

Hiperuricemia em crianças e adolescentes com síndrome de Down

Hyperuricemia in Down syndrome children and adolescents

Renato Nishihara¹; Pietro Massuda¹; Hatsuo Miyatake¹; Nanci Oliveira²; Isabela Moreno²; Thelma Skare³

1. Universidade Positivo, Curitiba, Paraná, Brasil. 2. Associação Reviver Down, Curitiba, Paraná, Brasil. 3. Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

RESUMO

Introdução: Pacientes com síndrome de Down (SD) parecem ter maior hiperuricemia, embora existam poucos estudos que abordem essa questão. Níveis altos de ácido úrico (AU) são um fator de risco independente para doença cardíaca aterosclerótica. **Objetivo:** Estudar a prevalência de hiperuricemia em crianças e adolescentes com SD e sua distribuição de acordo com a idade. **Métodos:** Estudo retrospectivo de 139 pacientes com SD entre 1 e 14 anos de idade, para valores de AU, considerando os valores de corte normais para a idade. **Resultados:** Dos 139 pacientes incluídos, 70 (50,4%) eram do sexo masculino e 69 (49,6%), do feminino; a média de idade foi de $5,31 \pm 3,49$ anos (variação de 1-14 anos). Nesta amostra, 39 (28,1%) apresentaram níveis séricos de AU acima do valor normal. Não foram encontradas diferenças na concentração sérica de AU segundo o sexo, exceto em pacientes na faixa de 13 a 15 anos, na qual os meninos apresentaram níveis médios de AU de $5,75 \pm 1,37$ mg/dl e as meninas, de $8,02 \pm 0,77$ mg/dl ($p = 0,02$). **Conclusão:** Encontramos alta taxa de hiperuricemia em crianças com SD, que afeta igualmente ambos os sexos, exceto na faixa entre 13 e 15 anos de idade, em que foi mais comum no sexo feminino.

Unitermos: ácido úrico; síndrome de Down; crianças.

ABSTRACT

Introduction: Patients with Down syndrome (DS) seem to have higher rates of hyperuricemia, although there are very few studies that address this issue. High levels of uric acid (UA) are an independent risk factor for atherosclerotic heart disease. **Objective:** To study the prevalence of hyperuricemia in DS children and its distribution according to age. **Methods:** Retrospective study of 139 DS patients aged 1-14 years for serum UA values considering the normal cut-off values for age. **Results:** Among the 139 included patients, 70 (50.4%) were males, 69 (49.6%) were females, and the mean age was 5.31 ± 3.49 years (range 1-14 years). In this sample, 39 (28.1%) had serum UA levels above the normal value. We did not find differences in the serum UA according to gender, except in patients in the range of 13-15 years, where males had mean UA levels of 5.75 ± 1.37 mg/dl; and females, of 8.02 ± 0.77 mg/dl ($p = 0.02$). **Conclusion:** We found a high rate of hyperuricemia in children with DS that equally affects both genders, except in the age range of 13-15 years, in which it was more common among females.

Key words: uric acid; Down syndrome; children.

RESUMEN

Introducción: Pacientes con síndrome de Down (SD) parecen tener mayor grado de hiperuricemia, aunque hay pocos estudios que traten esa cuestión. Niveles elevados de ácido úrico (AU) son un factor de riesgo independiente para enfermedad cardiovascular aterosclerótica. **Objetivo:** Estudiar la prevalencia de hiperuricemia en niños y adolescentes con SD y su distribución de acuerdo a la edad. **Métodos:** Estudio retrospectivo de 139 pacientes con SD y edades entre 1 y 14 años para valores de AU, considerando los puntos de corte normales según edad. **Resultados:** En los 139 pacientes incluidos, 70 (50,4%) eran del sexo masculino y 69 (49,6%) del femenino; la edad media fue $5,31 \pm 3,49$ años (rango: 1-14 años). En esta muestra, 39 (28,1%) presentaron niveles séricos de AU por encima de lo normal. No fueron encontradas diferencias en la concentración sérica de AU por sexo, salvo en pacientes en la franja entre 13 y 15 años, en la que los niños presentaron niveles medios de AU de $5,75 \pm 1,37$ mg/dl y las niñas, de $8,02 \pm 0,77$ mg/dl ($p = 0,02$). **Conclusión:** Encontramos alto índice de hiperuricemia en niños con SD, que afecta igualmente a ambos sexos, salvo en la franja etaria entre 13 y 15 años, en la que fue más común en el sexo femenino.

Palabras clave: ácido úrico; síndrome de Down; niños.

INTRODUÇÃO

A anormalidade cromossômica mais comum em recém-nascidos com deficiência intelectual é a síndrome de Down (SD), com uma prevalência mundial de cerca de 10 a cada 10.000 nascidos vivos⁽¹⁻³⁾. A SD está associada a uma grande variedade de problemas médicos que variam da cardiopatia congênita à demência ou infecções respiratórias recorrentes⁽¹⁻³⁾. Alguns autores descobriram que pacientes com SD podem ter hiperuricemia, embora as razões para esse achado não estejam completamente elucidadas⁽⁴⁻⁶⁾.

O ácido úrico (AU) é produto do metabolismo da purina⁽⁶⁾. A maioria dos mamíferos convertem AU em alantóina pela uricase, que não está presente nos primatas⁽⁶⁾. Altos níveis de AU elevam a capacidade de o corpo reter sódio e elevar a pressão sanguínea. Isso era considerado benéfico em situações de escassez de alimento^(6,7). Entretanto, com os hábitos alimentares da dieta moderna, rica em sal e precursores do AU, como a frutose, tem-se observado que altos níveis de AU estão relacionados com hipertensão, doença arterial coronariana, doença vascular periférica, insuficiência renal e acidente vascular cerebral (AVC)^(8,9).

Dados recentes indicam que os adultos com SD possuem risco aumentado de doença cardiovascular, o que contribui significativamente para sua morbidade e mortalidade⁽¹⁰⁾. Considerando que AU alto é um fator independente para doença cardíaca aterosclerótica⁽¹¹⁾, isso pode se tornar um problema à medida que a sobrevivência dos pacientes com SD aumenta devido ao melhor atendimento⁽¹²⁾.

No presente estudo, procuramos estudar a prevalência da hiperuricemia assintomática em crianças e adolescentes com SD.

MÉTODOS

Este é um estudo retrospectivo aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisas local. Prontuários de pacientes com SD tratados de janeiro de 2010 a dezembro de 2014 em um único ambulatório foram revisados para valores de AU. Para serem incluídos, os pacientes deveriam ter o diagnóstico de SD confirmado por cariótipo e idade entre 1 e 15 anos. Entre os 281 prontuários analisados, 142 foram excluídos por não terem medidas de AU e quatro por estarem fora da idade pré-determinada. Portanto, a amostra do estudo foi formada por 139 indivíduos. Além disso, todos os pacientes incluídos foram avaliados para litíase renal, por meio dos resultados de ultrassonografia de abdômen total, feita como protocolo em crianças com SD para averiguar a presença de alterações congênitas e suas possíveis complicações. Os níveis de corte adotados para AU foram 4,8 mg/dl para 1-3 anos; 5,5 mg/dl para 4-6 anos; 5,9 mg/dl para 7-9 anos; 6,1 mg/dl para 10-12 anos; e 7 mg/dl (sexo masculino) e 6,2 mg/dl (sexo feminino) para 13-15 anos⁽¹²⁾. Os níveis de AU foram determinados em amostras de sangue venoso periférico pelo método uricase/peroxidase. As dosagens foram feitas em um analisador automático.

Os dados foram coletados em tabelas de frequência e contingência. A distribuição dos dados foi testada com o uso do teste de Kolmogorov Smirnov. Estudos comparativos basearam-se nos testes de Fisher e qui-quadrado quando os dados foram nominais,

e teste *t* não pareado quando os dados foram numéricos. O nível de significância adotado foi de 5%.

RESULTADOS

Entre os 139 pacientes incluídos, 70 (50,4%) eram do sexo masculino, 69 (49,6%), do feminino, e a média de idade era $5,31 \pm 3,49$ anos (variação 1-14 anos). Nesta amostra, 39 (28,1%) tiveram valores de AU acima do valor normal. Os valores médios de AU, assim como o número de pacientes hiperuricêmicos por faixa etária, estão na **Tabela 1**.

A comparação de valores de AU e o número de pacientes hiperuricêmicos, por sexo em cada faixa etária, estão na **Tabela 2**.

Os exames de ultrassonografia não mostraram nefrolitíase, embora 16/134 (11,9%) tenham exibido dilatação pielocalicial. Oito (5,8%) crianças tinham cálculos biliares (cinco meninos e três meninas, com idades entre 3 e 11 anos).

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo mostraram alta prevalência de hiperuricemia em pacientes com SD, englobando quase um terço de toda a amostra. Nossos resultados são muito semelhantes àqueles de Kashima *et al.* (2014)⁽¹²⁾, que encontraram prevalência de hiperuricemia em 32,7% de seus 52 pacientes pediátricos com SD contra 4,5% no grupo-controle. Há várias hipóteses para explicar esse achado. Elas incluem taxa metabólica basal diminuída, atividade física reduzida e dieta desbalanceada com consequente obesidade⁽¹²⁾. Outra hipótese é que o AU aumenta como uma resposta antioxidante compensatória à produção aumentada de espécies reativas de oxigênio [*reactive oxygen species* (ROS)] nesses pacientes^(13,14). O AU tem uma atividade antioxidante poderosa, responsável por cerca de 60% da eliminação de ROS⁽¹⁵⁾. O gene superóxido dismutase 1 (SOD1) fica localizado em uma região da parte distal do cromossomo 21 (banda 21q22), que é triplicada e conhecida como a região crítica da SD. SOD1

TABELA 1 – Valores médios de AU sérico e prevalência de hiperuricemia por idade em 139 pacientes com SD

| | 1-3 anos | 4-6 anos | 7-9 anos | 10-12 anos | 13-15 anos (sexo masculino) | 13-15 anos (sexo feminino) |
|----------------------------|-----------------|----------------|----------------|----------------|--------------------------------|-------------------------------|
| <i>n</i> | 56 | 37 | 23 | 15 | 4 | 4 |
| Variação (mg/dl) | 2,2-7,7 | 2,3-6,4 | 3,1-6,8 | 0,7-7,5 | 4,5-7,7 | 7-8,8 |
| AU média ± DP (mg/dl) | 4,7 ± 1,32 | 4,6 ± 0,88 | 5 ± 0,97 | 5,5 ± 1,52 | 5,7 ± 1,37 | 8 ± 0,77 |
| Hiperuricemia <i>n</i> (%) | 22/56 (39,2) | 4/37 (10,8) | 4/23 (17,3) | 5/15 (33,3) | 1/4 (25) | 3/4 (75) |

SD: síndrome de Down; AU: ácido úrico; DP: desvio padrão.

TABELA 2 – Comparação entre valores de AU e número de pacientes hiperuricêmicos por idade e sexo

| | Sexo masculino | Sexo feminino | <i>p</i> |
|------------------------------|----------------|---------------|----------|
| 1-3 anos (<i>n</i> = 56) | | | |
| AU média ± DP (mg/dl) | 4,7 ± 1,36 | 4,7 ± 1,32 | 1* |
| Hiperuricêmicos <i>n</i> (%) | 10/23 (43,4) | 12/33 (36,6) | 0,59** |
| 4-6 anos (<i>n</i> = 37) | | | |
| AU média ± DP (mg/dl) | 4,7 ± 0,9 | 4,5 ± 0,87 | 0,62* |
| Hiperuricêmicos <i>n</i> (%) | 2/23 (8,6) | 2/14 (14,2) | 0,62§ |
| 7-9 anos (<i>n</i> = 23) | | | |
| AU média ± DP (mg/dl) | 5,1 ± 1,05 | 5 ± 0,94 | 0,81* |
| Hiperuricêmicos <i>n</i> (%) | 2/10 | 2/13 | 1§ |
| 10-12 anos (<i>n</i> = 15) | | | |
| AU média ± DP (mg/dl) | 5,7 ± 0,68 | 5,4 ± 2,04 | 0,69* |
| Hiperuricêmicos <i>n</i> (%) | 1/7 (14,2) | 4/8 (50) | 0,28§ |
| 13-15 anos (<i>n</i> = 8) | | | |
| AU média ± DP (mg/dl) | 5,7 ± 1,37 | 8 ± 0,77 | 0,02* |
| Hiperuricêmicos <i>n</i> (%) | 1/4 | 3/4 | 0,48§ |

AU: ácido úrico; DP: desvio padrão; *teste *t* não pareado; **teste qui-quadrado; §teste de Fisher.

aumentado resulta em peróxido de hidrogênio produzido em excesso, o que é capaz de gerar ROS deletérias⁽¹³⁾.

Não achamos diferenças entre sexos nem no número de pacientes hiperuricêmicos nem entre os níveis médios de AU séricos, com exceção da faixa etária de 13-15 anos. Curiosamente, encontramos que o sexo feminino nessa idade teve AU mais elevado que o masculino. Isso não era esperado, já que as participantes estudadas estavam na época do menarca, e considera-se que os estrogênios tenham um efeito uricosúrico⁽¹⁶⁾. Entretanto, não temos dados sobre o *status* menstrual dessas pacientes. Também é muito importante notar que a amostra nessa faixa de idade foi muito pequena e pode não ter permitido uma observação correta.

A hiperuricemia pode resultar de uma produção aumentada de AU ou de excreção renal diminuída⁽⁵⁾. Na SD há evidências de que a hiperuricemia é devida à produção aumentada⁽⁵⁾. Zitnanová *et al.* (2004)⁽⁵⁾ demonstraram que níveis de precursores de AU, como hipoxantina e xantina, foram significativamente mais baixos em pacientes com SD que em controles, sugerindo que eles têm uma taxa aumentada de transformação para AU.

AU alto se mostrou um risco independente para várias doenças relacionadas com o estilo de vida⁽¹⁷⁻²¹⁾. Em crianças americanas, concentrações aumentadas de AU sérico foram relacionadas com aterosclerose de carótida por Pacifico *et al.* (2009)⁽¹⁹⁾. O KOALA Birth Cohort Study⁽¹⁸⁾, que estudou 246 crianças em idade escolar,

notou que valores de AU sérico e as razões AU/xantina e xantina/hipoxantina estavam significativamente associadas a hipertensão arterial. Outros observaram associação entre altos níveis de AU e componentes da síndrome metabólica⁽²¹⁾. Portanto, a alta taxa de crianças com SD hiperuricêmicas, como visto no presente estudo, pode implicar futuras complicações ateroscleróticas e precisa ser levada em conta. Ainda assim, não há estudos demonstrando o valor do tratamento da hiperuricemia nesse contexto.

A ultrassonografia abdominal não mostrou casos de nefrolitíase em nossos pacientes. A ocorrência de cálculos biliares foi semelhante à observada em outro estudo no Brasil, que encontrou 6,9% de litíase em crianças com SD⁽²²⁾. Esses pacientes devem ser monitorados com ultrassonografias abdominais em série. Na maioria dos casos, há resolução espontânea.

Este estudo tem várias limitações, incluindo seu delineamento retrospectivo e todas as desvantagens desse tipo de delineamento. Além disso, não temos controles, já que optamos por não colher sangue de crianças saudáveis para tê-los. Entretanto, nosso estudo mostra a alta taxa de hiperuricemia nessas crianças e a necessidade de estudar melhor suas repercussões na idade adulta e o valor de seu tratamento.

Em resumo, encontramos uma alta taxa de hiperuricemia em crianças com SD que afeta igualmente ambos os sexos, exceto na faixa etária dos 13-15 anos, em que é mais comum nas meninas.

REFERÊNCIAS

- Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet*. 2003; 361(9365): 1281-9.
- van Gameren-Oosterom H, Buitendijk S, Bilardo C, Pal-de Bruin K, Van Wouwe J, Mohangoo A. Unchanged prevalence of Down syndrome in the Netherlands: results from an 11-year nationwide birth cohort. *Prenat Diagn*. 2012; 32: 1035-40.
- Weijerman ME, de Winter JP. Clinical practice. *Eur J Pediatr*. 2010; 169: 1445-52.
- Campos C, Guzmán R, López-Fernández E, Casado A. Urinary uric acid and antioxidant capacity in children and adults with Down syndrome. *Clin Biochem*. 2010; 43: 228-33.
- Zitnanová I, Korytár P, Aruoma OI, et al. Uric acid and allantoin levels in Down syndrome: antioxidant and oxidative stress mechanisms? *Clin Chim Acta*. 2004; 341: 139-46.
- Watanabe S, Kang DH, Feng L, et al. Uric acid, hominoid evolution and the pathogenesis of salt hypersensitivity. *Hypertension*. 2002; 40: 355-60.
- Maes BC, Cathcart R, Schwiens E, Hochstein P. Uric acid provides an antioxidant defense in humans against oxidant and radical causing aging and cancer. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1981; 78: 6658-62.
- Feig DI, Kang DH, Johnson RJ. Uric acid and cardiovascular risk. *N Engl J Med*. 2008; 359: 1811-21.
- Panoulas VF, Milionis HJ, Douglas KM, et al. Association of serum uric acid with cardiovascular disease in rheumatoid arthritis. *Rheumatology*. 2007; 46: 1466-70.
- Tenneti N, Dayal D, Sharda S, et al. Concentrations of leptin, adiponectin and other metabolic parameters in non-obese children with Down syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2017; 30: 831-7.
- Kim H, Kim SH, Choi AR, et al. Asymptomatic hyperuricemia is independently associated with coronary artery calcification in the absence of overt coronary artery disease: a single-center cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)*. 2017; 96(14): e6565.
- Kashima A, Higashiyama Y, Kubota M, Kawaguchi C, Takahashi Y, Nishikubo T. Children with Down's syndrome display high rates of hyperuricaemia. *Acta Paediatr*. 2014; 103: e359-64.
- Garlet TR, Parisotto EB, de Medeiros GS, et al. Systemic oxidative stress in children and teenagers with Down syndrome. *Life Sci*. 2013; 93: 558-63.
- Yiu A, Van Hemelrijck M, Garmo H, et al. Circulating uric acid levels and subsequent development of cancer in 493,281 individuals: findings from the AMORIS Study. *Oncotarget*. 2017; 8: 42332-42.

15. Simão AN, Dichi JB, Barbosa DS, Cecchini R, Dichi I. Influence of uric acid and gamma-glutamyltransferase on total antioxidant capacity and oxidative stress in patients with metabolic syndrome. *Nutrition*. 2008; 24: 675-81.
16. Adamopoulos D, Vlassopoulos C, Seitanides B, Contoyiannis P, Vassilopoulos P. The relationship of sex steroids to uric acid levels in plasma and urine. *Acta Endocrinol (Copenh)*. 1977; 85: 198-208.
17. Daoussis D, Kitas GD. Uric acid and cardiovascular risk in rheumatoid arthritis *Rheumatology*. 2011; 50: 1354-5.
18. Scheepers LE, Boonen A, Pijnenburg W, et al. Associations of plasma uric acid and purine metabolites with blood pressure in children: the KOALA Birth Cohort Study. *J Hypertens*. 2017; 35: 982-93.
19. Pacifico L, Cantisani V, Anania C, et al. Serum uric acid and its association with metabolic syndrome and carotid atherosclerosis in obese children. *Eur J Endocrinol*. 2009; 160: 45-52.
20. Alper Jr AB, Chen W, Yau L, Srinivasan S, Berenson GS, Hamm LL. Childhood uric acid predicts adult blood pressure: the Bogalusa Heart Study. *Hypertension*. 2005; 45: 34-8.
21. Tang L, Kubota M, Nagai A, Mamemoto K, Tokuda M. Hyperuricemia in obese children and adolescents: the relationship with metabolic syndrome. *Pediatr Rep*. 2010; 2: e12.
22. Boëchat MCB, Silva KS, Llerena Jr. JC, et al. Cholelithiasis and biliary sludge in Down's syndrome patients. *Sao Paulo Med J*. 2007; 125: 329-32.

AUTOR CORRESPONDENTE

Renato Nisihara  0000-0002-1234-8093
renatonisihara@gmail.com; renatonisihara@up.edu.br



This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License.