíam títulos de IgG positivos para o citomegalovírus.

Discussão

A relação entre infecções e SD é pouco abordada na literatura atual, sendo descritas causas de morbidade genéricas, nas quais as infecções respiratórias constituíam a causa principal de óbito no início do século, atualmente já ocupando posição secundária como causa de mortalidade⁴.

Esta casuística constituiu-se de uma população especial de pacientes pediátricos com SD, que foram encaminhados a um hospital terciário de alta complexidade, não sendo

representativa da população geral de pacientes com SD, mas sim daqueles com alta morbidade, seja pelo maior número de processos infecciosos, seja pela cardiopatia encontrada em muitos destes pacientes.

O déficit de ganho pômbero-estatural é freqüente na SD. Neste estudo, observa-se que mais de 80% dos pacientes foram classificados em percentis de peso e estatura acima do percentil 10, a despeito da alta prevalência de cardiopatia e de serem portadores de infecções de repetição e/ou graves, com elevada morbidade. Isto pode ser decorrente de vários fatores, entre eles o atendimento em centro especializado com controle adequado dos processos mórbidos associados à SD e a tendência mundial de elevação dos valores médios de estatura dos pacientes com SD.

Uma das indicações para pesquisa de ID é a ocorrência de infecções de repetição, segundo critérios pré-estabelecidos²³. A aplicação dos critérios aqui adotados nos pacientes que referiam este dado na história clínica reduziu o grupo referido como portador de infecções de repetição de 88,9% para 68,9%. Neste estudo, a pesquisa de ID foi realizada em todos os pacientes, já que é conhecida a associação entre esta síndrome e a ocorrência de ID, mesmo na ausência de dados clínicos característicos. Neste estudo, a presença de infecções recorrentes e/ou sepse tornam esta população de maior probabilidade para achado de ID. Esta pesquisa ativa possibilitou este diagnóstico em dois pacientes com processos recorrentes, sem necessariamente o habitual preenchimento dos critérios relacionados à ID. Este fato reforça a idéia de que nos pacientes com SD a avaliação de ID deve abranger todos os pacientes com infecções recorrentes, independente dos critérios estabelecidos.

A observação clínica de ocorrência das pneumonias nos primeiros anos de vida e redução drástica da prevalência após dois a três anos de idade poderia representar a época do controle das cardiopatias, seja através de tratamento clínico ou cirúrgico, bem como com o início de seguimento especializado em hospital terciário, com pronto atendimento das intercorrências infecciosas. Estes fatos ressaltam a importância dos cuidados gerais destes pacientes, independente da ocorrência de alterações na resposta imune.

Nesta casuística, a prevalência de cardiopatias foi elevada, justificando-se pelo encaminhamento originado de centros especializados de atendimento terciário e pela maior prevalência de processos infecciosos do trato respiratório em pacientes cardiopatas.

A avaliação imunológica dos pacientes apresentou dados que merecem destaque. A ausência de alterações à avaliação funcional de fagócitos poderia justificar-se pela baixa média de idade à inclusão no estudo, já que os dados de literatura mostram alteração do setor fagocítico diretamente proporcional à idade, fazendo parte do processo de envelhecimento precoce que ocorre na SD²⁴. Outro fato que pode ter influenciado este achado foi a utilização de PMA (*Phorbol Myristate Acetate*) como estimulador de

fagócitos, com capacidade superior ao LPS (lipopolissacáride de *Escherichia coli*), utilizada na maioria dos estudos relatados na literatura^{16,17,25,26}. Ainda, as populações avaliadas nos relatos de literatura que encontraram alterações de fagócitos eram de pacientes com SD associada a periodontites, achado comum em pacientes com imunodeficiência do setor fagocítico e SD^{25,26}. Nos pacientes desta casuística, não havia história, ou achados clínicos compatíveis com periodontite.

Em relação a hipergamaglobulinemia, estudos demonstram níveis séricos de imunoglobulinas normais até o sexto ano de vida, com posterior elevação dos níveis de IgG e IgA^{7,9}. Dos quatro pacientes com hipergamaglobulinemia, dois tinham menos de seis anos, apresentando alterações laboratoriais da função tireoideana. A prevalência de hipotireoidismo em SD na literatura varia entre 28 a 64% dos casos, sendo que o início das manifestações e a presença de positividade para os auto-anticorpos são muito mais freqüentes acima dos 10 anos, com 48% dos pacientes afetados, segundo Zori²⁷, e apenas 20% abaixo desta faixa etária, o que ressalta a necessidade de seguimento evolutivo destes pacientes, para detecção precoce de manifestações clínicas de doenças auto-imunes.

Em relação à deficiência da subclasse IgG2, nossos achados foram similares aos de Avanzini et al.⁹, porém não comparáveis pelas características peculiares desta população e pela baixa idade dos pacientes desta casuística, já que as alterações de subclasses são descritas a partir de nove anos⁹.

Destacamos, nesta casuística, a freqüente positividade da sorologia para CMV, o que em nossos pacientes poderia ser decorrente de institucionalização parcial ou integral mais do que a exposição a hemoderivados, já que poucos pacientes foram submetidos a procedimentos cirúrgicos.

Quanto à avaliação celular, alguns autores descreveram alterações tímicas que levariam à redução da população periférica de linfócitos, particularmente linfócitos CD4+ e CD8+, já ao nascimento^{28,29}. Cossarizza et al. demonstraram redução do número absoluto de linfócitos CD4+ com a progressão da idade, sendo esta a primeira subpopulação de linfócitos a apresentar-se reduzida em crianças de 9 a 12 anos⁶. Neste estudo, observamos apenas dois casos de redução da contagem de linfócitos CD4+, com avaliação funcional normal. Embora estas crianças tivessem antecedentes de sepse pregressa, não foi possível estabelecer associação entre este dado e a redução de linfócitos CD4+.

As alterações funcionais de linfócitos também foram relevantes, considerando-se a idade precoce de sua manifestação. A interpretação da resposta aos testes cutâneos de hipersensibilidade tardia deve ser complementada com a realização da cultura de linfócitos com mitógenos. Assim, ressaltamos que esses testes têm sua importância como método de triagem para avaliação da imunidade celular, devendo os resultados ser confirmados pela cultura de linfócitos com mitógenos. É consenso na literatura que a

resposta blastogênica à PHA é a primeira a se alterar no processo de envelhecimento precoce dos pacientes com SD, geralmente por volta dos dez anos de idade^{6,8}. Os pacientes desta casuística com alteração à resposta blastogênica de linfócitos têm idade inferior àquela relatada em literatura, e isso poderia refletir a maior morbidade desta população, com precocidade das alterações imunológicas. O seguimento destes pacientes é fundamental para se verificar o declínio progressivo dessa resposta, bem como aos outros mitógenos, sendo necessária a vigilância para infecções e outras patologias associadas a essa alteração.

Quanto às células NK, na SD verifica-se o aumento do número destas células, porém com fenótipo diferenciado em relação à população geral, com predomínio das células HNK1+CD3+, que constituem uma população de células NK funcionalmente imaturas¹⁰. Este fator levaria à maior predisposição a infecções virais, com dificuldade de clareamento do vírus, bem como a neoplasias, pela redução da função de vigilância tumoral destas células.

Além dos fatores aqui estudados e descritos, entre outras causas de infecções respiratórias recorrentes, são citadas na literatura hiperplasia adenoideana, incoordenação da deglutição e refluxo gastresofágico^{13,14}. A ocorrência destas alterações já havia sido avaliada pelas unidades que encaminharam os pacientes, e tratadas quando necessário, sem redução da recorrência das infecções com o tratamento.

Os dados aqui relatados permitiram-nos observar que as infecções são manifestações clínicas frequentes em pacientes com SD, sendo decorrente de vários fatores associados. Nesta casuística de alta morbidade, as cardiopatias apresentaram estreita relação com a presença de infecções de repetição, e provavelmente as orientações gerais de higiene ambiental, antiinfeciosa e de nutrição fornecidas aos pais destes pacientes foram fatores fundamentais no controle da recorrência dos processos infecciosos. Embora a avaliação imunológica não tenha sido realizada de forma completa em todos os pacientes, este estudo permitiu detectar pacientes portadores de imunodeficiência na população avaliada, o que ressalta a importância da pesquisa sistemática de imunodeficiências em pacientes com SD, cujo controle das associações mórbidas não leve à redução dos processos infecciosos.

Referências bibliográficas

- Jones KL. Recognizable patterns of malformation. In: Jones, KL. Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation. 5ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 1997.p.8-87.
- Penrose LS. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *J Genet* 1933;27: 219.
- Hall B. Mongolism in newborn infants. *Clin Pediatr Phila* 1966;5:4.
- McGrother CW, Marshall B. Recent trends in incidence, morbidity and survival in Down's syndrome. *J Ment Defic Res* 1990; 34:49-57.
- Morban BC. Incidence, etiology and classification of congenital heart disease. *Ped Clin North Am* 1978;25:271.
- Cossarizza A, Monti A, Montagnani G, Ortolani C, Zannotti M, Franceschi C. Precocious aging of the immune system in Down syndrome: alteration of B lymphocytes, T lymphocytes subsets, and cells with natural killer markers. *Am J Med Gen* 1990;7 (Suppl 1):213-8.
- Lockitch G, Singh K, Puterman ML, Godolphin WJ, Sheps S, Tingle AJ, et al. Age related changes in humoral and cell-mediated immunity in Down syndrome children living at home. *Pediatr Res* 1987;22:536-40.
- Ugazio AG, Maccario R, Notarangelo LD, Burgio GR. Immunology of Down syndrome: a review. *Am J Med Gen* 1990;7 (Suppl 1):204-12.
- Avanzini MA, Soderstrom T, Wahl M, Plebani A, Burgio GR, Hanson LA. IgG subclass deficiency in patients with Down syndrome and aberrant hepatitis B vaccine response. *Scand J Immunol* 1988;28:465-70.
- Nurmi T, Huttunen K, Lassila O, Henttonen M, Säkkinen A, Linna SL, et al. Natural killer cell function in trisomy 21 (Down's syndrome). *Clin Exp Immunol* 1982;47:735-41.
- Phillip R, Berger AC, McManus NH, Warner NH, Peacock MA, Epstein LB. Abnormalities of the in vitro cellular and humoral responses to tetanus and influenza antigens with concomitant numerical alterations in lymphocyte subsets in Down syndrome (trisomy 21). *J Immunol* 1996;136:166-7.
- Rozov T. Afecção broncopulmonar crônica e de repetição. In: Marcondes E. *Pediatria Básica*. 8ª ed. São Paulo: Sarvier; 1999. p.1443-8.
- Bluestone CD, Stool SE. *Pediatric Otolaryngology*. 3ª ed. Pittsburgh: Saunders; 1996.
- Kobinger MEBA, Bresolin AMB, Novaes HMD. Afecções de vias aéreas superiores. In: Sucupira ACSL, Bresolin AMB, Marcondes E, Saito MI, Dias MHP, Zucolotto SMC, editores. *Pediatria em Consultório*. 2ª ed. São Paulo: Sarvier; 2000. p.263-93.
- Cronk C, Crocker AC, Puschel SM, Shea AM, Zackai E, Pickens G, et al. Growth charts for children with Down syndrome: 1 month to 18 years of age. *Pediatrics* 1988;81:102-10.
- Park BH, Fikrig SM, Smithwick EM. Infection and nitrobluetetrazolium reduction by neutrophils. *A diagnostic aid*. *Lancet* 1968;2:532.
- Bellinatti-Pires R. Contribuição para o diagnóstico laboratorial das disfunções fagocitárias humanas – avaliação da atividade microbicida de neutrófilos por um método fluorocrômico de fagocitose de *Staphylococcus aureus* [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo; 1990.
- Duarte AJS, Carneiro-Sampaio MMS, Sato MN, Caterino-Araújo A, Bellinati-Pires R, Castro FFM. Avaliação laboratorial da resposta imune. In: Carneiro-Sampaio MMS, Grumach AS, editores. *Alergia e Imunologia em Pediatria*. 1ª ed. São Paulo: Sarvier; 1992.p.209-28.
- Naspitz CK, Solé D, Carneiro-Sampaio MMS, Gonzalez CH. Níveis de imunoglobulinas séricas em adultos e crianças normais brasileiros nos diferentes períodos etários. *J Pediatr (Rio J)* 1982;52:121.
- Oxelius VA. IgG subclass levels in infancy and childhood. *Acta Paediat Scand* 1979;68:23.
- Comans-Bitter WM, De Groot R, Van Den Beemd R, Neijens HJ, Hop WCJ, Groeneveld K, et al. Immunophenotyping of blood lymphocytes in childhood – reference values for lymphocyte subpopulations. *J Pediatr* 1997;130:388-93.
- Guillow PJ, Hegarty J, Ramsden C, Davison AM, Will EJ, Giles GR. Changes in human natural killer activity early and late after renal transplantation using conventional immunosuppression. *Transplantation* 1982;33:414.

23. Cohen ME, Stiehm RE. Immunodeficiency disorders: general considerations. In: Stiehm RE. *Immunologic Disorders in Infants & Children*. 4ª ed. Philadelphia: Saunders; 1996.p.201-52.
24. Yasui K, Shinozaki K, Nakazawa T, Agematsu K, Komiyama A. Presenility of granulocytes in Down syndrome individuals. *Am J Med Genet* 1999;84:406-12.
25. Barroeta O, Nungara YL, López-Osuna M, Armendares S, Salamanca F, Kretschmer RR. Defective monocyte chemotaxis in children with Down's syndrome. *Pediatr Res* 1983;17:292-5.
26. Kretschmer RR, López-Osuna M, De La Rosa L, Almendares S. Leukocyte function in Down syndrome. Quantitative NBT reduction and bacterial capacity. *Clin Immunol Immunopathol* 1974;2:449-55.
27. Zori RT, Schatz DA, Ostrer H, Willians CA, Spillar R, Rilley WJ. Relationship of autoimmunity to thyroid dysfunction in children and adults with Down syndrome. *Am J Med Gen* 1990;7 (Suppl 1):238-41.
28. Levin S, Schlesinger M, Handzel Z, Hahn T, Altmon Y, Czernobilsky B, et al. Thymic deficiency in Down's syndrome. *Pediatrics* 1979;63:80-7.
29. Thilaganathan B, Tsakonas D, Nicolaides K. Abnormal fetal immunological development in Down's syndrome. *Br J Obstet Gynaecol* 1993;100:60-2.

Endereço para correspondência:

Dra. Luciana Maria de Andrade Ribeiro
Rua Carolina Sucupira, 1985 – ap. 901 – Aldeota
CEP 60190-000 – Fortaleza, CE
Fone/fax: (85) 258.3177
E-mail: luciana.clayton@terra.com.br