Prevalência de doenças autoimunes em pacientes com síndrome de Down

Prevalence of autoimmune diseases in Down syndrome patients

Maria Cláudia Schmitt Lobe[1], Luiza Dadan Perini[2], Maria Gabriela Ortiz de Noronha[2], Mariana Braatz Krueger[3], Natália Roberta Castellen[4]

RESUMO

Introdução: Diversas doenças podem acometer pacientes com síndrome de Down (SD), dentre elas as doenças autoimunes (DAI). Quando comparados à população geral, pacientes com SD apresentam maior risco para desenvolvimento de DAI. O objetivo do estudo foi avaliar a prevalência de DAI em pacientes com SD. **Métodos:** Estudo retrospectivo. Foram avaliados prontuários de 71 pacientes atendidos no ambulatório universitário de SD. Foram pesquisadas: tireoidite de Hashimoto (TH), doença de Graves (DG), doença Celíaca (DC), alopecia areata (AA), vitiligo, leucemia e diabetes mellitus tipo I (DMI). Diagnóstico de TH foi considerado quando T4 livre normal ou baixo, TSH elevado, presença de anticorpos antitireoideanos e ultrassonografia de tireoide compatível com TH. Diagnóstico de DG foi considerado quando T4 livre normal ou elevado, TSH suprimido e anticorpo antirreceptor de TSH positivo. A DC foi diagnosticada quando anticorpo antendomísio IgA positivo e biópsia intestinal compatível com DC. AA e vitiligo foram considerados quando presença de lesão de pele diagnosticada por dermatologista. Alterações no hemograma e biópsia de medula óssea foram considerados para diagnóstico de leucemia e hiperglicemia com anticorpo anti-GAD positivo foram considerados para DMI. **Resultados:** A prevalência de DAI foi 18,3%. TH foi encontrado em 6 pacientes; DG em 2 pacientes; DC em 4 pacientes; AA em 2 pacientes; vitiligo em 1 paciente e leucemia em 1 paciente. Nenhum paciente apresentou DMI. **Conclusão:** A prevalência de DAI neste estudo foi maior comparado à prevalência de DAI na população em geral. Recomenda-se rastreio regular destas doenças nos pacientes com SD.

UNITERMOS: Síndrome de Down, Doenças Autoimunes, Doença de Hashimoto, Doença de Graves, Doença Celíaca, Alopecia Areata.

ABSTRACT

Introduction: *Several diseases can affect patients with Down syndrome (DS), among them autoimmune diseases (AID). As compared to the general population, patients with DS are at increased risk for development of AID. The aim of this study was to evaluate the prevalence of AID in patients with DS.* ***Methods:*** *A retrospective study. We analyzed the records of 71 patients treated in a university outpatient unit of DS. We surveyed for Hashimoto's thyroiditis (HT), Graves' disease (GD), celiac disease (CD), alopecia areata (AA), vitiligo, leukemia and diabetes mellitus type I (DMI). Diagnosis of HT was considered when free T4 was normal or low, TSH was high, presence of anti-thyroid antibodies, and thyroid ultrasound compatible with TH. GD was diagnosed when free T4 was normal or elevated, TSH was suppressed, and anti-TSH receptor was positive. CD was diagnosed when anti-endomysium IgA was positive and intestinal biopsy was compatible with CD. AA and vitiligo were considered in the presence of skin lesions diagnosed by a dermatologist. Changes in blood count and bone marrow biopsy were considered for diagnosis of leukemia, and hyperglycemia with positive anti-GAD were considered for DMI.* ***Results:*** *The prevalence of AID was 18.3%. HT was found in 6 patients, DG in 2, DC on 4, AA in 2, vitiligo in one, and leukemia in one patient. No patient had DMI.* ***Conclusion:*** *The prevalence of AID in this study was greater than in the general population. Regular screening of these diseases in patients with DS is recommended.*

KEYWORDS: *Down Syndrome, Autoimmune Diseases, Hashimoto Disease, Graves' Disease, Celiac Disease, Alopecia Areata.*

[1] Doutora (criança e adolescente). Endocrinologista pediátrica.
[2] Acadêmicas de Medicina da Universidade Regional de Blumenau.
[3] Médica. Residente de Pediatria da Escola Paulista de Medicina (UNIFESP).
[4] Médica.

INTRODUÇÃO

A síndrome de Down (SD) é a anomalia cromossômica de maior frequência na população em geral. É uma condição genética caracterizada pela trissomia ou outras aberrações do cromossomo 21 que afeta 1 a cada 800 recém-nascidos em todo o mundo. Quando comparados com a população em geral, pacientes com SD apresentam maior risco para o desenvolvimento de doenças autoimunes, como tireoidite de Hashimoto (TH), doença de Graves (DG), alopecia areata (AA), vitiligo, leucemia, diabetes mellitus tipo I (DMI) e doença celíaca (DC) (1, 2, 3, 4).

Pela semelhança de alguns sintomas como o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, hipotonia, estatura e peso abaixo do normal, atopias e quadros de diarreia e obstipação, a apresentação do quadro da SD pode camuflar algumas doenças autoimunes. Quando não diagnosticadas precocemente, estas afecções podem prejudicar ainda mais o desenvolvimento da criança.

O objetivo desse estudo consiste em avaliar a prevalência de doenças autoimunes em pacientes com SD.

MÉTODOS

Trata-se de um estudo descritivo, retrospectivo, realizado no período de agosto de 2001 a setembro de 2009. A população do estudo compreendeu todos os pacientes diagnosticados com SD atendidos no Ambulatório de SD da Universidade Regional de Blumenau até setembro de 2009, compreendendo 71 pacientes. O critério de inclusão adotado foi a confirmação de SD pelo cariótipo compatível com trissomia do cromossomo 21. Foram avaliados os diagnósticos das seguintes doenças autoimunes: TH, DG, DC, AA, vitiligo, leucemia e DMI.

Os diagnósticos das doenças autoimunes foram feitos a partir dos seguintes exames: 1) TH: dosagem de T4 livre normal ou baixo, TSH elevado, presença de anticorpos anti-tireoideanos (antitireoperoxidase e/ou antitireoglubulina) e ultrassonografia de tireoide compatível com TH; 2) DG: dosagem de T4 livre normal ou elevado, TSH baixo e presença de anticorpo antirreceptor de TSH (TRAb); 3) DC: Anticorpo antiendomíseo IgA positivo com biópsia duodenal caracterizada por infiltrado linfocitário; 4) AA: Acometimento dos folículos pilosos com áreas discretas de perda capilar diagnosticado por dermatologista; 5) Vitiligo: Presença de manchas despigmentadas na pele diagnosticado por dermatologista; 6) Leucemia: Alterações no hemograma e biópsia de medula óssea; 7) DMI: Glicemia de jejum >126mg/dl e anticorpo anti-GAD positivo.

Os exames laboratoriais descritos acima são solicitados rotineiramente de acordo com o protocolo dos pacientes portadores da SD.

Blumenau é um município do Estado de Santa Catarina, localizado na região do Vale do Itajaí, distante 140 km da capital do estado, Florianópolis. Segundo o censo de 2010 (IBGE), a população de Blumenau compreende 309.011 indivíduos.

Os dados foram organizados em tabelas descritivas contendo: frequências absolutas, percentuais (proporções), médias, desvio padrão, mediana e intervalos de confiança. Para análise dos dados foram utilizadas planilhas do Microsoft Excel versão 2007 contendo fórmulas desenvolvidas para cada situação e o software EPI INFO versão 3.5.3.

Este trabalho foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade.

RESULTADOS

Foram avaliados 71 pacientes com diagnóstico de SD atendidos no Ambulatório de SD da Universidade Regional de Blumenau até setembro de 2009. Em relação ao sexo, 40 pacientes eram do sexo masculino (56,3%). A idade da primeira consulta variou de 0,02 a 38 anos (média 4,7 anos, DP ± 10,23 anos). A idade da última consulta no momento do estudo variou de 0,08 até 38,5 anos (média 9,5, DP ± 9,7 anos).

Treze pacientes (18,3%) apresentaram pelo menos uma das doenças autoimunes avaliadas; destes, 8 eram do sexo masculino (Tabela 1). Dois pacientes apresentaram mais de uma doença autoimune.

TH foi encontrada em 6 pacientes (8,4%) e DC em 4 pacientes (5,6%). Dois pacientes (2,8%) apresentaram AA. DG e leucemia foram encontradas em 2 (2,8%) e 1 paciente, respectivamente. Vitiligo ocorreu em 1 paciente. DMI não foi diagnosticado em nenhum paciente até o momento.

Em relação às disfunções da tireoide, dos 71 pacientes, 31 (43,6%) apresentaram alteração tireoidiana, sendo 20 hipotireoidismo subclínico, 6 TH, 2 DG, 2 hipotireoidismo adquirido e 1 hipotireoidismo congênito.

A TH foi observada em 6 pacientes (8,45%). A mediana dos resultados de TSH no diagnóstico desses pacientes foi de 13,03μUI/ml.

A DG foi diagnosticada em dois pacientes (2,81%) com idade de 35 anos (masculino) e 13,5 anos (feminino). A mediana do TSH e do T4 livre no diagnóstico foi 0,01 μUI/ml e 18,1 ng/dl, respectivamente.

Dois pacientes apresentaram hipotireoidismo adquirido. O primeiro, com 4,5 meses, apresentou valor de TSH: 48,2μUI/ml e de T4livre: 0,51ng/dl e ultrassom de tireoide sem alterações. O segundo, com 9,3 anos, apresentou valor de TSH: 6,72 μUI/ml e de T4livre: 0,849 ng/dl. Ambos apresentaram anticorpos antitireoideanos negativos.

O hipotireoidismo subclínico foi diagnosticado em 20 pacientes (28,2%), sendo que onze pacientes eram do sexo feminino. A mediana de idade do diagnóstico do hipotireoidismo subclínico foi de 4,1 anos. A mediana dos resultados de TSH e T4livre desses pacientes foi 8,26μUI/ml e 1,24ng/dl, respectivamente. Todos esses pacientes apresentaram anticorpos antitireoideanos negativos.

O hipotireoidismo congênito, diagnosticado pelo teste do pezinho, ocorreu em um paciente masculino.

TABELA 1 – Relação de paciente, sexo, data de nascimento e doença autoimune

Paciente	Sexo	Data de Nascimento	Doença autoimune
1	F	08/07/96	TH, DC
2	M	09/09/84	TH, DC,AA
3	M	07/09/87	TH
4	M	03/09/70	TH
5	F	11/07/94	TH
6	M	29/10/85	TH
7	M	20/06/93	DC
8	F	08/03/99	DC
9	M	14/11/88	AA
10	M	02/06/97	DG
11	F	24/02/87	DG
12	F	09/12/03	Vitiligo
13	M	28/08/06	Leucemia

F: feminino; M: masculino; TH: tireoidite de Hashimoto; DG: doença de Graves; AA: alopecia areata; DMI: diabetes mellitus tipo I; DC: doença celíaca.

DISCUSSÃO

A prevalência de doenças autoimunes neste estudo foi de 18,3%. Esse resultado foi significativamente maior se comparado com a prevalência de doenças autoimunes da população em geral, relatada por Bastos, que variou de 5 a 8% (5).

Dois pacientes apresentaram mais de uma doença autoimune como descrito na Tabela 1.

TH ocorreu em 6 pacientes (8,4%), sendo a doença mais prevalente no estudo. TH como causa de hipotireoidismo é considerado o distúrbio da tireoide mais comum nos pacientes com SD. Popova et al. relataram TH em 7,5% dos pacientes com síndrome de Down (6). O início da TH ocorre geralmente a partir da idade escolar, porém, há relatos da doença com início na infância (7). Supõe-se que a prevalência dessa doença poderá aumentar com o avanço da idade. O diagnóstico de hipotireoidismo em SD é muitas vezes difícil, pois o quadro clínico pode ser mascarado pelo fenótipo desta condição. O quadro clínico pode apresentar-se como: cansaço, intolerância ao frio, constipação, pele seca, ganho de peso e retardo de crescimento.

Dado o aumento da frequência de hipotireoidismo na SD e as dificuldades no diagnóstico, tem sido recomendado o rastreio regular nesses pacientes (6).

A maioria dos estudos sobre a função tireoidiana da SD na população mostra uma baixa prevalência de hipertireoidismo, geralmente menor que 3% (8). A causa mais frequente de hipertireoidismo em pacientes com SD é a DG (8). DG foi confirmada em 2 pacientes da amostra, representando 2,8%.

A DC é uma doença autoimune gastrintestinal caracterizada por intolerância permanente ao glúten, um derivado do trigo, da cevada e do centeio. Em sua forma clássica, a DC apresenta-se por diarreia, distensão abdominal, falta de crescimento e fadiga, porém, a presença destes sintomas tem um baixo valor preditivo para o diagnóstico da DC, especialmente em crianças com SD (3, 9). O diagnóstico de DC foi feito em 4 pacientes da amostra, correspondendo a uma prevalência de 5,6%. Wouters et al. relataram prevalência de DC em crianças com SD de 4% a 15%, significativamente maior que a população em geral (0,3%-1,0%) (9). Pavlovic et al. referem que, devido à alta prevalência da doença, é recomendada a triagem universal das crianças com SD. O diagnóstico correto e precoce pode evitar as complicações da DC não tratada, tais como: baixo peso e estatura, anemia, osteoporose e risco de doença maligna, além de oferecer melhor qualidade de vida ao paciente (1).

AA foi diagnosticada em dois pacientes (2,8%). Sureshbabu et al. referiram que a AA quando presente em indivíduos com SD geralmente se apresenta de uma forma mais severa e refratária ao tratamento padrão (10).

Vitiligo é uma afecção dermatológica com frequência de aproximadamente 1% na população em geral, podendo mudar de acordo com a região estudada (11). Um paciente foi diagnosticado com vitiligo nesta amostra, representando 1,4%. Madan et al. relataram prevalência de 1,9% de vitiligo em pacientes com SD. No trabalho de Nunes & Esser, a prevalência foi de 3% (11, 12).

Até o momento, a leucemia foi diagnosticada em um paciente desta amostra (1,4%). A presença da trissomia do 21 é considerada um dos maiores fatores de risco para desenvolvimento de leucemias agudas. Xavier, Yubin e Jeffrey relataram que uma criança com SD tem de 10 a 20 vezes mais chance de desenvolver a doença. Esses mesmos autores referem que 1:100 a 1:150 crianças com SD desenvolverão leucemia (4).

Indivíduos com SD tem maior predisposição a DMI do que aqueles sem esta condição genética. Estudos alemães relataram que pacientes com SD possuem três vezes mais chance de apresentarem DMI do que pacientes sem esta afecção. Um estudo dinamarquês relata que a prevalência de SD entre pacientes com DMI é 4,2 vezes maior que na população em geral (13).

Nesta amostra, até o presente momento, nenhum paciente apresentou diagnóstico de DM tipo I.

CONCLUSÃO

A TH foi a doença autoimune mais prevalente nesta amostra. Dada a alta prevalência de doenças autoimunes em pacientes com SD, e de manifestações clínicas de algumas destas doenças poderem ser confundidas com características dos pacientes com SD, recomenda-se o rastreio regular de doenças autoimunes em pacientes com SD. O diagnóstico precoce oferece melhor qualidade de vida ao paciente.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Pavlovic M, Radlovic N, Lekovic Z, Stojsic Z, Puleva K, Berenji K. When to screen children with Down's syndrome for celiac disease? J Trop Pediatr. 2010;56(6):443-445.
2. Lämmer C, Weimann E. Early onset of type I diabetes mellitus, Hashimoto's thyroiditis and celiac disease in a 7-yr-old boy with Down syndrome. Pediatr Diabet. 2008;9:423-425.
3. Nisihara RM, Kotze LMS, Utiyama SRR, Oliveira NP, Fiedler PT, Messias-Reason IT. Doença celíaca em crianças e adolescentes com síndrome de Down. J Pediatr. 2005;81(5):373-376.
4. Xavier AC, Ge Y, Taub JW. Down syndrome and malignancies: a unique clinical relantionship. Journal of Molecular Diagnostics. 2009;11:5.
5. Bastos P. Papel da nutrição em doenças autoimunes. Rev Bras Nutr Func. 2011;48.
6. Popova G, Paterson WF, Brown A, Donaldson MDC. Hashimoto's thyroiditis in Down's syndrome: Clinical presentation and evolution. Horm Res. 2008;70:278-284.
7. Predieri B, Garavelli L, Bonetti A, Vellani G, Predieri F, Cattelani C, et al. Ten years longitudinal study of thyroid function in children with Down syndrome. Horm Res. 2011;76(suppl 2):47.
8. Goday Arno A, Cerda Esteva M, Flores Le Roux JA, Chillaron Jordan JJ, Corretger JM, Cano Pérez JF et al. Hyperthyroidism in a population with Down syndrome. Clin Endocrinol. 2009;71:110-114.
9. Wouters J, Weijerman ME, Furth MV, Schreurs MWJ, Rusius JBAC, Blomberg MEV et al. Prospective human leukocyte antigen, endomysium immunoglobulin a antibodies, and transglutaminase antibodies testing for celiac disease in children with Down syndrome. J Pediatr. 2009:239-242.
10. Sureshbabu R, Kumari R, Ranugha S, Sathyamoorthy R, Udayashankar C, Oudeacoumar P. Phenotypic and dermatological manifestations in Down syndrome. Dermatology Online Journal. 2011;17(02):3.
11. Nunes DH, Esser LMH. Vitiligo epidemiological profile and the association with thyroid disease. Anais Braileiros de Dermatologia. 2011;86(2):241-248.
12. Madan V, Williams J, Lear T. Dermatological manifestations of Down's syndrome. Clinical and Experimental Dermatology. 2006;31:623-629.
13. Rohrer TR, Hennes P, Thon A, Dost A, Grabert M, Rami B et al. Down's syndrome in diabetic patients aged <20 years: an analysis of metabolic status, glycaemic control and autoimmunity in comparison with type 1 diabetes. Diabetologia. 2010;53:1070-1075.

✉ Endereço para correspondência
Luiza Dadan Perini
Rua Bahia, 2140
89.031-002 – Blumenau, SC – Brasil
☎ ((47) 9907-3260
💻 luiza_dadan@hotmail.com

Recebido: 2/5/2012 – Aprovado: 10/7/2012