

Aspectos imunológicos da Síndrome de Down

Immunological aspects of Down syndrome

Renato Mitsunori Nisihara¹, Pietro Henrique Massuda¹, Paloma Matiazzo Peña Lupiañes¹

Recebido do Departamento de Medicina, Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil.

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVO: A síndrome de Down (SD) é a anormalidade cromossômica mais comum em recém-nascidos (RN) vivos. Em virtude do maior conhecimento sobre todos os aspectos que envolvem a síndrome de Down, nas duas últimas décadas a expectativa de vida das pessoas com síndrome de Down mais que dobrou. Ela representa um desafio para o clínico, devido aos diversos e complexos problemas de saúde que os acometem e o atendimento adequado ao paciente necessita de conhecimento atualizado sobre as suas principais intercorrências, que apresenta algumas particularidades relacionadas ao sistema imune. O objetivo deste estudo foi rever os principais problemas de saúde relacionados ao sistema imunológico do paciente com SD, bem como atualizar o clínico sobre os novos conhecimentos da síndrome de Down. **CONTEÚDO:** Foram consultadas as bases de dados para a busca dos artigos recentes e relevantes sobre a resposta imunológica do paciente com síndrome de Down. No presente artigo, são abordados temas que focam a atenção no cuidado ao paciente adulto com síndrome de Down tais como infecções recorrentes, respostas às vacinas, doenças autoimunes e outros assuntos relacionados à resposta imunológica dessas pessoas. **CONCLUSÃO:** Devido à maior expectativa de vida, um número crescente de pessoas adultas e idosas com síndrome de Down será atendido por todas as especialidades médicas, tornando-se necessária uma constante atualização sobre a síndrome. Em relação ao sistema imunológico, o clínico deve ter especial atenção com infecções, resposta vacinal diminuída e maior prevalência de doenças autoimunes.

Descritores: Síndrome de Down/imunologia; Doenças autoimunes; Sistema imunológico/fisiopatologia; Infecções respiratórias/imunologia; Vacinas

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Down syndrome (DS) is the most common chromosomal abnormality in live newborns. Due to the greater knowledge of all aspects involving DS, in the last two decades the life expectancy from people with Down syndrome more than doubled. It represents a challenge to physicians due to the diverse and complex health problems that affects this patient and the proper care needs current knowledge about its main complications, which presents some particularities related to the immune system. The objective of this study was to review the major health problems related to the immune system of patients with Down syndrome, also to update the physician on the new clinical knowledge in Down syndrome. **CONTENTS:** We consulted databases for the search of relevant and recent articles on the subject. In the present manuscript, issues are addressed with focus on attention in the care of adult patients with Down syndrome among which we highlight the recurrent infections, responses to vaccines, autoimmune diseases, as well as other matters related to the immune response of these individuals. **CONCLUSION:** Due to the longer life expectancy, a growing number of adults and elderly patients with Down syndrome will be attended by all medical specialties, requiring the acquisition of more knowledge about this syndrome. Regarding the immune system, the physician should pay special attention to infections, decreased vaccine response and a higher prevalence of autoimmune diseases.

Keywords: Down syndrome/immunology; Autoimmune diseases; Immune system/physiopathology; Respiratory tract infections/immunology; Vaccines

INTRODUÇÃO

A síndrome de Down (SD) é a principal causa genética conhecida de retardo mental. Há mais de 50 anos, *Lejeune et al., em 1958, identificaram que a doença era determinada pela trissomia do cromossomo 21, alteração genética que causa complexos problemas de saúde em seus portadores⁽¹⁾.

Ao nascimento e logo nos primeiros anos de vida, a criança Down já apresenta várias complicações de saúde, das quais as mais importantes incluem: cardiopatias congênitas, hipotonia, déficit auditivo, distúrbios da tireóide e maior suscetibilidade a infecções. Com o passar dos anos, as manifestações clínicas descritas em pacientes com SD se assemelham às do envelheci-

1. Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil.

Data de submissão: 02/04/2013 – Data de aceite: 19/11/2013

Conflito de interesses: nenhum.

Endereço para correspondência:

Prof. Dr. Renato Nisihara
Universidade Positivo, Departamento de Medicina
Rua Prof. Pedro Viriato Parigot de Souza, 5.300 – Cidade Industrial
CEP 81280-330 – Curitiba, PR, Brasil
E-mail: renatonisihara@up.com.br

*Lejeune J, Gauthier M, Turpin R. Etude des chromosomes somatiques de neuf enfants mongoliens. CR Hebd Seances Acad Sci. 1959;(248):1721-1722 apud⁽¹⁾.

mento, apresentando maior prevalência de infecções bacterianas e virais, doenças autoimunes e evolução precoce para demência após os 40 anos de idade. Por essas características a SD foi considerada por muito tempo com uma doença progeróide⁽²⁾. Além disso, o problema que chama maior atenção ao clínico são as infecções do trato respiratório, que por muitas vezes podem se tornar recorrentes e que ainda continuam sendo uma das principais causas de morte em todas as idades^(3,4).

Nas duas últimas décadas, a expectativa de vida das pessoas Down mais que dobrou⁽¹⁾, graças ao maior conhecimento de todos os aspectos que envolvem a SD. No que se refere ao sistema imunológico, a partir da década de 80 alguns autores descreveram algumas alterações imunológicas, incluindo o modelo no qual a SD era vista como uma senescência precoce do sistema imune. Atualmente, a hipótese mais aceita é que alterações morfofuncionais do timo são as principais causas das anormalidades imunológicas⁽²⁾. O timo é o órgão linfóide primário responsável pela diferenciação, seleção e maturação de linfócitos T. Em virtude disso, as alterações tímicas observadas em pacientes com SD indicam que a função dos linfócitos T é afetada, causando também um desequilíbrio da rede de citocinas. Como consequência, o sistema imune da pessoa com SD aparentemente apresenta uma desorganização, acarretando a esses uma maior probabilidade de ocorrência de doenças autoimunes e infecções⁽⁵⁾.

A presente revisão tem como objetivo atualizar o clínico sobre os aspectos imunológicos da SD e as mudanças que ocorreram nos últimos anos nesta área, dando maior enfoque para infecções de repetição, doenças autoimunes e respostas às vacinas nesses indivíduos.

MUDANÇA DO PARADIGMA IMUNOLÓGICO NA SÍNDROME DE DOWN

Por muito tempo, acreditou-se que na SD ocorria uma senescência precoce de todas as áreas do organismo. O sistema neurológico dos pacientes Down parece envelhecer mais rapidamente. Um exemplo é o aparecimento precoce da doença de Alzheimer, a qual pode aparecer por volta dos 40 anos nestes pacientes. Além disso, a perda de elasticidade da pele e cataratas em idades não tão avançadas corroborava tal impressão⁽⁶⁾. As doenças relacionadas com o sistema imune vinham sendo analisadas neste mesmo contexto^(7,8).

Por outro lado, estudos recentes mostram que, ao contrário do que se pensava, a deficiência do sistema imunológico já está presente desde a sua própria formação e não decorre, apenas devido ao envelhecimento⁽⁹⁾. Fetus com SD apresentam alteração dos parâmetros usados na avaliação da função tímica: anatomia tímica anormal e baixa contagem de linfócitos TREC (em inglês: *T receptor excision circles*) que são usados como marcadores da função tímica. É provável que isso ocorra porque alguns genes que controlam a divisão e proliferação dos timócitos estejam presentes no cromossomo 21. Além disso, já foi descrito uma diminuição do número de células B e T *naive* a partir do nascimento, menor expansão e proliferação das células de memória que, em conjunto, levam a um déficit da função linfocitária. Não é ainda totalmente claro, mas é possível que além das anor-

malidades do timo, os linfócitos T e linfócitos B também sejam funcionalmente defeituosos⁽¹⁰⁾.

As alterações linfocitárias descritas, seja de linfócitos T ou B, levam a uma desorganização do sistema imune, com produção alterada de citocinas, o que irá dificultar a comunicação celular e o correto funcionamento do sistema imune.

Na tabela 1 estão representados os principais achados imunológicos nos pacientes com SD.

Tabela 1. Principais achados imunológicos nos pacientes com síndrome de Down

Linfócitos-T	
Linfócitos-T CD3 ⁺	Diminuído/normal
Linfócitos T auxiliar (CD4 ⁺)	Diminuído
Linfócitos T citotóxicos (TCD8)	Diminuído/normal
Proliferação de linfócitos-T	Diminuído/normal
Timo	
Razão Th1/Th2	Aumentado
Razão CD4/CD8	Diminuído
Linfócitos B	
Linfócitos-B CD19 ⁺	Diminuído
Proliferação de linfócitos-B	Diminuído
Imunoglobulinas	
IgG	Aumentado após 2 anos de idade
IgM	Diminuído
IgA	Normal
Autoanticorpos	Aumentado
Resposta à vacinas	
Tétano	Diminuída
Polissacarídeo pneumocócico	Diminuída/normal
Conjugado Meningocócico	Diminuída
Pertussis (Coqueluche)	Diminuída
Hepatite B	Diminuída
Hepatite A	Normal
Influenza	Diminuída/Normal
Pólio (oral)	Diminuída
Resposta às infecções bacterianas	
Sepse	Maior suscetibilidade/gravidade
Pneumonias	Maior suscetibilidade/gravidade
Infecções de vias aéreas superiores	Aumentada
Doenças autoimunes	
Tireóide	Maior prevalência
<i>Diabetes mellitus</i>	Maior prevalência do tipo 1
Doença celíaca	Maior prevalência
Neoplasias	
Hematológicas	Maior prevalência
Não hematológicas	Menor prevalência

Fonte: Adaptado e traduzido⁽¹⁰⁾.

Síndrome de Down e as infecções bacterianas recorrentes

As infecções (principalmente pneumonia bacteriana) ainda representam uma das maiores causas de morbidade e mortalidade em pacientes Down de todas as idades^(3,4), apesar dos avanços no diagnóstico e nas formas de tratamento.

O sistema imunológico da pessoa Down tem maior dificuldade de combater os patógenos, principalmente bactérias capsuladas como o pneumococo, o que favorece a ocorrência de infecções; aumenta o risco de morte e recorrência^(9,11). As infecções de repetição causam grande impacto em crianças com SD, causando atraso no desenvolvimento, problemas comportamentais e menor índice de qualidade de vida relacionada à saúde, quando comparadas com crianças sem tais infecções⁽¹²⁾.

Estudo realizado com 1332 pessoas com SD na Austrália mostrou que nas diferentes fases da vida, as pneumonias ainda são a causa de morte mais comum, representando 33% das mortes na infância e adolescência (0-18 anos), 23% na idade adulta (19-40 anos), e quase 40% entre os idosos (>40 anos)⁽¹³⁾.

Muitas vezes, as infecções podem estar associadas a outras doenças, como as cardiopatias congênitas, o que contribui para o aumento da mortalidade. No Brasil, um estudo realizado com 45 crianças associou positivamente infecção recorrente ou sepse com a presença de cardiopatias congênitas. Ainda nesse estudo, encontrou-se dois casos de deficiência de IgG2, duas crianças com número diminuído de linfócitos CD4+ e cinco com redução de atividade das células NK⁽¹⁴⁾. Farias et al., descreveram as cardiopatias congênitas encontradas em 127 crianças Down no Brasil e em relação à presença de infecções graves, pneumonia e sepse foram diagnosticadas em 23,6% e 5,5% dos casos, respectivamente. Dentre os casos de pneumonia, 70% das crianças apresentavam cardiopatia e nos casos de sepse, em 85% eram cardiopatas⁽¹⁵⁾.

É de crucial importância que o clínico esteja atento às condições que favoreçam a ocorrência de infecções do trato respiratório. Deve orientar seu paciente quanto a medidas de prevenção, tais como evitar aglomerações, procurar precocemente atendimento médico quando apresente sinais e/ou sintomas respiratórios e mobilização precoce do leito quando acamado. Além disso, atenção redobrada para pacientes com SD que apresentem quadro infeccioso recorrente, sendo recomendada a pesquisa de imunodeficiência humoral (anticorpos) e celular nesses pacientes, uma vez que o diagnóstico precoce permite que a adequada conduta terapêutica seja rapidamente iniciada⁽¹⁴⁾. Ressalta-se ainda que alterações anatômicas e funcionais como estreitamento do conduto auditivo, menor movimentação ciliar, hipotonia e outras condições presentes no paciente inerentes à SD podem contribuir para o aumento do número de infecções⁽³⁾.

Síndrome de Down e a resposta às vacinas

A vacinação do paciente Down apresenta algumas peculiaridades, tendo em vista as características do seu sistema imune. Em pessoas com SD, a menor taxa de linfócitos T e B presentes já ao nascimento associada à deficiência funcional dessas células dificulta a resposta imune adaptativa a antígenos das vacinas.

É provável que a resposta ao antígeno vacinal seja mais lenta, de menor intensidade e se apresente com menor avidez dos anticorpos⁽¹⁰⁾. Sendo assim, para algumas vacinas, a soroconversão tende a ser menos eficiente na formação de memória imunológica quando comparada à população em geral.

A resposta deficiente às vacinas na SD já foi descrita tanto para vacinas dependentes da resposta T-auxiliar, como a de tétano⁽¹⁶⁾ e influenza A⁽¹⁷⁾, assim como para as independentes da resposta T-auxiliar, como a observada com polissacarídeo pneumocócico (PPV)⁽¹⁸⁾.

Estudo realizado no Brasil por Ferreira et al.⁽¹⁹⁾, mostrou soroconversão satisfatória para hepatite A em crianças com SD (94% de resposta positiva). No entanto em relação à vacina para hepatite B, estudo realizado por Nisihara et al.⁽²⁰⁾, com 140 crianças e adolescentes com SD vacinadas com esquema tríplice para hepatite B, apontou que apenas 47,6% delas conseguiram efetiva imunização (anticorpo anti-HBs positivo). Tal fato causa preocupação, uma vez que atualmente mais jovens Down têm vida sexual ativa e ficam expostos à contaminação pelo vírus da hepatite B. Principalmente pela disponibilidade, é recomendável que seja solicitado o exame anticorpo anti-HBs para se verificar se houve soroconversão.

O calendário vacinal na SD segue um calendário específico. Além das vacinas normalmente recebidas nas Unidades Básicas de Saúde, deve-se receber a vacina contra a influenza sazonalmente e a vacina contra hepatite A após o 1 ano de vida. Crianças Down prematuras ou cardiopatas também devem receber palivizumabe, para prevenir infecção pelo vírus sincicial respiratório (VSR)⁽²¹⁾.

Vários estudos já foram feitos sobre a resposta vacinal aos diferentes imunógenos. Na tabela 1 apresentamos o que se pode esperar em relação à soroconversão nos pacientes com SD para algumas vacinas utilizadas. No entanto, fica evidente que embora recebam a vacina, nem sempre os mesmos estarão protegidos.

Associação da SD com doenças autoimunes

Diversos autores já demonstraram a associação entre a SD e doenças autoimunes, sendo que as mais prevalentes em diferentes populações foram a tireoidite autoimune e doença celíaca⁽²²⁻²⁶⁾.

Doença celíaca

A doença celíaca (DC) se manifesta em sua forma clássica através de sinais e sintomas de má absorção intestinal, com a presença de vômitos, diarreias, dores abdominais, flatulência e eliminação de fezes volumosas, espumosas ou gordurosas. No entanto, a apresentação da DC é extremamente variável podendo ocorrer de uma forma silenciosa ou latente, o que pode causar confusão diagnóstica⁽²⁷⁾.

A prevalência de DC em pacientes Down de acordo com a literatura é variável, ficando entre 4,6%⁽²⁸⁾ até 13%⁽²²⁾ o que representa uma prevalência de 20 a 200 vezes maior do que na população em geral. No Brasil, Nisihara et al., descreveram uma prevalência de DC confirmada em 5,6% (1:20) dos pacientes com SD⁽²³⁾, significativamente aumentada quando comparada com a população em geral da mesma área geográfica (0,5%; 1:417)⁽²⁹⁾. Cabe ressaltar que no indivíduo com SD, existe a

tendência de se considerar alguns dos sintomas gastrointestinais como conseqüências naturais próprias da síndrome. Dessa forma, é frequente o atraso no diagnóstico da DC nestes pacientes ou até mesmo a sua inexistência⁽²⁷⁾. Assim, recomenda-se a realização de testes sorológicos sensíveis e específicos como o anticorpo anti-endomisial e anticorpos anti-transglutaminase tecidual para a triagem para DC nas pessoas com SD após os dois anos de idade, mesmo que não apresentem sintomas evidentes da DC⁽²⁴⁾. Caso o resultado do exame sorológico seja positivo, a confirmação deve ser feita com biópsia duodenal.

O conhecimento da maior prevalência da DC deve alertar pediatras e clínicos para o risco do não diagnóstico e complicações da DC não tratada^(30,31).

Doenças da tireóide

As manifestações das alterações da função tireoidiana na SD podem variar do hipertireoidismo ao hipotireoidismo, sendo este último o mais frequente. Nos pacientes mais jovens há predomínio de quadros congênitos (hipotireoidismo) e no adulto, de doenças autoimunes, com detecção de anticorpos antitireoide (antitireoglobulina e antimicrosomal)⁽²⁵⁾. Os achados mais frequentes das disfunções tireoidianas nos pacientes com SD são diminuição da produção dos hormônios tireoidianos e aumento nos níveis séricos de hormônio estimulante da tireóide (TSH)^(26,32). Estudo realizado em 72 pacientes com SD atendidos no ambulatório do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná demonstrou que 42,9% dos pacientes apresentaram aumento nas concentrações de TSH e 15,4% positividade para o anti-TPO e doença de Hashimoto confirmada⁽³³⁾.

Outra manifestação que pode ocorrer no paciente Down é o hipotireoidismo subclínico (HS). Este é definido como uma elevação suave do TSH, com níveis de T4 livre normal e ausência de sintomas⁽³⁴⁾. Pacientes Down e com HS podem apresentar uma maior frequência de hipotonia moderada à grave em comparação com pacientes com SD e um TSH normal⁽³⁵⁾. O aumento do TSH pode estar relacionado com disfunções tireoidianas inerentes à SD, neste caso a elevação geralmente não é definitiva, resolvendo-se espontaneamente em mais de 70% das vezes.

Convém ressaltar, que além da sintomatologia das disfunções tireoidianas passarem facilmente despercebidas, algumas vezes podem ser atribuídas à própria síndrome. Sendo assim, a avaliação da função tireoidiana é fundamental e deve ser realizado periodicamente em pacientes com SD, mesmo na ausência de manifestações clínicas características⁽³⁶⁾. A triagem anual é recomendada pelo protocolo da *American Academy of Pediatrics* (AAP), apesar de referências como a *U.S. Preventive Services Task Force* ainda sugerirem falta de evidências⁽³⁷⁾. Mesmo assim, esta conduta deve ser adotada, na medida em que o diagnóstico precoce impede a deficiência hormonal responsável por prejuízos no desenvolvimento físico e mental dos pacientes. Além disso, evita que os pacientes portadores de hipotireoidismo subclínico com anticorpo antitireoide positivo, por exemplo, evoluam para um quadro de disfunção tireoidiana definida⁽³³⁾.

Ressalta-se também que é frequente que doenças autoimunes sejam concomitantes no paciente com SD, inclusive DC associada com doença de tireóide. A DC é uma doença disabsortiva, com atrofia das vilosidades do intestino delgado. O clínico deve

atentar para pacientes que recebem medicação via oral para tratamento de hipotireoidismo e não atingem níveis hormonais adequados, devem ser investigados para DC, uma vez que o mesmo não consegue absorver corretamente a levotiroxina.

Outras doenças autoimunes

Além de se investigar as doenças da tireóide e a DS nos pacientes com SD, cabe ao médico generalista um olhar cuidadoso à pele do paciente Down. A deficiência imunológica dos pacientes portadores da SD provavelmente está ligada à maior susceptibilidade às ectoparasitoses e às infecções de pele, sejam elas bacterianas, fúngicas ou virais. Os médicos devem estar atentos a este fato, uma vez as infecções de pele e mucosas podem ser a porta de entrada para agentes causadores de infecções invasivas, como pneumonia, endocardite bacteriana e meningite.

Dentre as doenças de pele observadas nos pacientes com SD do que na população em geral encontra-se o vitiligo, que tem uma frequência entre 0,38% a 2,9% da população mundial⁽³⁸⁾. É recorrente na literatura a afirmação da frequência aumentada em indivíduos com SD, contudo ainda faltam estudos consistentes que estimem essa evidência na prática médica.

Recente estudo relatou uma possível ligação fisiopatológica entre a psoríase e a SD, a partir da apresentação de uma série de casos de pacientes com psoríase crônica em placas e concomitante SD. Contudo, somente um número maior de pesquisas deverá ser realizado para comprovar tal hipótese⁽³⁹⁾.

Mudança na expectativa de vida dos pacientes com SD e causas de mortalidade

A combinação de fatores como a vida em sociedade, ao invés de uma vida mais restrita a instituições de saúde; o acompanhamento clínico feito de forma precoce e contínua, aliada à melhora da saúde da população em geral e esforços exaustivos para inclusão social dos pacientes com SD aumentou não somente a qualidade de vida, mas também gerou um expressivo aumento na expectativa de vida dos pacientes Down⁽⁴⁰⁾. Os prospectos de sobrevivência aumentaram drasticamente na criança com SD, passando de menos de 50% de sobrevivência até um ano de idade⁽⁴¹⁾ para mais de 90% em um período de 50 anos⁽⁴²⁾. Ao mesmo tempo, a estimativa de vida que era de 25 anos em 1983 passou para 49 anos em 1997⁽⁴³⁾ e atualmente atinge cerca de 60 anos em populações de países desenvolvidos^(13,44,45). Dessa forma, cada vez com maior frequência, pessoas adultas com SD agora chegam aos consultórios de clínicos gerais e médicos especializados no tratamento de idosos. É esperado que parte desses profissionais tenham a sensação que não estão suficientemente preparados para atender um adulto com SD, dado as peculiaridades que a síndrome apresenta.

Um estudo prospectivo publicado em 2008 avaliou o efeito da menor capacidade cognitiva e funcional e comorbidade física sobre o risco de morte ao longo do tempo em um grupo de pessoas com SD, com idade acima de 45 anos. Os autores concluíram que a idade, a presença de demência e as restrições de mobilidade são os mais importantes preditores de mortalidade, além das já conhecidas complicações respiratórias⁽⁴⁶⁾. Assim, ao contrário do que se observa na população em geral, não são os fatores respon-

sáveis pelo aumento do risco cardiovascular os principais determinantes da sobrevivência nesse grupo de pessoas.

Outro aspecto interessante está relacionando às neoplasias. Crianças com SD têm um risco de desenvolver leucemia 10 a 20 vezes maior do que a população em geral⁽⁴⁷⁾. Tanto a leucemia linfoblástica aguda (LLA) quanto a mielóide aguda ocorrem em uma frequência igual de 1 em cada 300 pacientes com SD⁽⁴⁸⁾. Embora já se conheçam diversos oncogenes relacionados à leucemia e que são localizados no cromossomo 21, o mecanismo de leucogênese ainda não está bem claro. Por outro lado, o perfil epidemiológico dos tumores observados na SD, demonstraram que alguns deles são menos frequentemente observados em grupos de pessoas com SD do que na população geral. Por exemplo, tumores com alta prevalência na população geral como neoplasia colorretal, pulmão, pele, mama e uterinos são raros em pessoas com SD. Estes dados sugerem que pode haver no cromossomo 21 genes que protejam do câncer⁽⁴⁹⁾.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

O paciente com SD apresenta complicações de saúde específicas da doença e dentre estas, as alterações imunológicas estarão sempre presentes e podem acarretar graves conseqüências na vida da pessoa que nasceu com tal síndrome. Dessa forma, recomenda-se que o médico que atende esse paciente esteja atento às infecções (principalmente pneumonias) e também à ocorrência de doenças autoimunes. Além disso, deve indicar as vacinas seguindo o calendário específico para a SD, e se possível, verificar se obtiveram resposta adequada à vacina. No caso da SD, em muitos casos a vacinação poderá não proteger de fato o paciente.

O conhecimento médico sobre todos os temas relacionados com a SD aumentou significativamente nos últimos anos, entretanto muitos estudos ainda serão necessários, principalmente, em relação aos adultos com SD. O que demonstramos nessa revisão é uma pequena faceta de uma síndrome complexa. Mais de 50 anos depois da descoberta da origem da SD, pessoas com esta doença continuam a sofrer as conseqüências de uma cópia extra do cromossomo 21. Ainda hoje, o preconceito e a discriminação ainda continuam sendo os piores inimigos dos pacientes com SD. Avanços recentes mostram que pode ser possível em breve decifrar as bases genéticas e moleculares da SD e a criação de tratamentos eficazes. Novos estudos e maiores investimentos em pesquisa sobre terapia gênica e bloqueio de algumas moléculas deletérias ao paciente com SD são a esperança de transformar a vida dessas pessoas.

REFERÊNCIAS

- Mégarbané A, Ravel A, Mircher C, Sturtz F, Grattau Y, Rethoré MO, et al. The 50th anniversary of the discovery of trisomy 21: the past, present, and future of research and treatment of Down syndrome. *Genet Med.* 2009;11(9):611-6. Comment in: *Genet Med.* 2009; 1(9):622-3; *Genet Med.* 2009;11(9):617-9.
- Ribeiro LM. Imunorregulação central e periférica em pacientes com Síndrome de Down e autoimunidade [Tese]. São Paulo; Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 90 p.
- 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;12(11):799-808.
- Zachariah P, Ruttenber M, Simões EA. Down syndrome and hospitalizations due to respiratory syncytial virus: a population-based study. *J Pediatr.* 2012;160(5):827-31.e1.
- Lima FA, Carneiro-Sampaio M. O papel do timo no desenvolvimento do sistema imune. *Pediatrics (São Paulo)* 2007;29(1):33-42.
- Lott IT. Down's syndrome, aging, and Alzheimer's disease: a clinical review. *Ann N Y Acad Sci.* 1982;396:15-27.
- Cossarizza A, Monti D, Montagnani G, Ortolani C, Masi M, Zannotti M, et al. Precocious aging of the immune system in Down syndrome: alteration of B lymphocytes, T-lymphocyte subsets, and cells with natural killer markers. *Am J Med Genet Suppl.* 1990;7:213-8.
- Cuadrado E, Barrena MJ. Immune dysfunction in Down's syndrome: primary immune deficiency or early senescence of the immune system? *Clin Immunol Immunopathol.* 1996;78(3):209-14.
- Kusters MA, Verstegen RH, Gemen EF, de Vries E. Intrinsic defect of the immune system in children with Down syndrome: a review. *Clin Exp Immunol.* 2009;156(2):189-93.
- Kusters MA, Verstegen RH, de Vries E. Down syndrome: is it really characterized by precocious immunosenescence? *Aging Dis.* 2011;2(6):538-45.
- Garrison MM, Jeffries H, Christakis DA. Risk of death for children with down syndrome and sepsis. *J Pediatr.* 2005;147(6):748-52. Comment in: *J Pediatr.* 2005; 147(6):723-5.
- Verstegen RH, van Gameren-Oosterom HB, Fekkes M, Dusseldorp E, de Vries E, van Wouwe JP. Significant impact of recurrent respiratory tract infections in children with Down syndrome. *Child Care Health Dev.* 2013;39(6):801-9.
- Bittles AH, Bower C, Hussain R, Glasson EJ. The four ages of Down syndrome. *Eur J Public Health.* 2007;17(2):221-5.
- Ribeiro LM, Jacob CM, Pastorino AC, Kim CA, fomin AB, Castro AP. Avaliação dos fatores associados a infecções recorrentes e/ou graves em pacientes com Síndrome de Down. *J Pediatr (Rio J.)* 2003;79(2):141-8.
- Faria PF, Nicolau JA, Melek MZ, Oliveira NS, Bermudez BE, Nishihara RM. Association between congenital heart defects and severe infections in children with Down syndrome. *Rev Port Cardiol.* 2014;33(1):15-8.
- Kusters MA, Jol-van der Zijde CM, Van Tol MJ, Bolz WE, Bok LA, Visser M, et al. Impaired avidity maturation after tetanus toxoid booster in children with Down syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 2011;30(4):357-9.
- Kusters MA, Bok VL, Bolz WE, hUijkskens EG, Peeters MF, de Vries E. Influenza A/H1N1 Vaccination Response is Inadequate in Down Syndrome children when the latest cut-off values are used. *Pediatr Infect Dis J.* 2012;31(12):1284-5.
- Costa-Carvalho BT, Martinez RM, Dias AT, Kubo CA, Barros-Nunes P, Leiva L, et al. Antibody response to pneumococcal capsular polysaccharide vaccine in Down syndrome patients. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(12):1587-92.
- Ferreira CT, Leite JC, Taniguchi A, Vieira Sm, Pereira-Lima J, Silveira TR da. Immunogenicity and safety of an inactivated hepatitis A vaccine in children with Down syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2004;39(4):337-40.
- Nishihara R, De Bem RS, Negreiros PH, Utiyama SR, Oliveira NP, Amarante H. Low hepatitis B vaccine response in children with Down syndrome from Brazil. *Child Care Health Dev.* 2014;40(4):607-9.
- Conselho Regional de Medicina do Estado de São Paulo. Canal Cidadão. Síndrome de Down. Secretaria da Saúde amplia calendário de vacinação [Internet]. São Paulo: CREMESP; 2009 [citado 2014

- Jan 22]. Disponível em: <http://www.cremesp.org.br/?siteAcao=CanalCidadaofull&cid=645>
22. Zachor DA, Mroczek-Musulman E, Brown P. Prevalence of celiac disease in Down syndrome in the United States. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2000;31(3):275-9.
 23. Nisihara RM, Kotze LM, Utiyama SR, Oliveira NP, Fielder PT, Messias-Reason IT. Doença celíaca em crianças e adolescentes com Síndrome de Down. *J Pediatr (Rio J.)* 2005;81(5):373-6.
 24. Csizmadia CG, Mearin ML, Oren A, Kromhout A, Crusius JB, von Blomberg BM, et al. Accuracy and cost-effectiveness of a new strategy to screen for celiac disease in children with Down syndrome. *J Pediatr.* 2000;137(6):756-61. Comment in: *J Pediatr.* 2000;137(6):743-4.
 25. Jacob CM, Castro AP, Pastorino AC. Síndrome de Down e hipotireoidismo: relato de três casos. *Pediatria (São Paulo).* 1994;16(3):135-8.
 26. Dinani S, Carpenter S. Down's syndrome and thyroid disorder. *J Ment Defic Res.* 1990;34(Pt 2):187-93.
 27. Kotze LM. Doença celíaca. *J Bras Gastroenterol.* 2006;6(1):23-34.
 28. Bonamico M, Mariani P, Danesi HM, Crisogianni M, Failla P, Gemme G, Quartino AR, Giannotti A, Castro M, Balli F, Lecora M, Andria G, Guariso G, Gabrielli O, Catassi C, Lazzari R, Balocco NA, De Virgiliis S, Culasso F, Romano C; SIGEP (Italian Society of Pediatric Gastroenterology and Hepatology) and Medical Genetic Group. Prevalence and clinical picture of celiac disease in Italian Down syndrome patients: a multicenter study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2001;33(2):139-43.
 29. Pereira MA, Ortiz-Agostinho CL, Nishitokukado I, Sato MN, Damião AO, Alencar ML, et al. Prevalence of celiac disease in an urban area of Brazil with predominantly European ancestry. *World J Gastroenterol.* 2006;12(40):6546-50.
 30. Baptista L. Doença celíaca: uma visão contemporânea. *Pediatria (São Paulo).* 2006;28(4):262-71.
 31. Nobre SR, Silva T, Cabral JEP. Doença celíaca revisitada. *J Port Gastroenterol* 2007;14:184-93.
 32. Puschel SM, Pezzullo JC. Thyroid dysfunction in Down syndrome. *Am J Dis Child.* 1985;139(6):636-9.
 33. Nisihara R, Oliveira NP, Kotze LM, Messias-Reason I. Alterações do TSH em pacientes com síndrome de Down: uma interpretação nem sempre fácil. *J Bras Patol Med Lab.* 2006;42(5):339-43.
 34. Claret C, Goday A, Benaiges D, Chillarón JJ, Flores JA, Hernandez E, et al. Subclinical hypothyroidism in the first years of life in patients with Down syndrome. *Pediatr Res.* 2013;73(5):674-8.
 35. Tenenbaum A, Lebel E, Malkiel S, Kastiel Y, Abulibdeh A, Zangen DH. Euthyroid submedian free T4 and subclinical hypothyroidism may have a detrimental clinical effect in Down syndrome. *Horm Res Paediatr.* 2012;78(2):113-8.
 36. Coleman M. Thyroid dysfunction in Down's syndrome: A review. *Downs Syndr Res Pract [Internet].* 1999 [cited 2014 Jan 21];2(3):112-5. Available from: <http://www.down-syndrome.org/reviews/40/>
 37. Fergeson MA, Mulvihill JJ, Schaefer GB, Dehaai KA, Piatt J, Combs K, et al. Low adherence to national guidelines for thyroid screening in Down syndrome. *Genet Med.* 2009;11(7):548-51.
 38. Nunes DH, Esser LM. Perfil epidemiológico dos pacientes com vitiligo e sua associação com doenças da tireóide. *An Bras Dermatol.* 2011;86(2):241-8.
 39. Marmo DB, Guerra Junior G, Medeiros CC, Maciel-Guerra AT, Baptista MT, Marini SH. Associação de síndrome de Down, hipotireoidismo por tireoidite auto-imune e diabetes mellitus insulino dependente: relato de caso. *Rev Paul Pediatr.* 1996;14(1):35-6.
 40. Newton R. Capacity to enjoy longer life. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(4):219. Comment in: *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(4):282-6.
 41. Record RG, Smith A. Incidence, mortality, and sex distribution of mongoloid defectives. *Br J Prev Soc Med.* 1955;9(1):10-5.
 42. Leonard S, Bower C, Petterson B, Leonard H. Survival of infants born with Down's syndrome: 1980-96. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2000;14(2):163-71.
 43. Yang Q, Rasmussen SA, Friedman J. Mortality associated with Down's syndrome in the USA from 1983 to 1997: a population-based study. *Lancet.* 2002;359(9311):1019-25.
 44. Bittles AH, Glasson EJ. Clinical, social, and ethical implications of changing life expectancy in Down syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(4):282-6. Comment in: *Dev Med Child Neurol.* 2004;46(4):219.
 45. Glasson EJ, Sullivan SG, Hussain R, Petterson BA, Montgomery PD, Bittles AH. The changing survival profile of people with Down's syndrome: implications for genetic counselling. *Clin Genet.* 2002;62(5):390-3.
 46. Coppus AM, Evenhuis HM, Verberne GJ, Visser FE, Oostra BA, Eikelenboom P, et al. Survival in elderly persons with Down syndrome. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(12):2311-6.
 47. Pavarino-Bertelli EC, Biselli JM, Ruiz MT, Goloni-Bertollo EM. Recentes avanços moleculares e aspectos genético-clínicos em síndrome de Down. *RBM- Rev Bras Med [Internet].* 2005[citado 2010 Jul 21];62:401-8. Disponível em: http://www.moreirajr.com.br/revistas.asp?fase=r003&id_materia=3093
 48. Lange B. The management of neoplastic disorders of haematopoiesis in children with Down's syndrome. *Br J Haematol.* 2000;110(3):512-24. Comment in: *Br J Haematol.* 2001;112(3):824-5.
 49. Satgé D, Sommelet D, Geneix A, Nishi M, Malet P, Vekemans M. A tumor profile in Down syndrome. *Am J Med Genet.* 1998;78(3):207-16.