

ROSE MARE ALVAREZ MARTINEZ

**AVALIAÇÃO ALERGOLÓGICA EM PACIENTES COM
SÍNDROME DE DOWN**

**Tese apresentada à Universidade
Federal de São Paulo - Escola Paulista
de Medicina para obtenção do Título
de Mestre em Pediatria.**

**SÃO PAULO
1997**

Ficha Catalográfica

MARTINEZ-ALVAREZ, Rose Mare

**Avaliação Alergológica em pacientes com síndrome de Down.
São Paulo, 1997. - p 94 / Tese (mestre)
Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina**

**Descritores: 1. Síndrome de Down / 2. Hipersensibilidade Imediata / 3.
IgE / 4. Imunoglobulinas**

Orientador: Prof. Dr. Dirceu Solé

Co-Orientador: Profa. Dra. Silvia Daher

Trabalho realizado na Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade de São Paulo - Escola Paulista de Medicina e na Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo com auxílio financeiro do CAPES.

Dedico esta tese:

Aos meus pais:

José Maria e Inês sempre presentes em todos os momentos

Aos meus irmãos:

Mauro e Paulo, tradução de família e amizade

**Aos professores Doutores Dirceu Solé e Silvia Daher,
meu especial agradecimento pela competente
orientação e acima de tudo pela solidariedade
demonstrada.**

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Eduardo da Silva Carvalho, Chefe do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, no período da realização deste estudo.

Ao Prof. Dr. Ulysses Fagundes Neto, Coordenador do Curso de Pós-Graduação em Pediatria da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

Ao Prof. Dr. Charles Kirov Naspitz, Professor Titular da Disciplina de Alergia, Imunologia Clínica e Reumatologia do Departamento de Pediatria da Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina.

Aos Professores Doutores Yara Juliano e Neil Ferreira Novo, pela orientação na análise estatística.

À Diretoria da APAE e Prof. Dr. Benjamin Schimidt, por permitirem a realização deste estudo.

À Dra Eliza Moreira Garcez, pela fundamental ajuda aos pacientes com síndrome de Down e seus familiares.

À Profa. Dra. Magda M. S. Carneiro Sampaio, pela acolhida no Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

À Dra. Aparecida Tiemi Nagao Dias e Christina Arslanian Kubo, pela imensa ajuda na realização das determinações séricas das imunoglobulinas.

À Profa. Dra. Beatriz Tavares da Costa Carvalho, pela compreensão e apoio durante a realização deste estudo.

Às amigas Cecília e Gisele, pela intensa colaboração, paciência e sobretudo sincera amizade.

Ao Davilson e Herold, pela realização do “impossível”.

À Dona Elza e Socorro, pela difícil tarefa de coleta sanguínea dos pacientes.

Ao Dr. José Vicente, pela revisão da língua portuguesa.

À secretária Elaine Damasceno, pela experiente colaboração.

À secretária Eliana Bazzi, pela atenção.

Aos meus amigos, colegas de trabalho, e em especial meu primo Alfonso, pela ajuda em momentos de verdadeiro “desespero”.

Aos pacientes e familiares, pela grande colaboração e a quem espero, de alguma forma, poder ajudar por meio deste estudo.

Ao CAPES pelo auxílio financeiro.

RESUMO

Este estudo teve como objetivo avaliar a presença de doença atópica em pacientes portadores de síndrome de Down (SD). Fizeram parte do estudo 84 crianças com SD, com idades entre três e 16 anos.

As crianças foram divididas em dois subgrupos segundo critérios clínicos. O grupo de atópicos foi constituído por 26 crianças, enquanto que os de não atópicos por 58. Os dois grupos foram submetidos a testes cutâneos de hipersensibilidade imediata e à determinação dos níveis séricos de IgE total e específica (RAST) para alérgenos inaláveis, assim como de IgA, IgM, IgG e suas subclasses.

As crianças com SD, pertencentes ao grupo de atópicos, apresentaram nível sérico de IgE total significativamente maior do que o grupo de não atópicas, entretanto foi evidenciada baixa positividade nos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata e RAST entre as crianças atópicas.

Níveis séricos elevados de IgG, IgG1 e IgG3 foram observados entre os pacientes com SD, principalmente com relação à IgG3 no grupo caracterizado como atópico.

A discordância observada entre os critérios clínicos e os achados laboratoriais tornam obrigatória a continuidade da investigação.

GLOSSÁRIO

SD:	síndrome de Down
NK:	“natural killer”
IL:	interleucina
LFA-1:	“lymphocyte function-associated antigen-1”
Th:	células T “helper”
<i>D. pteronyssinus</i> :	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
<i>D. farinae</i> :	<i>Dermatophagoides farinae</i>
IFN- γ :	interferon-gama
RAST:	“radioallergoabsorbent test “
Ig:	imunoglobulina
ICAM:	molécula de adesão intercelular-1
CD:	“cluster” de diferenciação

SUMÁRIO

INTRODUÇÃO

1. Síndrome de Down	01
2. Atopia	12
OBJETIVOS	21
CASUÍSTICA E MÉTODOS	23
RESULTADOS	32
DISCUSSÃO	57
CONCLUSÕES	69
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	71
ANEXOS	84

INTRODUÇÃO

INTRODUÇÃO

1. SÍNDROME DE DOWN

1.1. HISTÓRICO

A primeira descrição completa da síndrome de Down (SD) foi realizada por SEGUIN em 1846, porém foi um curto relato de LAUGDON DOWN, em 1866, na obra "Observations on the ethnic classification of idiots" que estabeleceu o epônimo (revisto por KORENBERG *et al.*, 1993).

FRASER E MITCHELL (1876) descreveram 62 casos e, pela primeira vez, observaram a relação entre a síndrome e a avançada idade materna. A observação da associação de SD com cardiopatias congênitas foi relatada por GARROD e THOMPSON no ano de 1898.

Apenas em 1959, LEJEUNE e JACOBS, separadamente, relataram que tal anomalia era causada pela trissomia do cromossomo 21. Mais recentemente (1974), NIEBUHR relatou que o fenotipo característico da SD poderia ser o resultado da duplicação de uma parte do cromossomo 21 (banda 21q 22). Atualmente, com os avanços na técnica de mapeamento genético, é possível estabelecer-se a correlação de componentes fenotípicos com o desbalanceamento de regiões específicas do cromossomo (revisto por KORENBERG *et al.*, 1993).

1.2. INCIDÊNCIA

A SD representa a mais freqüente anormalidade cromossômica viável e a maior causa de retardo mental de origem genética (HASSOLD & JACOBS,1984).

Apresenta uma incidência média de 1/800 nascidos vivos (NOVO, 1993), que é variável de país para país e, dentro desses, de região para região e de acordo com os grupos sociais. É menos freqüente nas raças negra e amarela, e tem predomínio nas zonas urbanas (MARTELLO *et al.*, 1984).

Nos países sul-americanos, segundo dados do ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas), a incidência é de 1/671 nascidos vivos.(CASTILLA & ORIOLI,1983).

Há uma estreita correlação entre a incidência da SD e a fertilidade das mulheres em diferentes idades (número de nascimentos vivos dividido pelo número de mulheres). Quando e onde foi maior a fertilidade das mulheres idosas a incidência tende a aumentar (BAIRD & SADOVNICK,1988) **(Quadro 1)**.

Quadro 1: Incidência de SD em relação à idade materna.

Idade Materna (anos)	Incidência
<15	1/800
15-19	1/1500
20-24	1/1600
25-29	1/1300
30-34	1/650
35-39	1/400
40-44	1/70
>45	1/30

Fonte: Baird & Sadovnick, 1988.

1.3 ETIOLOGIA E DIAGNÓSTICO PRÉ-NATAL.

A trissomia simples do cromossomo 21 é responsável por 92% dos casos de SD, a translocação por 5% e o mosaicismo (porcentagem de células trissômicas variáveis de tecido para tecido) por 3% (MOSCATI-MILSTEIN, 1980).

Nas trissomias simples, o cromossomo 21 extra origina-se, em 80% dos casos, da não-disjunção materna. À diferença da trissomia comum do 21, a SD por translocação não exibe relação com a idade materna, mas tem um risco de recorrência relativamente alto nas famílias quando um genitor, especialmente a mãe, é portador da translocação. Por esta razão a cariotipagem dos pais e possivelmente de outros parentes é determinante para o aconselhamento genético adequado. O mosaico pode resultar de um zigoto trissômico (por não-disjunção meiótica em um dos progenitores) seguindo-se à perda de um cromossomo no início da divisão mitótica deste zigoto, ou resultar de zigoto normal (46XX ou 46XY) ocorrendo a não disjunção mitótica nas primeiras divisões (THOMPSON & THOMPSON, 1993).

Atualmente, com o advento de novas técnicas laboratoriais, é possível o diagnóstico de SD intra-útero. Dentre os métodos disponíveis, destaca-se a análise dos cromossomos do feto ou da placenta. Estes podem ser realizados por meio de biópsia dos vilos coriônicos ou de análise de células em amostra do líquido amniótico (amniocentese) (BOGART, 1993).

O estudo dos vilos coriônicos é geralmente realizado entre a oitava e a décima segunda semanas gestacionais, enquanto que a amniocentese o é a partir da décima segunda. Tais técnicas caracterizam-se por apresentar risco à gestação, por essa razão só são utilizadas quando a probabilidade de ocorrência da SD ou de outras anormalidades for suficientemente alta para justificar tal procedimento (BOGART, 1993).

São três os critérios mais utilizados no diagnóstico das gestações com risco para ocorrência de SD:

- Epidemiológicos - como já exposto anteriormente, a relação com a idade materna, história familiar ou gestação anterior com SD;

- Parâmetros bioquímicos: apresentam como vantagem sua fácil realização, já que são mensurados em soro materno, não apresentando risco ao feto. São melhor documentados no 2º trimestre, e nenhum deles é patognômico da SD. A elevação dos níveis séricos de α -feto proteína pode ser observada, não só em gestações de SD, mas também em casos de alterações do tubo neural. A avaliação dos níveis séricos de gonadotrofina coriônica, principalmente de sua subunidade alfa, é de difícil interpretação, já que esses valores variam de acordo com a idade gestacional, o peso e a raça materna (revisado por BOGART,1993). Em 1988, CANICK *et al.* demonstraram a associação entre baixos níveis de estriol não conjugado ($uE3$) e gestações de SD. Entretanto, tal afirmativa tem sido refutada por outros autores (MACRI, 1990) e também observada em outras condições como na anencefalia e na trissomia do 18 (CANICK *et al.*, 1990). Na verdade, estes parâmetros têm sido utilizados em associação com os dados epidemiológicos e/ou ultrassonográficos, para a triagem de gestações com SD (BOGART,1991);
- Alterações Ultrassonográficas - Algumas alterações anatômicas presentes nos pacientes com SD podem ser detectadas pela ultrassonografia. Porém, o sucesso deste método propedêutico é dependente do equipamento utilizado e principalmente da habilidade de quem o manuseia. Os sinais mais sugestivos, embora não exclusivos, da trissomia do cromossomo 21 são: medida da prega nugal, menor comprimento do fêmur e do úmero, atresia duodenal, defeitos cardíacos, higroma cístico e intestino hiperecogênico (revisado por BOGART,1993).

1.4 QUADRO CLÍNICO

Por se tratar de uma síndrome, caracteriza-se por gama variada de sinais, muitos deles, em algumas ocasiões, presentes em indivíduos normais. Entretanto, a sua associação auxilia na suspeita diagnóstica de SD. Os sinais mais freqüentes são: pele abundante no pescoço, fácies plana, epicanto em pelo menos um olho, língua protrusa e fina, fendas palpebrais, orelha displásica, hipotonia generalizada, espaço aumentado entre o hálux e o segundo dedo, prega simiesca em pelo menos uma palma das mãos e displasia da segunda falange do quinto dedo (SHAPIRO, 1983).

Na criança com suspeita de SD, são justificáveis a realização de alguns exames já no berçário. Estes, além de contribuírem com a confirmação do diagnóstico, possibilitam a detecção de alterações que por si sós comprometeriam ainda mais o desenvolvimento desses indivíduos. Entre tais alterações, destacam-se as cardiopatias, que acometem 40 a 50% dessas crianças, sendo os defeitos do canal atrioventricular os mais freqüentes. Outras cardiopatias como o defeito do septo ventricular, a tetralogia de Fallot, a persistência do canal arterial e defeito do septo atrial, também podem ser encontradas (revisto por PUESCHEL, 1993).

As alterações oculares também são freqüentes. Entre estas, atenção especial deve ser dada ao diagnóstico precoce de catarata congênita (3%), pois requer correção cirúrgica o mais breve possível. Outras, como blefarite, estrabismo, ceratocone, nistagmo e erros de refração também exigem o acompanhamento oftalmológico de rotina (revisto por PUESCHEL, 1993).

Relata-se que de 15 a 20% dos indivíduos com SD têm algum tipo de disfunção tireoidiana, que não necessariamente está presente ao nascimento (McCOY, 1993). FORT *et al.* (1984) observaram que recém-natos,

portadores de SD, apresentavam incidência 27 vezes superior de hipotireoidismo congênito (1/141) quando comparados ao grupo controle (1/3800).

A maior sobrevivência desses pacientes tem possibilitado o melhor reconhecimento das disfunções gonadais primárias na SD. Há muito é reconhecido que as portadoras da SD são férteis, não apresentando diferença em relação a outras mulheres da mesma faixa etária e cariotipicamente normais, quanto à idade da menarca, duração do ciclo menstrual e do tempo de sangramento vaginal (revisto por McCOY, 1993). Quanto aos homens com SD, alguns estudos documentaram comprimento médio peniano e volume testicular significativamente menores do que os de indivíduos normais, além de número reduzido de espermatozoides e aumento da hialinização dos túbulos seminíferos. Baseados nestas observações, por muito tempo foi postulado que os indivíduos do sexo masculino portadores de SD eram estéreis. Recentemente, SHERIDAN (1989) contestou tal afirmação pela demonstração de paternidade de um portador da síndrome (Revisto por McCOY, 1993).

A baixa estatura é uma característica física dos indivíduos com SD, e a sua etiologia até o momento não está esclarecida (revisto por McCOY, 1993).

Outras alterações que têm sido detectadas em indivíduos com SD são: instabilidade atlanto-axial e alterações auditivas decorrentes entre outras causas por disfunção da tuba de Eustáquio.

Com freqüência, são observados distúrbios de vias aéreas superiores, em particular obstrução nasal. Conseqüentemente, esses pacientes manifestam respiração oral e, muitas vezes, até mesmo apnéia do sono (50% deles) (SILVERMAN, 1988). As alterações anatômicas relacionadas a

este sintoma são: menor largura do palato, micrognatia, medialização da parede lateral da faringe e hipertrofia do tecido linfóide. Distúrbios funcionais são de importante valor na gênese da apnéia do sono. Entre estes, destacam-se: colapso da hipofaringe durante a inspiração, hipotonicidade do músculo genioglosso, levando à “queda” da base da língua sobre o palato mole (SILVERMAN, 1988).

A apnéia do sono pode ocasionar várias manifestações, desde sonolência acentuada durante o dia, até hipertensão pulmonar com *cor pulmonale* secundários à hipoxemia, hipercapnia e acidose crônica, responsáveis por constrição da vasculatura pulmonar (STROME & STROME, 1993).

As alterações imunológicas também têm sido descritas na SD, o que tem motivado inúmeros estudos nas últimas três décadas. Alterações na imunidade inespecífica e específica têm sido demonstradas e relacionadas à maior suscetibilidade para o desenvolvimento de infecções e neoplasias e, conseqüentemente, à elevada taxa de mortalidade dentre eles observada (UGAZIO, 1990; BASKARAN & THILAGANATHAN, 1993; NOVO, 1993; ODA, 1993).

Diversos estudos têm evidenciado nos portadores de SD, anormalidades morfológicas do timo, tais como tamanho reduzido, menor área cortical, aumento dos corpúsculos de Hassal e perda da diferenciação entre córtex e medula (revisto por LAROCCA, 1990).

MUSIANI *et al.* (1990) observaram alterações nas etapas de maturação dos timócitos de pacientes com SD, resultando no aumento do número de linfócitos T imaturos (γ e λ positivos) e diminuição das células que expressam receptores α e β .

Diversos estudos têm demonstrado que o número total de linfócitos T circulantes encontra-se normal ou discretamente diminuído na SD.

Entretanto, algumas de suas sub-populações estão alteradas, quando comparadas a um grupo controle sem alterações cromossômicas da mesma faixa etária. No sangue periférico, as principais alterações que têm sido detectadas são: menor número de linfócitos que expressam CD2 e maior porcentagem de células CD8+ (revisto por UGAZIO & BURGIO,1990).

O número de células que expressam CD8 tem sido relacionado à detecção de maior porcentagem de células *natural killer*(NK). Entretanto, apesar do maior número, a atividade NK parece estar diminuída na SD (revisto por SANDBERG,1996).

A produção *in vitro* de interleucina 2 (IL2) parece estar diminuída em pacientes com SD. Porém, resultados controversos têm sido relatados quanto às alterações da resposta proliferativa de linfócitos à estimulação por mitógenos, assim como às respostas *in vivo* e *in vitro* a antígenos bacterianos e viróticos (UGAZIO,1990 e revisão feita por SANDBERG,1996).

Recentemente, foi demonstrado que o gene que regula a expressão do receptor CD18 encontra-se no cromossomo 21. O CD18 é um dos componentes da molécula LFA-1 (*lymphocyte function-associated antigen-1*) (SUOMALAINEN & SCHOEDER,1986). TAYLOR *et al.* (1988) observaram que o aumento na expressão de CD18 em pacientes com SD, parece acompanhar-se no aumento de LFA-1 que, por sua vez, poderia comprometer a resposta imune desses indivíduos.

Além do CD18, também foi localizado, no cromossomo 21, o gene da enzima superóxido-dismutase 1(SOD-1). Tal enzima está envolvida na

conversão do ânion superóxido (componente importante no metabolismo oxidativo das células fagocitárias) em peróxido-hidrogênio (UGAZIO, 1990).

STIEHM relatou em sua revisão (1996) que os pacientes com SD apresentam comprometimento da fagocitose e quimiotaxia, já NOVO *et al.* (1993) não evidenciaram tal alteração e atribuíram este fato aos diferentes métodos empregados pelos diversos estudos.

Diferentemente da resposta celular, nos pacientes com trissomia do 21, a imunidade humoral parece estar pouco comprometida. O número de células B, na circulação periférica, é relatado como sendo habitualmente normal (REISER, 1976).

Quanto à produção de anticorpos, vários estudos têm demonstrado ocorrer variação nas suas concentrações com o decorrer da vida desses indivíduos. Os níveis de imunoglobulina G (IgG) são menores nos recém-nascidos portadores de SD, sugerindo prejuízo de sua passagem transplacentária (SEGER & STRÖDER, 1977). Durante os primeiros cinco anos os valores de IgG são normais e depois pode evidenciar-se elevação, quando comparados à indivíduos normais da mesma faixa etária. A produção de IgA parece apresentar um perfil semelhante. Por outro lado, a síntese de IgM habitualmente não está alterada, observando-se, entretanto, uma discreta queda na adolescência (BURGIO, 1990).

Quanto aos níveis séricos de IgE na SD, os resultados observados na literatura são controversos (LOPEZ, 1974; SEGER *et al.*, 1977; WHITTINGHAM, 1977 e NISHIDA *et al.*, 1978).

Nos pacientes com SD, as subclasses de IgG parecem apresentar distribuição alterada. Tem sido descrita elevação dos níveis de IgG1 e IgG3; diminuição de IgG2 (30% dos adultos e 5 a 9% das crianças com SD) e a IgG4

é indetectável em 30% dos adultos e 15% das crianças com trissomia do 21 (revisto por NESPOLI, BURGIO & UGAZIO,1993).

Resultados controversos são relatados quanto aos níveis de anticorpos específicos após estímulo com toxóide tetânico (HAWKES,1978; PHILIP,1986). Por outro lado, NURMI *et al.* (1982) observaram resposta fraca à estimulação com antígenos polissacarídeos (pneumococo).

Vários são os esforços nessa área, principalmente nas últimas duas décadas, para aumentar e melhorar as condições de sobrevivência desses pacientes.

2. ATOPIA

2.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

Atópicos são indivíduos particularmente suscetíveis à sensibilização natural por antígenos ambientais (alérgenos). Contatos subsequentes com esses antígenos levam ao aparecimento de manifestações clínicas, variáveis de acordo com o órgão acometido, ex.: asma, rinite, dermatite atópica (DAHER,1993).

O fator hereditário é considerado característico de atopia, sendo que os sintomas são mais precoces e freqüentes quando a história familiar positiva é bilateral. Além da importância do componente genético, nas manifestações alérgicas, outros fatores têm papel marcante, como: quantidade de alérgeno, tempo de exposição e fatores facilitadores de

sensibilização (poluição, alimentação, condições de moradia) (NELSON,1985).

Qualquer antígeno pode desencadear reação alérgica, no entanto, existem algumas características físico-químicas que tornam algumas substâncias mais alergênicas do que outras. A manifestação clínica observada é dependente do tipo de antígeno desencadeante e da via de exposição. Assim, enquanto que a asma e a rinite são desencadeadas principalmente por alérgenos inaláveis, as manifestações gastrintestinais são decorrentes da ingestão de alérgenos, como alimentos, corantes e conservantes (DAHER, 1996).

A reação alérgica pode ocorrer em crianças de qualquer idade. A IgE é produzida pelo fígado fetal em torno de 11 semanas e no pulmão por volta de 21 semanas (SORENSEN & MOORE, 1994).

A sensibilização dos lactentes e crianças aos alérgenos pode ocorrer em qualquer idade. Os antígenos alimentares desempenham importante papel como desencadeantes nos primeiros anos de vida, já os inaláveis, nas crianças maiores. Portanto, o reconhecimento imediato dos sintomas alérgicos e a intervenção precoce são elementos importantes na prática pediátrica (SORENSEN & MOORE,1994).

2.2 MECANISMO BÁSICO DA RESPOSTA IMUNE

Nos últimos dez anos, têm ocorrido progressos notáveis no reconhecimento do papel da IgE nas reações de hipersensibilidade imediata e na compreensão dos mecanismos pelos quais essa imunoglobulina é regulada. A IgE tem a propriedade única de ligar-se aos receptores de alta afinidade (FcεRI), presentes nos mastócitos, basófilos e células de

Langerhans, assim como ao Fc ϵ R1I, receptores de baixa afinidade (CD23) expresso em macrófagos, eosinófilos, plaquetas, e linfócitos (LEUNG,1994).

A interação entre antígeno e IgE fixa à membrana de mastócitos, leva à degranulação celular e conseqüentemente à liberação de mediadores pré-formados: histamina, proteases, proteoglicanos e fatores quimiotáticos e neoformados: leucotrienos (C4, D4 e E4), prostaglandina D2 e fator ativador de plaquetas (PAF) (fase imediata, com início até 30 minutos após exposição ao alérgeno). Todos esses mediadores produzem efeitos inflamatórios, que incluem: aumento da permeabilidade vascular e vasodilatação; contração da musculatura lisa brônquica e produção aumentada de muco, assim como efeito quimioatraente para eosinófilos, neutrófilos e células mononucleares (KENNERLY,1993; LEUNG,1994).

Além destes mediadores, mastócitos liberam IL1, IL3, IL4, IL5, IL6, fator de crescimento de colônia de granulócitos (GM-CSF) e fator α de necrose tumoral (TNF- α). Essas citocinas desempenham função essencial na indução das respostas alérgicas, regulando a síntese de IgE, promovendo a diferenciação e sobrevivência dos eosinófilos e mediando a expressão das moléculas de adesão (LEUNG,1994).

Cerca de duas a oito horas após o contato com o alérgeno desencadeante, pode haver uma reagudização do quadro clínico. É a chamada fase tardia da resposta alérgica. A magnitude e a extensão desta resposta dependem da interação entre diversos tipos celulares, mediadores e citocinas. Os eosinófilos, em particular, parecem desempenhar papel fundamental na patogênese da doença alérgica. Foram identificadas proteínas catiônicas nos grânulos de eosinófilos: proteína básica maior (MPB), proteína catiônica eosinofílica (ECP) e neurotoxina derivada de eosinófilo (EDN). Tanto a MPB como a ECP são citotóxicas para o epitélio brônquico, favorecendo a destruição do aparelho mucociliar, impossibilitando a

remoção da secreção brônquica e, conseqüentemente, acarretam a perpetuação da crise asmática. Além destas proteínas, os eosinófilos produzem quantidades consideráveis de leucotrieno C₄ e FAP, que têm papel relevante na manutenção da resposta alérgica (LEUNG,1994, DAHER,1996).

Por volta de 24 a 48 horas após a exposição ao alérgeno, observa-se um infiltrado celular formado na sua maioria por linfócitos T e células mononucleares (monócitos e macrófagos). A exposição repetida ao alérgeno ocasiona inflamação crônica, que mascara a fase imediata, e determina a hipersensibilidade das mucosas inflamadas aos antígenos e a irritantes inespecíficos (SORENSEN & MOORE,1994).

Os linfócitos T representam um importante fator regulador da resposta alérgica. Por meio de seus mediadores, participam tanto do controle da produção de IgE por linfócitos B como da atração e ativação de células inespecíficas para o local da reação (LEUNG,1996).

Os linfócitos T têm papel importante na síntese de IgE, tanto por sua interação com os linfócitos B, por contato célula-célula, como pela secreção de mediadores solúveis (linfocinas). Subpopulações de células T auxiliaadoras podem ser reconhecidas pelo padrão de linfocinas que produzem. Assim, são designados Th0, os linfócitos T que, quando ativados, produzem IL2, IL4, IL5 e interferon-gama (IFN- γ), e são considerados os precursores das subpopulações de células T auxiliaadoras Th1 e Th2. As células Th1 caracterizam-se pela produção de IL-2 e IFN- γ , enquanto que as Th2 por IL-4 e IL-5. Em relação à síntese de IgE, a ativação de células T auxiliaadoras com perfil Th2 é considerada essencial, uma vez que a presença de IL-4 é indispensável para produção dessa imunoglobulina (PÈNE & ROUSSET,1988; DAHER,1996).

As células Th1 são consideradas supressoras da reação alérgica, já que secretam IFN- γ que, por sua vez, inibe a proliferação de linfócitos Th2 e antagoniza especificamente os efeitos da IL-4. Foi demonstrado que pacientes com doença alérgica têm número elevado de células T com perfil Th2, as quais secretam citocinas que atuam sobre os principais componentes da doença alérgica: anticorpo IgE, mastócitos e eosinófilos (DAHER,1996).

2.3 IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE ATÓPICO

O diagnóstico de alergia é basicamente clínico, embora os achados laboratoriais auxiliem na confirmação diagnóstica. A anamnese extensa, caracterizando os sintomas quanto ao início, fatores desencadeantes e de melhora, resposta frente à terapêutica específica, período e local de ocorrência e antecedentes pessoais. Atenção especial deve ser dada à história familiar de atopia, condição essa de grande importância para avaliação diagnóstica. (PEARLMAN & BIERMAN,1996)

O exame físico pode ser absolutamente normal fora dos períodos de exacerbações das manifestações alérgicas. Entretanto, mesmo nesses períodos, pode ser possível a identificação de sinais característicos como: alterações da mucosa nasal, sulco nasal, má oclusão dentária, pregas infra-orbitárias (linhas de Dennie-Morgan), deformidades torácicas, entre outras (SORENSEN & MOORE,1994).

A abordagem laboratorial é complementar, auxiliando na identificação do estado atópico e do(s) agente(s) etiológico(s). Os exames subsidiários usados na avaliação alérgica podem ser divididos em dois grupos: *in vivo* e *in vitro* (GRECO,1991).

Os testes *in vivo* observam a resposta imediata ao(s) provável(eis) alérgeno(s), entre tais exames destacam-se os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata e os desencadeamentos (provocação) com antígenos específicos ou não. Entre os testes *in vitro* temos a determinação dos níveis séricos de IgE total e específica.

TESTE CUTÂNEO DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA

Em 1873, BLAKELY demonstrou que pacientes com febre do feno reagiam com pápulas urticariformes, após escarificação cutânea com pólen. Desde então, a associação entre sintomas alérgicos e a reatividade do teste cutâneo tem sido confirmada por vários estudos (BARBEE &LEBOWITZ, 1976).

Os testes cutâneos têm como vantagem a sua fácil realização, baixo custo e rápida resposta, servindo até como orientação ao paciente que, ao observar os sinais inflamatórios na pele, pode entender o efeito de tal alérgeno em outros tecidos e órgãos (AMERICAN ACADEMY of ALLERGY and IMMUNOLOGY,1993). Consiste na inoculação do antígeno, através de puntura, escarificação ou injeção intradérmica. A puntura e a escarificação são de mais fácil realização, menos dolorosas, permitem o uso de maior número de alérgenos por teste e apresentam menor risco de reações sistêmicas. Entretanto, são menos sensíveis quando comparados aos testes intradérmicos e, por isso, necessitam de concentrações maiores de alérgenos (1000 a 30000 mais concentrado do que os extratos para uso intradérmico) (AMERICAN ACADEMY of ALLERGY and IMMUNOLOGY,1993).

A reatividade cutânea aos testes de hipersensibilidade imediata aumenta de acordo com a idade, atingindo seu pico na metade da terceira

década da vida e caindo vertiginosamente entre os 50 e 60 anos (BARBEE & LEBOWITZ,1976).

IgE SÉRICA TOTAL

Em indivíduos normais, as concentrações séricas de IgE têm grande variação no decorrer da vida. São quase indetectáveis ao nascimento, aumentam gradativamente e atingem seu pico na segunda década da vida para então cair nas idades mais avançadas (OWNBY,1996).

Muitos estudos têm demonstrado que o valor de IgE sérica em indivíduos alérgicos são maiores que os observados entre controles de mesma faixa etária. Entretanto, tanto em atópicos como na população geral a grande variabilidade nesses valores, dificulta o estabelecimento de parâmetros que permitam estabelecer o diagnóstico de doença atópica (SOLÉ, CARNEIRO-SAMPAIO, NASPITZ, 1985; OWNBY,1996).

Níveis séricos elevados de IgE podem ocorrer em outras situações que não atopia, exemplo: doenças parasitárias, neoplasias (Linfoma de Hodgkin), candidíase sistêmica, mononucleose, síndrome de hiper-IgE (SORENSEN & MOORE,1994).

IgE SÉRICA ESPECÍFICA

OS níveis séricos de IgE específica podem ser determinados por imunoensaio. O método mais utilizado é o RAST (*radioallergoabsorbent test*) modificado, realizado em fase sólida. Genericamente os testes *in vitro* são chamados de RAST. Apesar de não oferecerem informações adicionais aos testes cutâneos, existem situações em que os testes *in vitro* são indicados como, por exemplo, quando existe maior reatividade cutânea

(dermografismo), dermatite atópica extensa ou o uso contínuo de anti-histamínicos (OWNBY,1996).

No diagnóstico de doença alérgica, nem sempre é possível a identificação de um único fator etiológico, já que a maioria dos indivíduos apresenta sintomas resultantes à exposição a vários alérgenos específicos e/ou irritantes inespecíficos, devido ao componente inflamatório (SORENSEN & MOORE, 1994).

OBJETIVOS

OBJETIVOS

Este estudo teve por finalidade avaliar a presença de atopia em pacientes portadores da Síndrome de Down.

Tal análise foi realizada utilizando-se critérios clínicos, testes laboratoriais *in vivo* e *in vitro*, habitualmente empregados na avaliação de doença atópica. Esta foi complementada pela determinação dos níveis séricos de imunoglobulinas (G, A e M) e de subclasses de IgG.

CASUÍSTICA E MÉTODO

CASUÍSTICA E MÉTODO

1. CASUÍSTICA

Foram selecionadas 84 crianças com síndrome de Down (SD), com idades entre três e 16 anos, 32 do sexo masculino e 52 do sexo feminino e 43 (51,2%) com confirmação diagnóstica por cariótipo.

As crianças freqüentavam a Associação de Pais e Amigos dos Excepcionais de São Paulo (APAE), em regime escolar (período de quatro a cinco horas).

Os pais foram esclarecidos quanto aos objetivos e procedimentos necessários ao estudo e, apenas mediante aprovação escrita, seus filhos foram inclusos na pesquisa. O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética Médica da Universidade Federal de São Paulo- Escola Paulista de Medicina (UNIFESP-EPM) e pela diretoria da APAE.

Nenhum dos pacientes selecionados era portador de cardiopatia congênita ou qualquer outra doença sistêmica descompensada (ex.: hipotireoidismo).

Os pacientes foram convocados, individualmente, a comparecer em companhia de sua mãe e/ou responsável para avaliação clínica, que constou de anamnese dirigida para sintomas de atopia e presença de infecções de repetição (**Anexo 1**), antropometria e exame físico geral, com atenção especial à presença de sinais sugestivos de doença atópica.

Segundo os critérios clínicos para atopia, as crianças foram divididas em dois subgrupos. Foram consideradas crianças atópicas, aquelas que relataram à anamnese:

- Uso de broncodilatador para aliviar tosse, chiado e/ou dispnéia;
- Diagnóstico prévio por médico de asma ou bronquite;
- Espirros, prurido, coriza e obstrução nasal na maioria dos dias e/ou noites, associados a fatores desencadeantes e de piora;
- Antecedentes familiares (pai, mãe e/ou irmãos) para atopia.

Os não atópicos negaram todas essas questões.

Após a avaliação clínica as crianças foram submetidas aos testes cutâneos de hipersensibilidade imediata e à determinação dos níveis séricos de IgE total e específica, assim como os de IgA, IgM e IgG e de suas subclasses (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4).

Assim, o grupo de atópicos foi constituído por 26 crianças (18 do sexo feminino) e com idades entre quatro e 13 anos. O grupo de não atópicos foi formado por 58 crianças, 34 do sexo feminino com faixa etária entre três e 16 anos.

2. MÉTODO

2.1 TESTES CUTÂNEOS DE HIPERSENSIBILIDADE IMEDIATA

Os testes cutâneos foram realizados empregando-se a técnica de puntura (*prick test*). Foram utilizados extratos comerciais (IFIDESA ARISTEGUI), com solução salina como controle negativo e histamina na concentração

de 1mg/mL, como positivo. Os extratos utilizados foram: *Dermatophagoides pteronyssinus* (11,21mg/mL), *Dermatophagoides farinae* (4,32mg/mL), epitélio de cão (9,45 mg/mL) e de gato (9,45mg/mL) e mistura de fungos (9,08mg/mL).

Uma gota de cada substância a ser avaliada foi disposta na superfície volar do antebraço e, com uma agulha, num ângulo de aproximadamente 70° com a pele, foi realizada a punção. Após 15 minutos foi realizada a leitura do teste. Os resultados foram determinados pela medida da pápula no seu maior diâmetro e o a ele perpendicular pelo seu ponto médio. Foi considerado como positivo, o alérgeno cujo diâmetro médio da pápula foi 3 mm (DREBORG,1989).

Nenhum dos pacientes avaliados havia recebido anti-histamínico nos últimos 30 dias.

2.2 DOSAGEM DE IgE SÉRICA TOTAL

Para a determinação dos níveis séricos de IgE total, foi utilizado o ensaio imunoenzimático baseado na técnica do "sanduíche" empregando-se o "kit" "Pharmacia CAP System IgE FEIA" e o sistema composto pelos aparelhos: "Assay Washer 96" e o "Fluoro Count 96".

Na primeira etapa, 50 µL de cada soro a ser testado foram incubados com polímeros de celulose (ImunoCap), contendo anti-IgE ligada de forma covalente. Em seguida, foram realizadas lavagens com solução que acompanha o "kit", deixando apenas os conjuntos de polímero celulose/anti-IgE/IgE. A seguir, este complexo foi incubado com anti-IgE conjugado à enzima β-galactosidase (50 µL). Após isso, novas lavagens foram realizadas, a fim de se retirar toda a enzima livre e, então, a reincubação com solução composta por um agente redutor (glutafiona),

que promove a liberação da enzima, e um substrato (4-metil-1-belliferil- β -D-galactopiranosídeo), que reage com a enzima liberada. A reação foi interrompida pela adição de carbonato de sódio.

O produto de tal reação foi medido por fluorescência com o “Fluoro Count” (λ excitação=365 nm, λ emissão=450 nm), sendo diretamente proporcional à concentração de IgE presente na amostra.

A partir da dosagem dos soros fornecidos pelo fabricante, que contêm diferentes níveis de IgE, foi construída uma curva padrão sobre a qual foram confrontados os valores obtidos no estudo. Os resultados foram expressos em KU/L (DAHER,1993).

2.3 DOSAGEM DE IgE ESPECÍFICA

Foi utilizado o “kit” “Phadezym RAST” (Pharmacia Diagnostics). Inicialmente, 100 μ L de cada amostra padrão e a amostra a ser testada foram incubados com discos de papel contendo IgE contra os alérgenos estudados, por três horas à temperatura ambiente. Após este período, para a retirada dos anticorpos inespecíficos, o material foi submetido à lavagem com uma solução que acompanha o “kit”. A seguir, foi adicionada enzima β -galactosidase conjugada à anti-IgE (100 μ L). Decorridas 18 horas de incubação, à temperatura ambiente, a enzima livre foi retirada por meio de lavagens e foi acrescentada à solução de desenvolvimento (200 μ L). Esta solução é composta por um agente redutor (glutathione), que leva à liberação da enzima, e um substrato (o-nitrofenil- β -galactosídeo) que reage com a enzima liberada levando à formação de um produto amarelo. Após duas horas de incubação a 37°C, a hidrólise enzimática foi interrompida pela adição de carbonato de sódio. Procedeu-se à leitura da reação pela

medida de absorvância do produto formado, em espectrofotômetro com comprimento de onda de 420 nm. A intensidade da coloração das amostras testadas foi comparada com a obtida com os soros-padrão. Os resultados foram expressos em graus que vão de 0 a IV, e que correspondem, respectivamente, aos valores: 0 a 0,35 PRU/mL; maior do que 0,35 a 3,5 PRU/mL; maior do que 3,5 a 7,5 PRU/mL; maior do que 7,5 a 17,5 PRU/mL e maiores do que 17,5 PRU/mL.

Foi considerado como positivo aqueles com resultado igual ou superior a 3,5 PRU/mL (classe II).

Os alérgenos estudados foram: HX2-*D. pteronyssinus*, *D. farinae*, pó doméstico, *Blatella germanica*; MX1- *Alternaria alternata*, *Cladosporium sp* e *Aspergillus sp*, *Candida albicans*, *Penicillium natatun*).

2.4 DOSAGEM DE IMUNOGLOBULINAS (A, M e G)

A determinação dos níveis séricos de imunoglobulinas foi realizada pela técnica de imunodifusão radial simples, descrita originalmente por MANCINI, HEREMANS & CARBONARA (1967). Estas foram realizadas no Departamento de Imunologia das Mucosas, do Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo.

Os materiais utilizados foram: Ágar (Difco) 1.0%, tampão PBS (pH=7,4) e PEG (polietilenoglicol) 3000 a 6%.

Os reagentes foram misturados em banho-maria fervente até sua total dissolução. Quando a temperatura atingiu 56°C, foram adicionados os antisoros (Biolab, São Paulo) em quantidades variáveis na dependência da

classe de imunoglobulina a ser avaliada. A seguir, 6 mL desta mistura foram colocadas em placas de vidro (8x8 cm) e mantidas em refrigeração por 30 minutos, até a solidificação do gel. Foram feitos 36 orifícios de tamanho padrão, sendo que cinco deles foram destinados à curva padrão, 25 às amostras a serem testadas e, seis à repetição de amostras aleatórias. As placas foram colocadas em refrigeração a 4°C sendo as leituras realizadas após 24 horas, e construída uma curva padrão para cada placa. Para a construção da curva padrão foi utilizado um *pool* de soro de adultos saudáveis, cujos valores de classes de imunoglobulinas foram obtidos a partir de um soro padrão da Organização Mundial de Saúde (WHO 67/97). Os valores do soro padrão eram: IgA = 251 mg/dL, IgM = 219 mg/dL e IgG = 1376 mg/dL.

Titulação da IgA: Foram utilizados 60 μ L de antisoro em 6 mL de gel. As amostras foram diluídas 1:2, sendo colocados 5 μ L em cada orifício.

Titulação da IgM: Da mesma forma que para a IgA foram utilizados 60 μ L de antisoro em 6 mL de gel. As amostras foram diluídas 1:4, sendo colocados 5 μ L em cada orifício.

Titulação da IgG: foram adicionados 40 μ L de antisoro em 6 mL de gel. As amostras foram diluídas 1:10.

2.5 DOSAGEM DE SUBCLASSES DE IgG

O método utilizado foi o mesmo descrito anteriormente (imunodifusão radial simples. Os anticorpos monoclonais utilizados foram procedentes do Laboratório Unipath (Oxoid-Inglaterra):

- anti-IgG1 humano-clone JL512;
- anti-IgG2 humano-clone GOM1;
- anti-IgG3 humano-clone ZG4;
- anti-IgG4 humano-clone GB7B.

Para a construção da curva padrão, foram utilizados valores obtidos a partir de um *pool* de soros de adultos saudáveis, cujos resultados foram estabelecidos a partir de um soro padrão da OMS (WHO 67/97). Os valores do soro padrão por nós utilizados foram:

- IgG1 = 628mg/dL;
- IgG2 = 233 mg/dL;
- IgG3 = 70 mg/dL;
- IgG4 = 30 mg/dL.

Para estabelecermos a curva padrão para cada subclasse de IgG, o soro padrão foi diluído em solução salina a 0,9% nas seguintes concentrações: 100%, 75%, 50% 25% e 10%. Para cada placa foi feita uma curva padrão.

3. MÉTODO ESTATÍSTICO

Para análise dos resultados foram aplicados os seguintes testes:

1. **Teste do Quiquadrado** (SIEGEL,1975) para comparar os grupos de atópicos com os não atópicos, em relação à frequência das variáveis estudadas. Quando encontradas as restrições de COCHRAN o teste aplicado foi o exato de Fisher (SIEGEL, 1975)

2. **Teste de Mann-Whitney** (SIEGEL, 1975) com aproximação à curva normal (Z) e sem essa aproximação (U), para comparar os grupos de atópicos e de não atópicos em relação às variáveis estudadas.

3. **Teste de McNemar** (REMINGTON,1970), para estudar a discordância entre o teste cutâneo, doença atópica e a IgE específica.

Fixou-se em 0,05 ou 5% ($\alpha \leq 0,05$) o nível de rejeição da hipótese de nulidade, assinalando-se com um asterisco os valores significantes.

RESULTADOS

RESULTADOS

Neste estudo, 84 crianças portadoras de SD foram avaliadas e agrupadas segundo critério clínico para diagnóstico de atopia. Vinte e seis (30,9%) foram consideradas atópicas e 58 (69,1%) não atópicas. Com relação à distribuição quanto o sexo, não houve diferença significativa entre os dois grupos (**Tabela I**).

A média de idade para as crianças atópicas foi de 99,2 meses e de 90,4 para as não atópicas. Não observamos diferença estatisticamente significativa na faixa etária entre os dois grupos (**Tabela II**).

Da amostra de 84 crianças, apenas cinco não realizaram o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata. Três delas não o permitiram, uma estava recebendo anti-histamínico oral e a outra apresentava lesões cutâneas extensas compatíveis com dermatite atópica. As duas últimas pertenciam ao grupo classificado clinicamente como atópico. Entre as que realizaram o teste cutâneo, não houve reações adversas.

Os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata foram positivos em sete das 79 crianças avaliadas, com índice de positividade de 20,8% (5/24) no grupo atópico e de 3,6% (2/55) entre os não atópicos (**Tabela III**). A porcentagem de positividade encontrada pelo teste cutâneo de hipersensibilidade imediata foi significativamente menor do que a observada pelo critério clínico adotado (**Tabela III**).

Tabela I: Crianças com síndrome de Down, segundo o sexo e presença de doença atópica.

SEXO	ATÓPICOS	NÃO ATÓPICOS	TOTAL	% ATÓPICOS
Masculino	8	24	32	25,0
Feminino	18	34	52	34,6
TOTAL	26	58	84	30,9

TESTE DO QUIQUADRADO

X² calculado = 0,96

X² crítico = 3,84

Tabela II: Idade (meses) das crianças com síndrome de Down segundo a presença ou não de doença atópica.

	ATÓPICOS	NÃO ATÓPICOS	
	48	55	84
	60	48	120
	139	48	108
	132	60	96
	128	142	108
	126	120	108
	72	126	108
	36	192	105
	60	58	102
	38	84	141
	36	72	120
	40	48	130
	72	48	132
	108	48	144
	120	41	120
	120	36	140
	125	45	119
	140	43	132
	129	44	156
	156	38	132
	156	36	96
	96	60	84
	156	59	81
	83	60	84
	72	84	96
	132	71	107
		60	72
		60	82
		60	140
MÉDIA	99,2	90,4	

TESTE DE MANN-WHITNEY: (Atópicos x Não Atópicos)

Z calculado = 1,02

Z crítico = 1,96

Tabela III: Crianças com síndrome de Down, segundo a presença ou não de doença atópica e o resultado do teste cutâneo de hipersensibilidade imediata.

DOENÇA	TESTE CUTÂNEO			
	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL	% POSITIVO
SIM	5	19	24	20,8
NÃO	2	53	55	3,6
TOTAL	7	72	79	8,9

TESTE DE Mc NEMAR p = 0,0001 *

% de Concordância: 73,4%

% de Discordância: 26,6%

A avaliação da reatividade cutânea à histamina em todos os pacientes avaliados é apresentada na **Tabela IV**. Nela observamos que houve aumento do diâmetro médio da pápula decorrente da idade e independente do estado atópico (**Tabela IV**).

Os níveis séricos de IgE total e específica foram determinados em 70 crianças, sendo 24 do grupo de atópicos e 46 do não atópico. Não houve diferença significativa quanto a faixa etária nos dois grupos (**Tabela V**).

Os níveis séricos médios de IgE total foram significativamente mais elevados no grupo de atópicos (715,9 KU/L) quando comparados ao do grupo de não atópicos (103,0 KU/L) (**Tabela V**).

Com relação aos níveis séricos de IgE específica a alérgenos inaláveis (painel de ácaros e fungos), os resultados observados foram expressos em classes de 0 - IV (**Anexo 2**).

No grupo considerado atópico, a positividade foi de 33,3% (8/24) e entre os não atópicos de 8,7% (4/46). Avaliando-se a relação com a presença ou não de doença atópica, verificamos maior porcentagem de positividade pelo critério clínico do que a observada pelo teste *in vitro* (**Tabela VI**).

Considerando que os testes cutâneos, assim como os testes *in vitro* utilizados neste trabalho, representam relevantes parâmetros para o diagnóstico de atopia, comparamos os resultados com os alérgenos inaláveis observados pelas duas provas (**Tabela VII**).

Tabela IV: Diâmetro médio das pápulas (mm) induzidas por histamina (1 mg/mL) em crianças com síndrome de Down, segundo a presença ou não de doença atópica e faixa etária.

		Idade (meses)							
		36 —— 48		48 —— 84		84 —— 132		132 —— 192	
		Atópico	Não Atópico	Atópico	Não Atópico	Atópico	Não Atópico	Atópico	Não Atópico
		4,0	3,0	3,5	2,5	5,0	6,0	3,0	6,0
		3,0	8,5	2,5	2,5	7,5	8,5	4,5	5,0
		2,5	3,0	3,5	5,0	---	5,0	5,5	4,0
		4,5	6,5	2,7	---	3,5	5,0	5,0	5,5
			0	2,5	3,0	8,5	5,5	4,0	5,5
			5,5	4,0	3,0	6,5	6,0	4,0	6,0
			4,5		2,0	5,0	3,0	5,0	1,0
					4,5	3,0	2,0		4,5
					3,0		7,0		4,0
					3,0		7,5		5,5
					4,5		5,0		
					4,5		3,5		
					2,5		5,0		
					2,0		3,0		
					6,0		3,5		
					4,5		5,0		
					4,0		5,0		
					4,5		3,0		
					5,5		3,0		
							5,0		
MÉDIA		3,5	4,4	3,1	3,7	5,5	4,8	4,4	4,7

TESTE DE MANN-WHITNEY

Atópico x Não Atópico

36 —— 48	48 —— 84	84 —— 132	132 —— 192
U crítico = 3,0 U calculado = 9,5	U crítico = 24 U calculado = 39,5	Z crítico = 1,96 Z calculado = 0,83	U crítico = 14 U calculado = 24

ANÁLISE DE VARIÂNCIA POR POSTOS DE KRUSKAL-WALLIS

36 —— 48	x	48 —— 84	x	84 —— 132	x	132 —— 192
H crítico = 7,82						
Atópico - H calculado = 9,45 *			Não Atópico - H calculado = 6,45			

Tabela V: Crianças portadoras da síndrome de Down, dos grupos atópico e não atópico, segundo os valores de IgE (kU/L) e a idade (meses).

ATÓPICO		NÃO ATÓPICO			
IgE	Idade	IgE		Idade	
1,9	48	65,0	500,0	48	84
70,0	60	8,0	240,0	48	120
750,0	139	45,0	1,9	192	96
12,0	132	130,0	850,0	58	108
2001,0	128	6,0	10,0	142	108
140,0	126	7,0	95,0	120	105
2001,0	72	360,0	30,0	84	102
2,0	60	130,0	190,0	72	141
5,0	38	300,0	60,0	48	120
400,0	36	5,0	340,0	48	132
1200,0	40	70,0	130,0	48	144
360,0	108	160,0	190,0	41	120
550,0	120	13,0	240,0	43	119
170,0	120	45,0	750,0	38	140
500,0	125	130,0	3,6	36	132
130,0	140	120,0	60,0	160	140
50,0	129	75,0	8,0	59	156
200,0	156	200,0	20,0	84	96
14,0	156	65,0	20,0	60	81
620,0	96	12,0	140,0	71	84
2001,0	156	24,0	40,0	60	96
2001,0	83	122,0	1250,0	60	82
2001,0	72	86,0	2001,0	60	72
2001,0	132				
MÉDIA	715,9	103,0	203,0	92,5	

TESTE DE MANN-WHITNEY: (Atópico x Não Atópico)

IgE - Z calculado = 2,53 * Z crítico = 1,96

Atópico > Não Atópico

Idade - Z calculado = 1,10 Z crítico = 1,96

Tabela VI: Crianças com síndrome de Down, segundo a presença ou não de doença atópica e a detecção dos níveis séricos de IgE específica.

DOENÇA ATÓPICA	IgE Específica			
	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL	% POSITIVO
SIM	8	16	24	33,3
NÃO	4	42	46	8,7
TOTAL	12	58	70	17,1

TESTE DE Mc NEMAR p = 0,0059 *

% de Concordância: 71,4%

% de Discordância: 28,6%

Tabela VII: Crianças portadoras da síndrome de Down, segundo teste cutâneo de hipersensibilidade imediata e detecção de IgE específica.

TESTE CUTÂNEO	IgE Específica		
	POSITIVO	NEGATIVO	TOTAL
SIM	2	5	7
NÃO	8	52	60
TOTAL	10	57	67

TESTE DE Mc NEMAR p = 0,2905

% de Concordância: 80,6%

% de Discordância: 19,4%

Observamos negatividade nas duas provas em 77,6% dos pacientes avaliados e positividade simultânea em apenas 3,0%. Não houve diferença significativa entre os resultados apresentados pelos dois testes (**Tabela VII**).

A avaliação da imunidade humoral foi realizada em 58 crianças. Destas, 20 pertenciam ao grupo atópico.

Não observamos diferença significativa quanto à idade e níveis séricos de IgA, IgM e IgG entre os dois grupos (**Tabela VIII**).

Na **Tabela IX**, estão representados os resultados referentes às determinações dos níveis séricos das diferentes subclasses de IgG. Os valores de IgG3 em crianças caracterizadas clinicamente como atópicas foram significativamente mais elevados do que os observados entre as não atópicas. Quanto às demais subclasses, não foram detectadas diferenças significantes entre os dois grupos investigados.

A análise comparativa entre os dois grupos, considerando-se a presença ou não de alteração nos níveis séricos das imunoglobulinas revelou apenas para IgG4 freqüência significativamente superior de níveis alterados entre os não atópicos (**Tabela X**).

Os pacientes com SD (independente da presença de atopia), apresentaram níveis séricos de IgG e das subclasses IgG1 e IgG3 mais elevados do que os esperados para normais (FUJIMURA,1991), respeitando-se sexo e faixa etária (**Gráficos 1A,1B, 4 e 6**).

Tabela VIII: Crianças com síndrome de Down segundo presença ou não de doença atópica: Idade (meses) e níveis séricos de imunoglobulinas (A; M e G; mg/dL).

IDADE		IgA		IgM		IgG		
Atópico	Não Atópico	Atópico	Não Atópico	Atópico	Não Atópico	Atópico	Não Atópico	
48	48	140	132	84	80	1780	1640	
60	48	114	120	124	66	1200	1000	
139	192	240	306	102	64	2320	2150	
132	58	284	102	150	92	2480	1100	
128	142	352	100	208	106	2660	1840	
126	120	148	256	68	80	1880	1480	
72	84	132	100	144	128	1840	2280	
60	48	212	108	136	102	2120	1600	
38	48	228	156	92	124	1280	1750	
40	48	108	144	152	144	1380	1840	
108	41	186	88	124	124	2680	1280	
120	43	104	96	106	142	2000	2150	
120	38	120	78	152	94	1500	700	
125	60	174	144	134	102	2400	1300	
140	59	308	164	122	68	2080	2040	
156	84	156	144	102	68	1550	1540	
156	71	204	88	106	80	2640	1020	
96	60	276	160	152	120	1700	1720	
156	120	252	336	70	102	2740	2380	
83	96	264	50	212	84	1800	1060	
	108		120		112		2100	
	108		264		134		1750	
	105		52		92		2600	
	102		232		82		780	
	141		252		112		2040	
	120		388		204		2600	
	132		360		162		3300	
	144		244		102		1640	
	120		264		184		1800	
	119		132		190		1680	
	140		196		84		1920	
	140		228		110		1220	
	156		336		120		1960	
	96		160		274		1720	
	81		228		98		2080	
	84		176		80		2000	
	96		500		158		1820	
	82		264		136		1320	
MÉDIA	105,1	94,3	200,1	191,3	127,0	115,9	2001,5	1742,1

TESTE DE MANN-WHITNEY

Atópico x Não Atópico

Z crítico = 1,96

IDADE

Z calculado = 1,14

IgA

Z calculado = 0,82

IgM

Z calculado = 1,48

IgG

Z calculado = 1,78

Tabela IX: Crianças com síndrome de Down segundo presença ou não de doença atópica: Níveis séricos (mg/dL) de subclasses de IgG (IgG1; IgG2; IgG3 e IgG4).

IgG ₁		IgG ₂		IgG ₃		IgG ₄		
Atópico	Não Atópico	Atópico	Não Atópico	Atópico	Não Atópico	Atópico	Não Atópico	
1360	1280	104	162	101	41	1,9	1,9	
650	700	100	52	68	46	1,9	1,9	
1250	800	192	60	188	98	1,9	1,9	
1280	720	221	88	290	18	7,0	1,9	
2000	900	189	184	189	188	1,9	1,9	
1280	640	72	90	80	80	9,0	1,9	
1100	960	108	210	114	160	35,0	23,0	
1040	850	174	144	116	82	1,9	12,0	
640	700	72	108	65	126	1,9	1,9	
800	1360	56	114	60	98	1,9	1,9	
2400	960	84	69	92	26	1,9	1,9	
1280	1000	72	52	80	86	1,9	13,0	
1250	550	76	400	174	62	1,9	1,9	
1280	800	126	72	1710	76	12,0	1,9	
800	1000	120	78	204	17	1,9	1,9	
950	1120	108	60	220	84	1,9	1,9	
1600	880	144	39	114	70	16,0	1,9	
1350	600	56	100	100	54	9,0	1,9	
2320	1400	131	100	1260	94	1,9	67,0	
1300	650	136	48	104	116	16,0	1,9	
	1000		68		110		11,0	
	900		204		132		1,9	
	1600		72		106		12,0	
	500		144		100		1,9	
	1200		256		72		1,9	
	1600		141		152		1,9	
	1840		90		140		1,9	
	1120		68		164		1,9	
	800		168		100		1,9	
	1200		136		160		1,9	
	1840		131		84		7,0	
	960		144		119		1,9	
	1400		160		106		1,9	
	1280		131		83		4,0	
	1280		90		87		1,9	
	1680		99		170		14,0	
	1680		144		83		1,9	
	600		76		92		1,9	
MÉDIA	1296,5	1061,8	117,0	119,8	132,7	96,9	6,4	5,7

TESTE DE MANN-WHITNEY

Atópico x Não Atópico

Z crítico = 1,96

IgG₁	IgG₂	IgG₃	IgG₄
Z calculado = 1,76	Z calculado = 0,31	Z calculado = 2,04 *	Z calculado = 0,70

Atópico > Não Atópico

Tabela X: Criança com síndrome de Down segundo presença ou não de doença atópica e detecção de alterações nos níveis séricos de imunoglobulinas (A, M e G) e subclasses (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4) em mg/dL. Resultado do teste do Quiquadrado - χ^2 - (χ^2 crítico = 3,84) ou do teste exato de Fischer (p).

	Alterações dos níveis séricos de imunoglobulinas		TOTAL	Teste estatístico:
	Atópicos	Não atópicos		Atópico x Não Atópico
IgA	3	6	9	χ^2 calc.= 0,273
IgM	4	4	8	p = 0,27
IgG	13	23	36	χ^2 calc. = 0,11
IgG ₁	15	19	34	χ^2 calc. = 3,38
IgG ₂	0	2	2	p = 0,42
IgG ₃	11	11	22	χ^2 calc. = 3,78
IgG ₄	12	23	35	χ^2 calc. = 0,00 *

GRÁFICO 1A: Distribuição de níveis séricos de IgG em crianças com síndrome de Down, do sexo masculino, segundo valores de Fujimura e presenças de atopia.

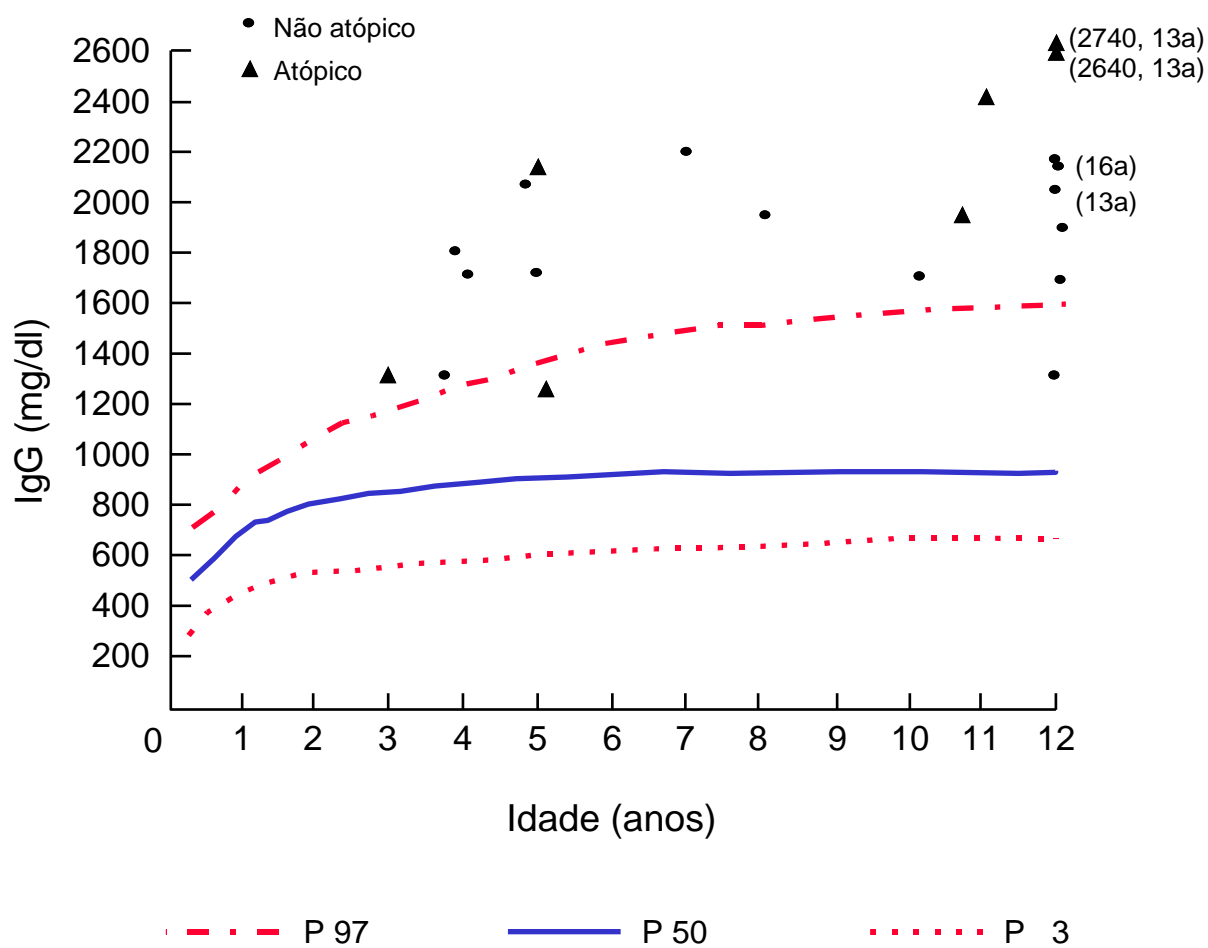


GRÁFICO 1B: Distribuição de níveis séricos de IgG em crianças com síndrome de Down, do sexo feminino, segundo valores de Fujimura e presenças de atopia.

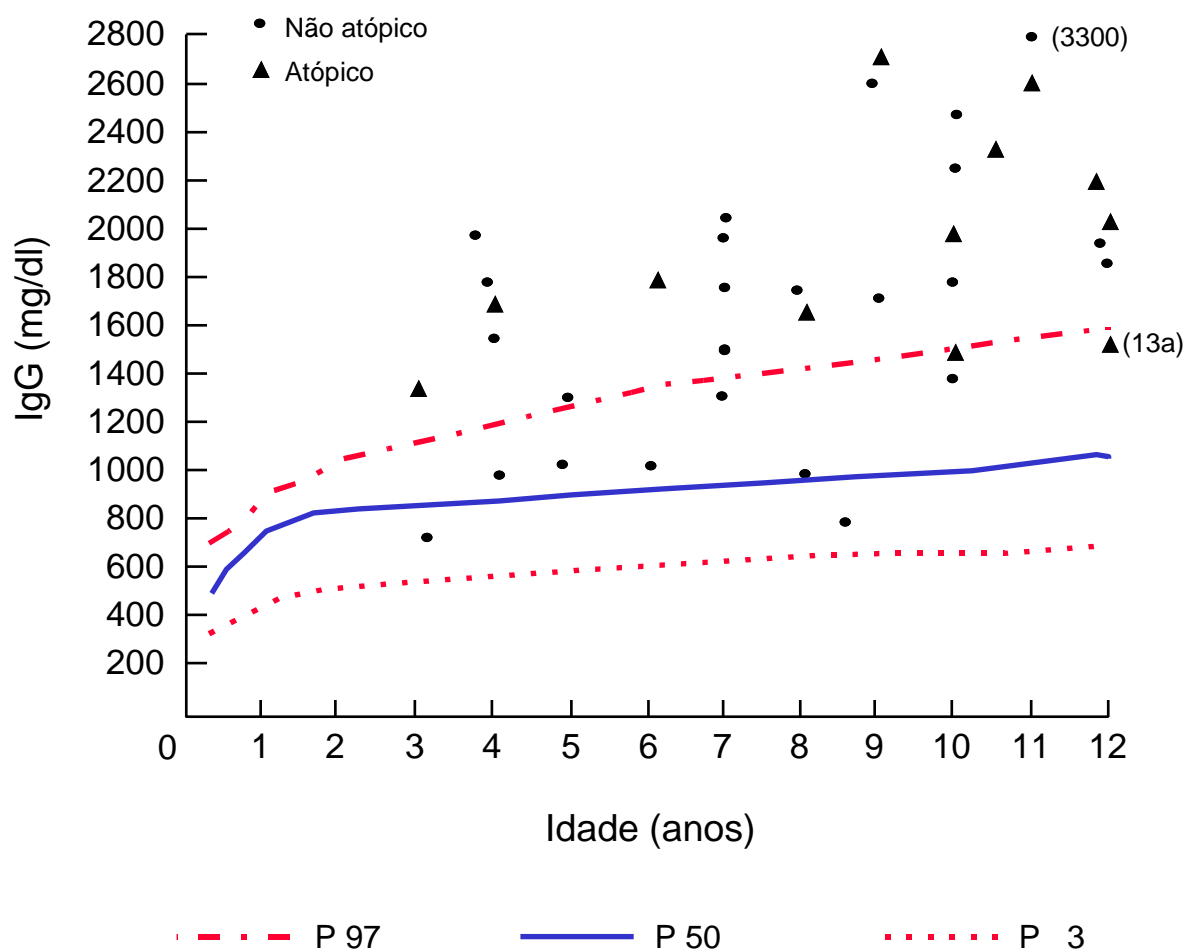


GRÁFICO 2A: Distribuição de níveis séricos de IgA em crianças com síndrome de Down, do sexo masculino, segundo valores de Fujimura e presenças de atopia.

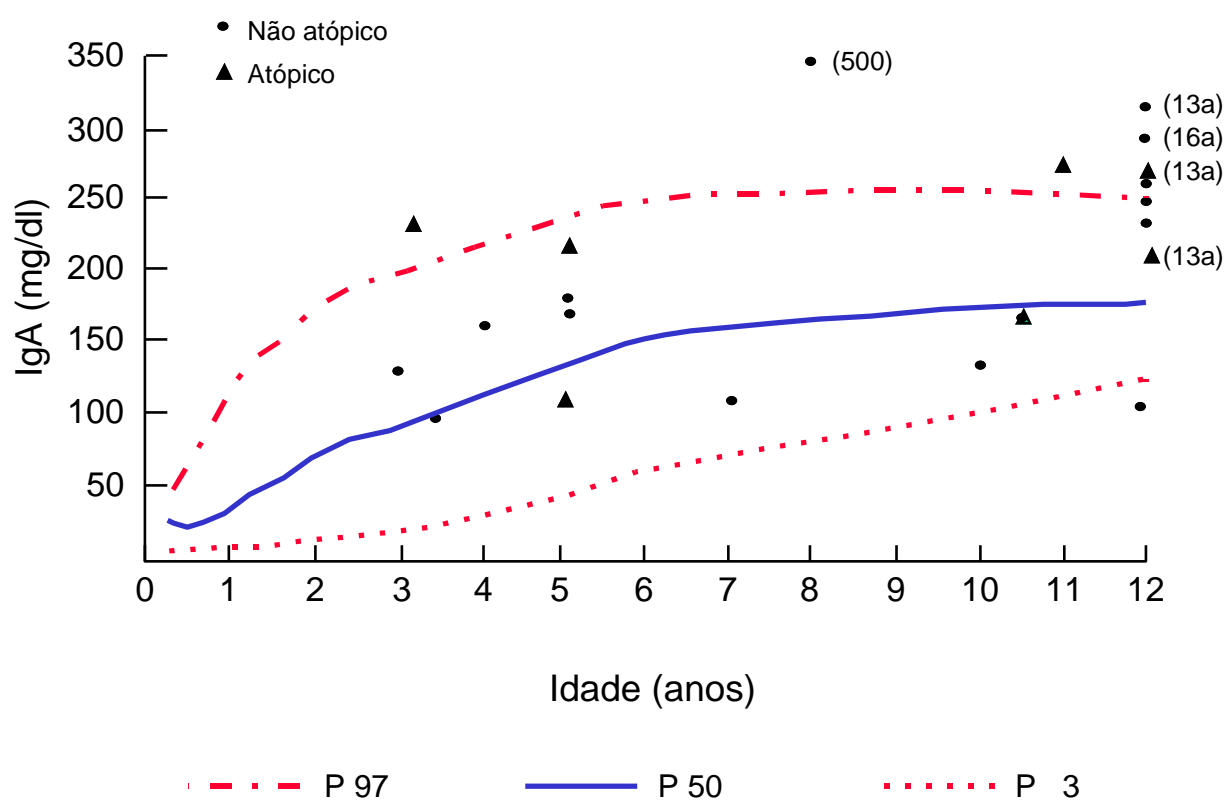


GRÁFICO 2B: Distribuição de níveis séricos de IgA em crianças com síndrome de Down, do sexo feminino, segundo valores de Fujimura e presenças de atopia.

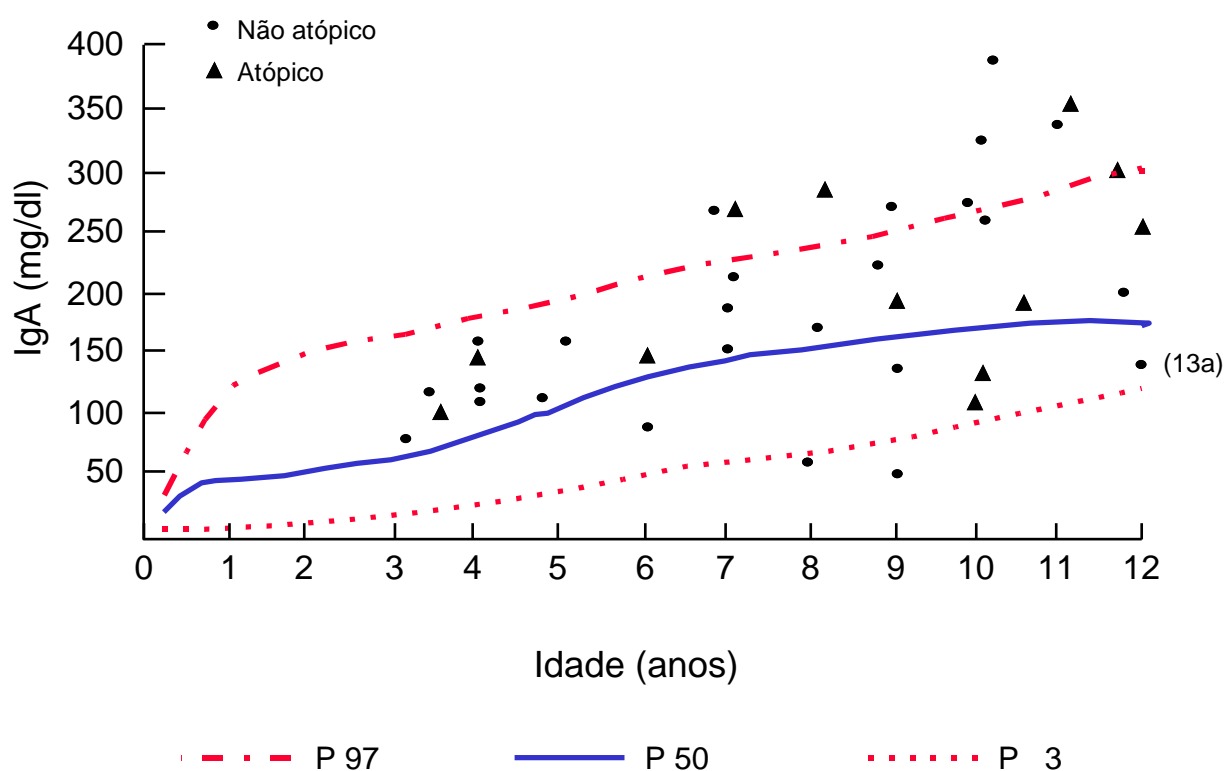


GRÁFICO 3A: Distribuição de níveis séricos de IgM em crianças com síndrome de Down, do sexo masculino, segundo valores de Fujimura e presenças de atopia.

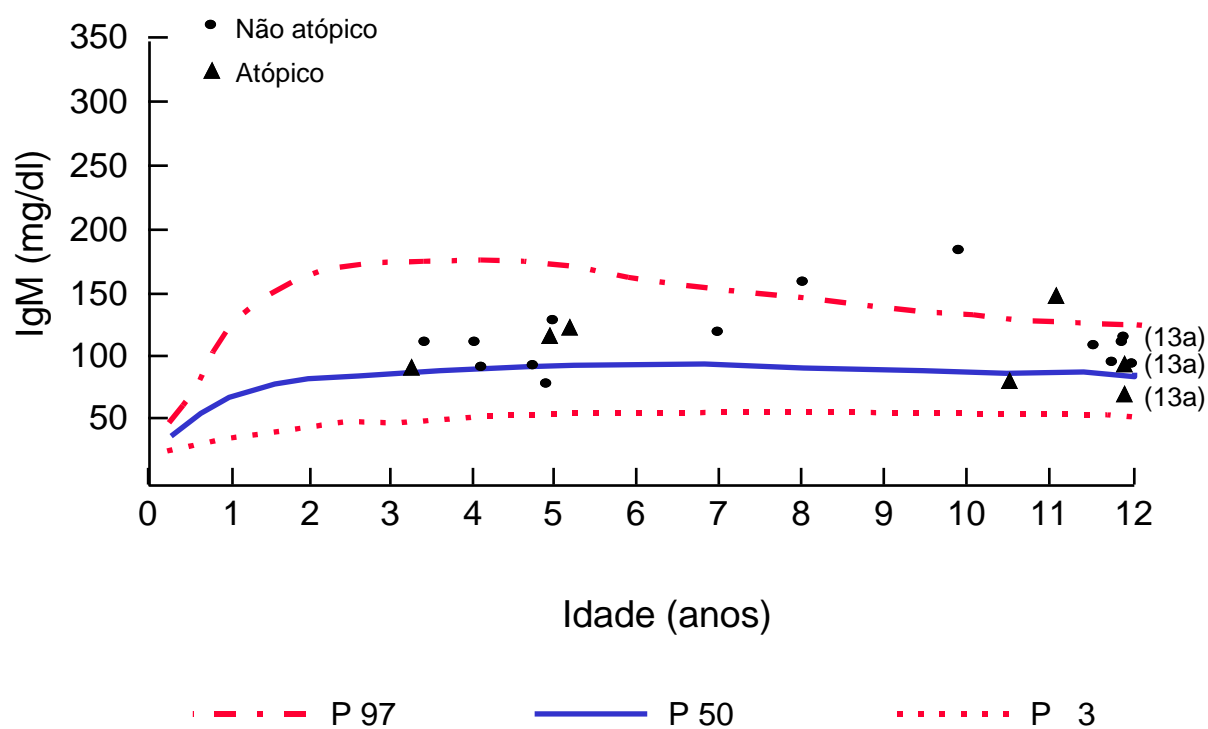


GRÁFICO 3B: Distribuição de níveis séricos de IgM em crianças com síndrome de Down, do sexo feminino, segundo valores de Fujimura e presenças de atopia.

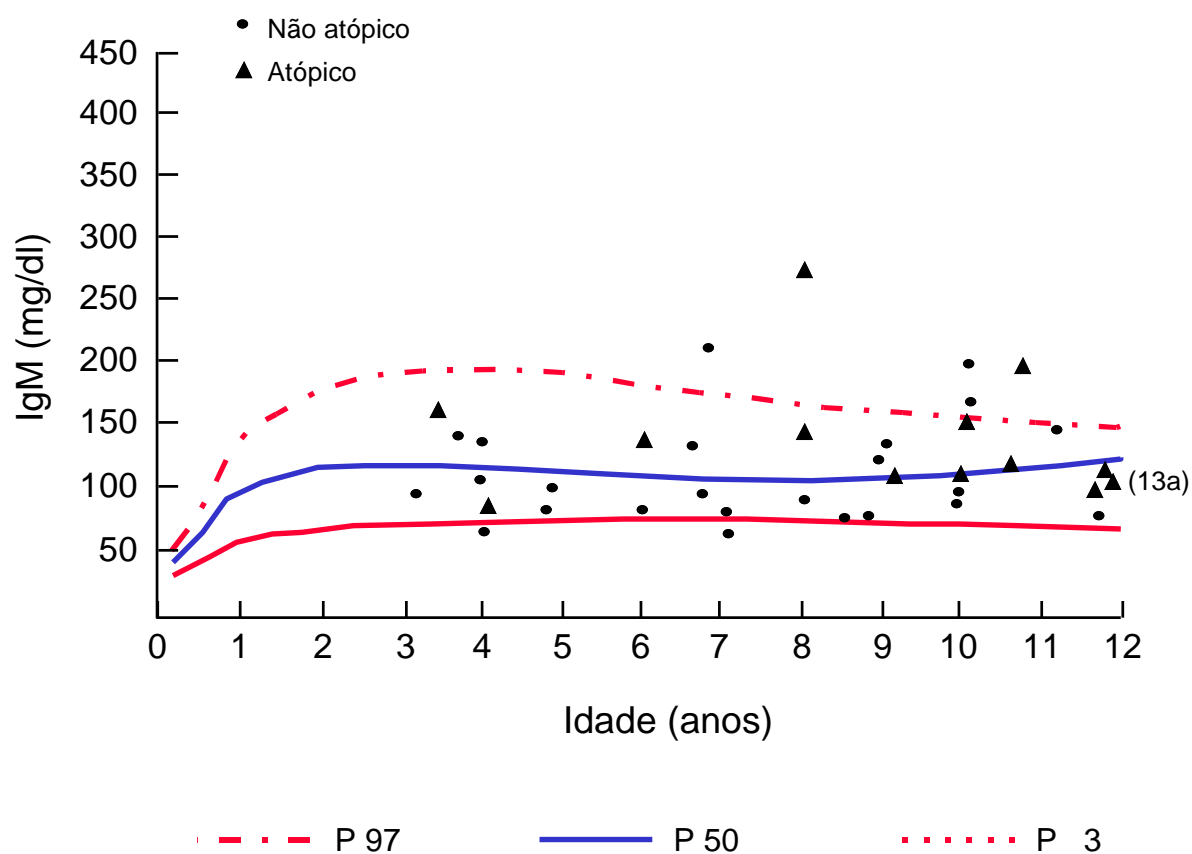


GRÁFICO 4: Distribuição de níveis séricos de IgG, em crianças com síndrome de Down, segundo valores de Fujimura e presenças de atopia.

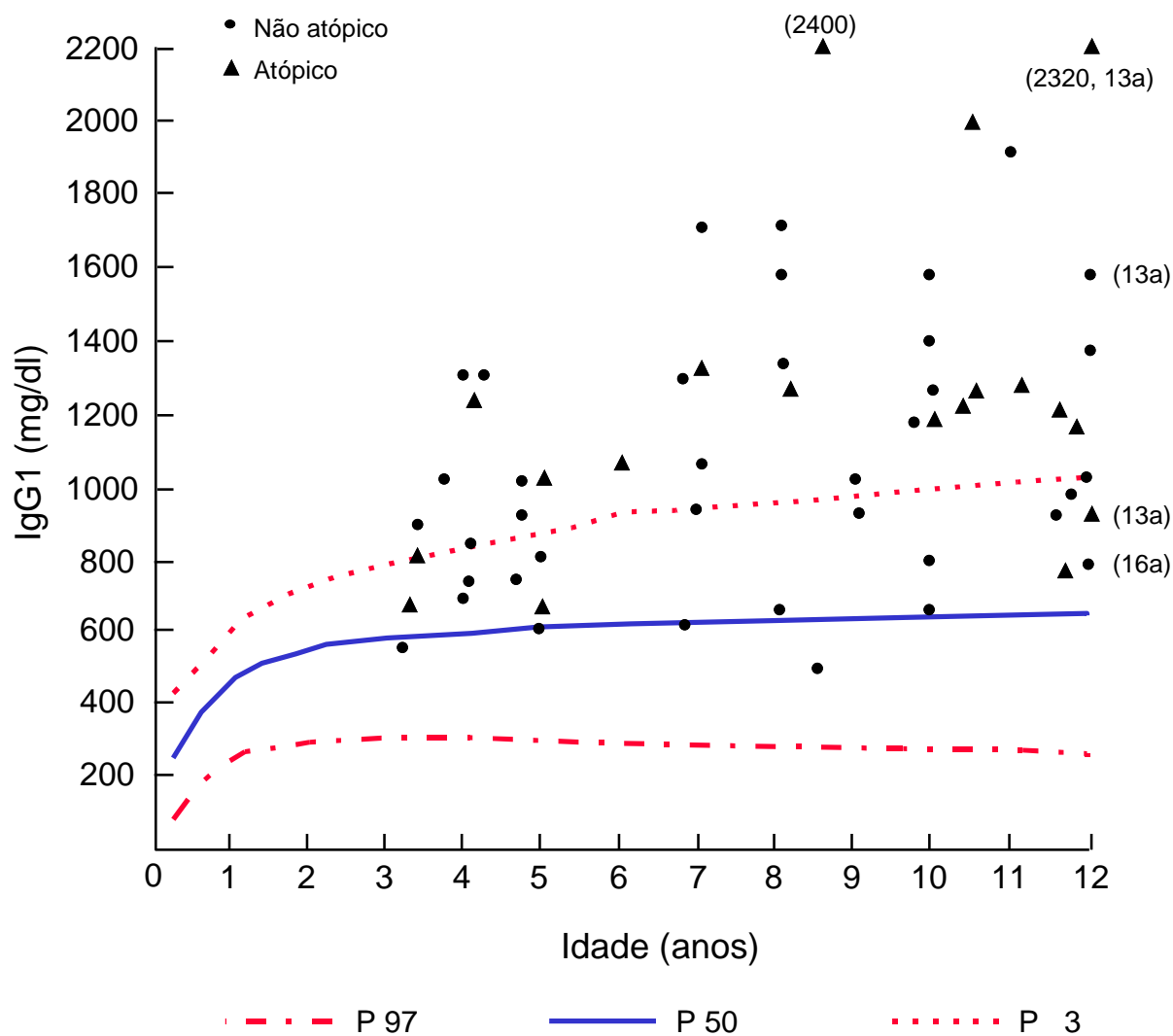


GRÁFICO 5: Distribuição de níveis séricos de IgG2 em crianças com síndrome de Down, segundo valores de Fujimura e presenças de atopia.

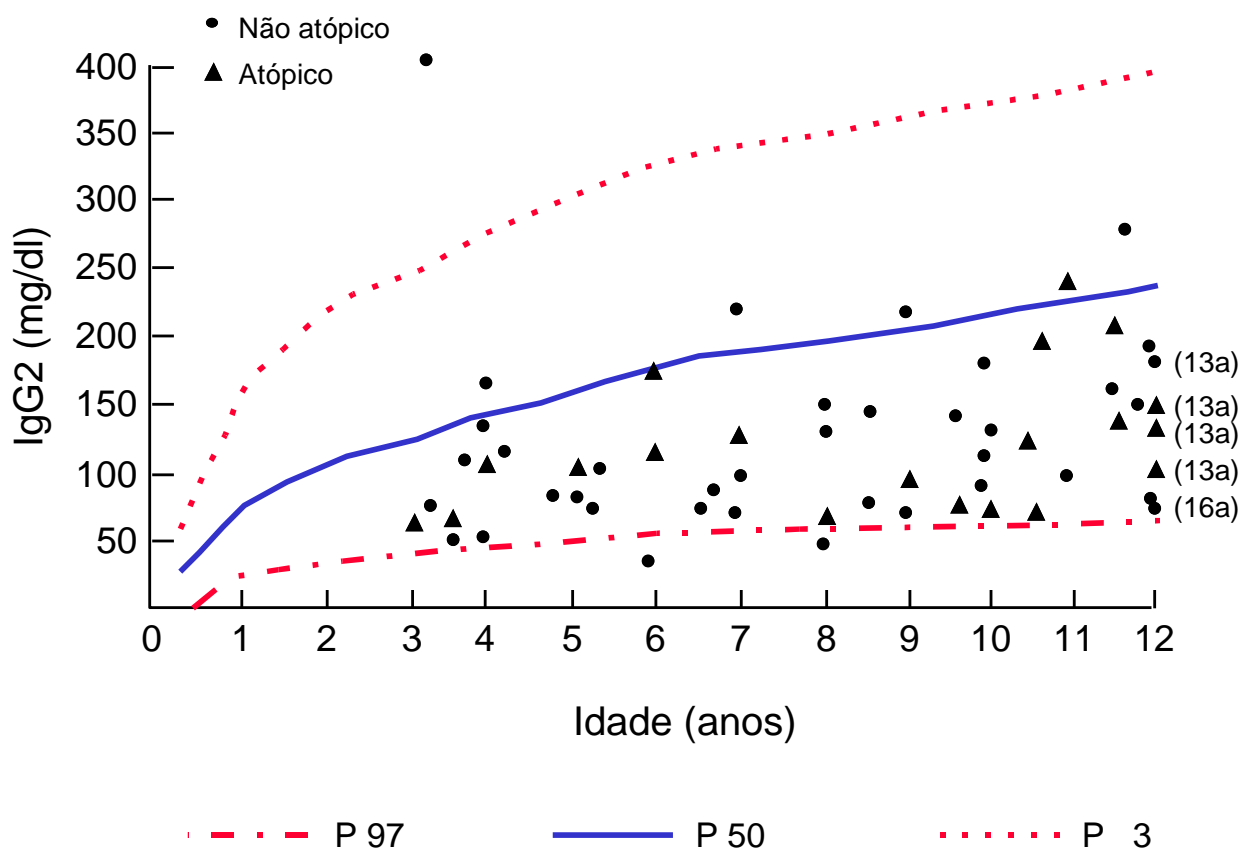


GRÁFICO 6: Distribuição de níveis séricos de IgG3 em crianças com síndrome de Down, segundo valores de Fujimura e presenças de atopia.

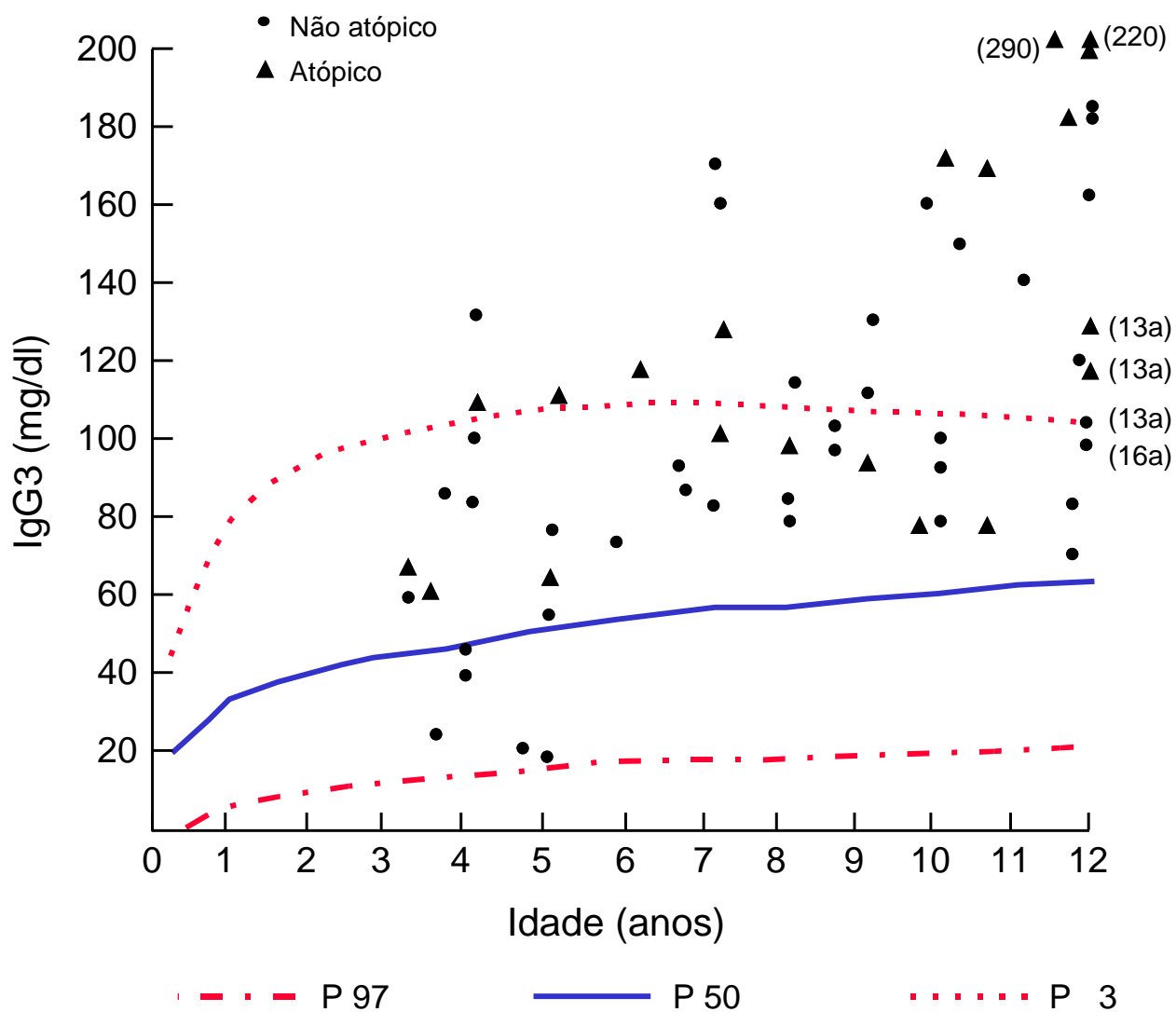


GRÁFICO 7A: Distribuição de níveis séricos de IgG4 em crianças com síndrome de Down, do sexo feminino, segundo valores de Fujimura e presenças de atopia.

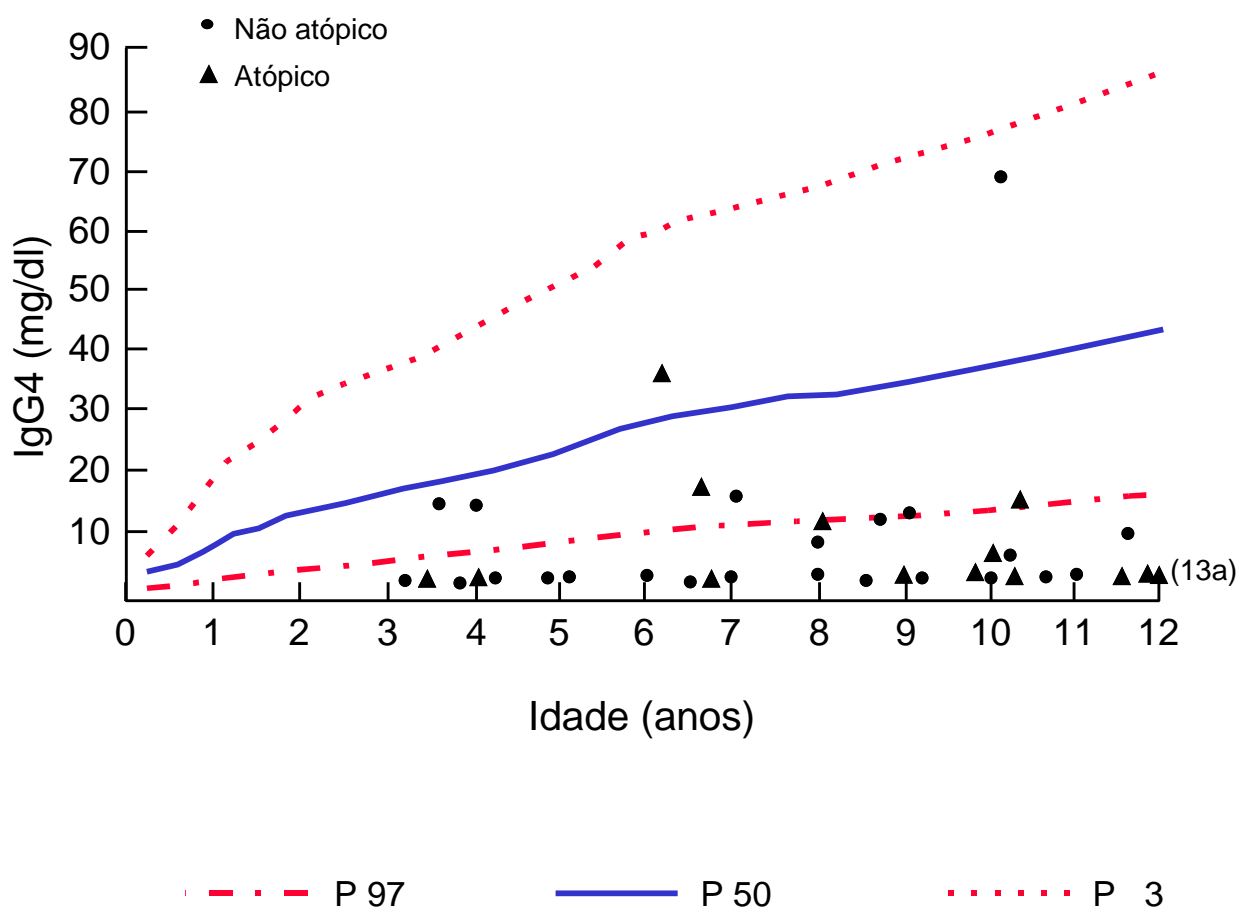
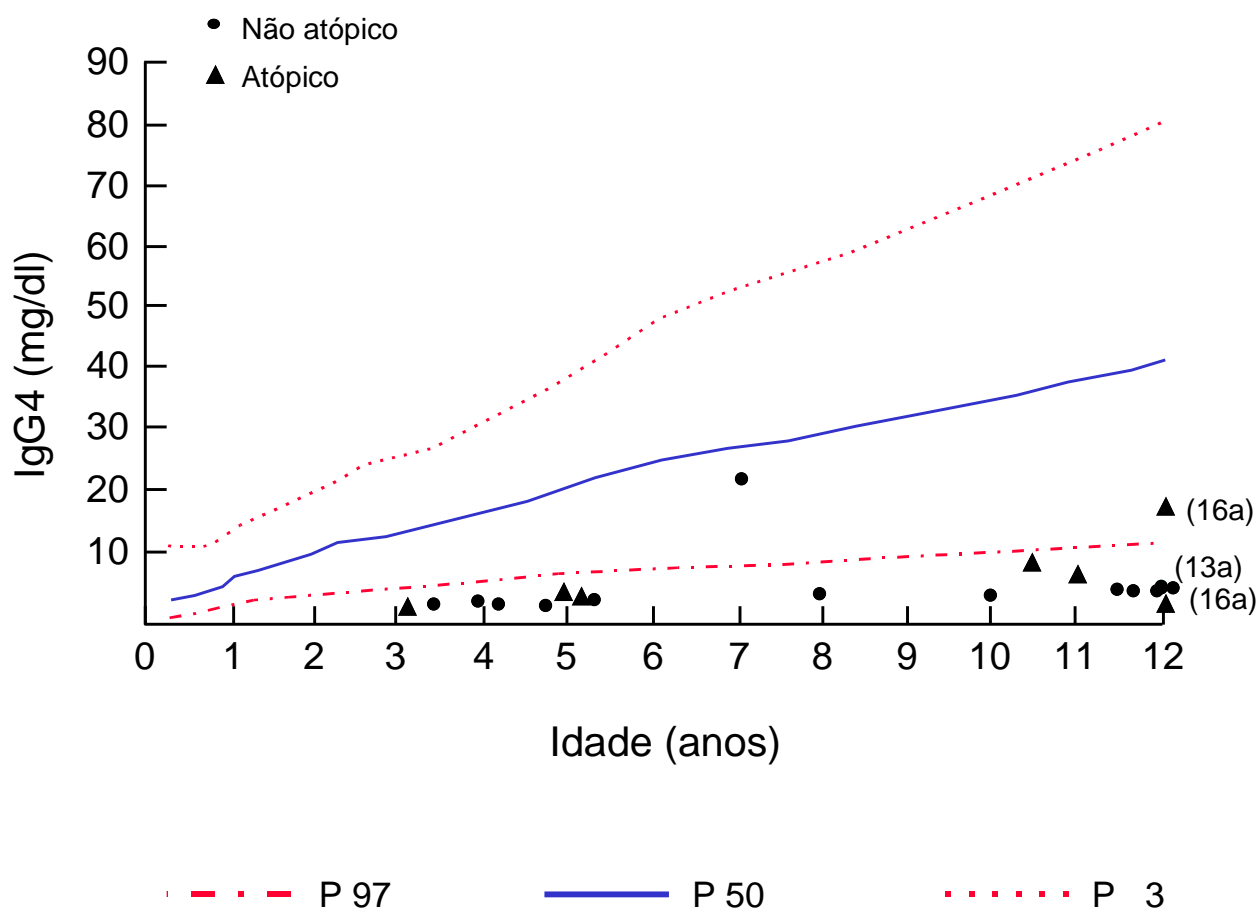


GRÁFICO 7B: Distribuição de níveis séricos de IgG4 em crianças com síndrome de Down, do sexo masculino, segundo valores de Fujimura e presenças de atopia.



DISCUSSÃO

DISCUSSÃO

A síndrome de Down representa a mais freqüente anormalidade cromossômica viável (HASSOLD & JACOBS, 1984). A par de uma grande diversidade de alterações anatômicas, com freqüência esses pacientes desenvolvem neoplasias, doenças auto-imunes e infecções, principalmente do trato respiratório (BJÖRKSTÉN *et al.*, 1980; LOH *et al.* 1990; UGAZIO, 1990; NOVO, 1993). Considerando estas observações, diversos estudos têm sido realizados com o objetivo de avaliar a resposta imunológica em pacientes com síndrome de Down.

Recentes estudos epidemiológicos têm evidenciado um aumento da prevalência das doenças alérgicas, sobretudo das respiratórias, na população geral (VON MUTIUS *et al.*, 1994; VON MUTIUS & NICOLAI, 1996). Este achado tem sido associado a diversos fatores, inclusive à melhoria das técnicas de diagnóstico (BIERMAN *et al.*, 1996).

O nosso objetivo em realizar a investigação alergológica em pacientes com SD prendeu-se a dois motivos principais. De um lado, porque existem sugestões de que estes indivíduos apresentem menor incidência de doença atópica (COGHLAN & EVANS, 1964). De outro, porque as manifestações respiratórias nesta população têm sido relacionadas a alterações anatômicas e a infecções, entretanto, nos parecem relevante avaliar a participação da alergia como fator desencadeante de tais manifestações.

Os pacientes avaliados neste estudo freqüentavam uma instituição que os atendia de forma global, oferecendo assistência médica, psicológica

e educacional. Todas as crianças referidas neste trabalho a freqüentavam em regime escolar, ou seja, num período máximo de quatro a cinco horas e não apresentavam nenhuma condição clínica que as impedissem do convívio social ou mesmo da prática de atividades físicas a elas determinadas.

O diagnóstico de atopia foi estabelecido a partir de parâmetros clínicos, com especial enfoque para as manifestações respiratórias. Estes critérios têm sido utilizados com freqüência para investigação da prevalência de doença atópica em diferentes populações (FERRIS, 1978; VON MUTIUS *et al.*, 1994; VON MUTIUS & NICOLAI, 1996) e são adotados na investigação alergológica de rotina.

Observamos que 30,9% (26/84) dos pacientes com SD, por nós avaliados, preenchem todos os critérios adotados para a caracterização de provável doença alérgica.

Estatísticas recentes apontam índices de prevalência de asma e de rinite alérgica na população geral oscilando entre 3 e 10% ((BIERMAN *et al.*, 1996).

Os estudos sobre prevalência de doença atópica em crianças com SD são muito raros (COGHLAN & EVANS, 1964). No estudo de COGHLAN & EVANS(1964), foram avaliados, por meio de questionário 380 indivíduos com SD e 240 com déficit mental por diferentes etiologias, de mesma faixa etária e seus respectivos familiares. Foi identificada atopia em 1,5% dos portadores de trissomia do 21 e em 6,7% dos outros pacientes.

Em nosso estudo, a incidência de atopia foi elevada (30,9%), entretanto é importante ressaltar que a seleção dos pacientes não se deu

ao acaso. Todos os familiares participantes nos procuraram tendo conhecimento de nossa especialidade médica e da proposta deste estudo.

Para melhor caracterizar os indivíduos atópicos, realizamos as provas mais utilizadas na rotina de investigação alergológica: testes cutâneos de hipersensibilidade imediata e a determinação dos níveis séricos de IgE total e específica.

Os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata foram realizado pela técnica de punção por ser praticamente indolor, de fácil execução e de rápida interpretação (AMERICAN ACADEMY of ALLERGY and IMMUNOLOGY,1993)

Os testes cutâneos de hipersensibilidade imediata foram realizados com extratos habitualmente utilizados no Ambulatório de Alergia do Departamento de Pediatria da UNIFESP-EPM. A bateria de antígenos a testar incluía os alérgenos inaláveis mais prevalentes em nosso meio (RIZZO *et al.*, 1995).

A resposta foi considerada positiva quando o diâmetro médio da pápula do alérgeno foi maior ou igual a três milímetros (DREBORG, 1989).

Dos 79 pacientes em quem realizamos os testes cutâneos, apenas sete apresentaram resposta positiva. Destes, cinco pertenciam ao grupo caracterizado clinicamente como atópico e um apresentava história de episódios recorrentes de urticária, mas, segundo os critérios clínicos adotados, foi classificado como não atópico.

Esta baixa positividade nos testes cutâneos em pacientes com SD já havia sido referida. COGHLAN & EVANS (1964) observaram que entre cinco

pacientes portadores de SD, com história clínica de atopia, apenas um apresentava teste cutâneo positivo.

O teste cutâneo de hipersensibilidade imediata representa o método laboratorial de escolha para identificação do paciente alérgico, pois apresenta boa sensibilidade, especialmente para detecção de resposta a alérgenos inaláveis. Resultados falsos-negativos têm sido atribuídos à hipo-reatividade cutânea, que pode ser decorrente de alguns fatores tais como uso de anti-histamínicos, da faixa etária dos pacientes ou de determinadas doenças (neoplasias, por exemplo).

Os nossos pacientes não apresentaram hipo-reatividade cutânea em teste de leitura imediata. Não foi observada diferença na resposta cutânea à histamina quando os dois grupos de pacientes com SD foram comparados entre si, nem quando foram confrontados com os resultados demonstrados por HALÁSZ *et al.* (1997) em crianças controle.

Em concordância com os nossos resultados existem sugestões na literatura de que os portadores da SD não apresentem alterações da resposta cutânea, nem à estimulação por histamina, tampouco a alérgenos, avaliada por meio da reação de Prausnitz e Küstner (COGHLAN & EVANS, 1964).

A intensidade da reação cutânea depende do número de moléculas de IgE específica ligadas aos receptores de membrana de mastócitos existentes na pele, da qualidade do antígeno introduzido e do grau de reatividade cutânea aos mediadores liberados (OWNBY, 1996).

Recentes trabalhos são indicativos de que os mastócitos constituem uma população celular heterogênea, expressando diferentes proteases e proteoglicanos, dependendo do órgão e do tecido em que se localizam. Os

mastócitos encontrados na pele e submucosas contêm triptase e quinase (M_{tq}), os de pulmão e de membranas mucosas só triptase (M_t) e os de submucosas intestinal e nasal, a quinase (M_q).

Diversos estudos têm sido realizados com o objetivo de estabelecer as diferenças funcionais e a importância relativa de cada uma dessas subpopulações no desenvolvimento da resposta alérgica. Existem indicações de que os M_t são especialmente dependentes de células T e apresentam maior interação com anticorpos IgE, conseqüentemente maior capacidade de responder à estimulação por alérgenos (BENTLEY *et al.*, 1992). Concordantemente com estas observações, tem sido detectado maior número de células M_t em pacientes com rinite alérgica após a exposição ao alérgeno (IGARASHI *et al.*, 1995; JULIUSSON *et al.*, 1992).

Assim, a baixa produção de anticorpos específicos e/ou alterações em mecanismos de migração celular parecem poder levar à negatividade de testes cutâneos, independente do desenvolvimento de reações alérgicas em nível de mucosa respiratória.

Não se pode descartar a possibilidade de que o aumento da expressão de CD18, observado em pacientes com SD (TAYLOR *et al.*, 1988), possa acarretar comprometimento dos mecanismos modulados por moléculas de adesão, isto é, interação, ativação e migração celular.

Em relação aos níveis séricos da IgE total em pacientes com SD, LOPEZ (1974), sem considerar a presença de doença atópica, observou valores significativamente menores entre eles, quando comparados a grupo controle constituído por indivíduos com déficit mental, porém cariotipicamente normais, de mesma faixa etária e sexo.

Em nosso estudo observamos que os indivíduos com SD podem apresentar níveis séricos de IgE elevados. Em concordância com os critérios clínicos por nós adotados, o grupo de atópicos, apresentou valores significativamente mais elevados do que os evidenciados no grupo de não atópicos, o que há muito já é referido em relação a indivíduos cariotipicamente normais (LEUNG *et al.*, 1981; NELSON, 1985; SOLÉ *et al.*, 1985; NASPITZ *et al.*, 1987).

A determinação dos níveis séricos de IgE total apresenta diversas limitações como parâmetro para identificação de doença atópica. Inúmeras variáveis podem interferir na interpretação desta prova, entre elas cabe ressaltar a inexistência de uma curva padrão de normalidade e a influência de outros agentes no seu incremento, como por exemplo: fumo, estresse e parasitoses, esta muito freqüente em nosso meio.

Em contrapartida, a determinação dos níveis séricos de IgE específica por teste *in vitro* (genericamente denominados RAST) pode ser considerada um importante método diagnóstico para a identificação de pacientes alérgicos (WITTEMAN *et al.*, 1996).

Na nossa população, entretanto, encontramos uma baixa positividade deste teste (33,3%), mesmo tendo considerado como resposta positiva a inclusão de valores de IgE específica a partir de classe II.

Não encontramos na literatura relatos sobre o comportamento da IgE específica nos pacientes portadores de trissomia do cromossomo 21.

A sensibilidade e a especificidade do RAST depende do alérgeno específico testado e do sistema de teste utilizado. Em diversos estudos os resultados dos testes *in vitro* foram comparados aos observados em testes

cutâneos (TANG & KO-KONG,1989; HAMBURGUER *et al.*, 1991). Para alérgenos inaláveis, o RAST apresenta uma sensibilidade de 60 a 80% e uma especificidade maior do que a dos testes cutâneos, chegando a 90%. Assim, com um teste adequado, raramente são observados resultados falsos positivos (HOLGATE & CHURCH, 1993; OWNBY,1996).

A elevação dos níveis séricos de IgE total nem sempre está associado ao aumento de IgE específica, sugerindo que pode haver diferentes mecanismos de regulação na síntese dessas duas moléculas (MARTINEZ *et al.*, 1995).

Diversos estudos têm demonstrado a associação entre genes alelos de classe II do Complexo Principal de Histocompatibilidade e a indução da síntese de IgE específica a determinados alérgenos (LOKHART, 1993; MARSH, 1993). Em relação à síntese quantitativa de IgE, embora existam resultados controversos (MEYERS, 1993), diversos trabalhos são sugestivos de que o controle seja poligênico (MEYERS *et al.*, 1982, 1987).

Tomando em conjunto os nossos resultados verificamos que as crianças com síndrome de Down, que caracterizamos como atópicas, apresentaram baixa positividade tanto nos testes *in vivo* como nos *in vitro* utilizados para a identificação de IgE específica. Curiosamente, apenas duas destas crianças apresentaram resposta positiva em ambas as provas realizadas. Infelizmente, não podemos oferecer nenhuma explicação definitiva para este achado.

É importante ressaltar que nos testes cutâneos foram empregados alérgenos isolados, enquanto nos testes *in vitro* foram usados painéis que são constituídos por uma mistura de até seis antígenos.

Recentes trabalhos sugerem que a sensibilização para alérgenos possa ocorrer nos dois primeiros anos de vida. PICCINI *et al.* (1993) observaram consistente resposta proliferativa de linfócitos de sangue de cordão a *Der p I*. Em estudos prospectivos, foi demonstrada resposta proliferativa de linfócitos de sangue de cordão a antígenos alimentares (KONDO *et al.*, 1992;), associada à secreção de IL2 (KOBAYASHI *et al.*, 1994) e produção reduzida de IFN em recém-natos que desenvolveram doença atópica (WARNER *et al.*, 1994). Além disso, foi demonstrado que a partir dos três meses de idade a maioria das crianças sintetiza anticorpos IgG, exclusivamente da subclasse IgG1 a alérgenos inaláveis (MARIANI *et al.*, 1992).

A produção de IgE específica a aeroalérgenos é comum em crianças atópicas e não atópicas, porém usualmente só é demonstrável após o primeiro ano de vida (revisado por HOLT, 1995).

Algumas das características imunológicas observadas nos primeiros meses de vida, podem ser encontrados nos portadores da trissomia do 21. Entre elas, podemos destacar a menor porcentagem de células T, diminuição da atividade das células NK e menor produção de IL2 (MARTINEZ *et al.*, 1995). Parece existir uma certa analogia entre os pacientes com SD e os lactentes que talvez se estenda aos aspectos relevantes para identificação de sensibilização a alérgenos.

A alta prevalência de atopia na nossa amostra e a grande discordância observada entre os critérios clínicos e laboratoriais nos obriga a considerar que possa ter havido diagnóstico excessivo de doença alérgica. Os critérios clínicos utilizados podem eventualmente caracterizar quadros secundários a infecções do trato respiratório. Há que se considerar que os

portadores de SD apresentam maior susceptibilidade a infecções respiratórias, tanto bacterianas como viróticas (STABILE *et al.*, 1994).

A identificação de que a molécula de adesão intercelular -1 (ICAM-1) funcione como receptor para maioria dos rinovírus, responsáveis por cerca de 50% dos quadros de resfriados, tem mobilizado os meios científicos nas pesquisas para interceder em tão freqüente morbidade (MARLIN *et al.*, 1990).

A molécula ICAM-1 é um ligante da LFA-1 que tem como um dos seus componentes o CD18, cuja expressão é regulada por gene localizado no cromossomo 21 (TAYLOR *et al.*, 1988). É possível considerar que o aumento na expressão do CD18 nos pacientes com síndrome de Down, os torne mais vulneráveis à infecção por este grupo de vírus.

À análise dos resultados observados na avaliação da imunidade humoral do nosso grupo de estudo, nos chamou a atenção os altos níveis séricos de IgG1 e IgG3 em relação ao grupo controle. Sabendo que tais imunoglobulinas desempenham importante papel na resposta imune deflagrada por infecções viróticas (MEHTA *et al.*, 1993), este fato vem a corroborar com a idéia de maior prevalência de tais doenças nesses indivíduos.

Quando estudamos separadamente os grupos de atópicos, notamos algumas peculiaridades que diferem das relatadas para indivíduos com essa condição na população geral. NASPITZ *et al.* (1985,1987) descreveram aumento nos níveis séricos de IgM e diminuição nos de IgA em crianças com alergia respiratória. Já no nosso estudo, não evidenciamos tal achado e sim um aumento significativo de IgG3, quando comparados aos pacientes pertencentes ao grupo dos não atópicos.

Da mesma forma que as infecções viróticas podem, em nosso estudo, ter contribuído para dificultar o diagnóstico clínico de atopia, é importante ressaltar que recentemente tem-se atribuído um efeito protetor das viroses sobre a sensibilização alérgica (STRACHAN, 1989; MARTINEZ, 1994).

Em recentes estudos, foi observado a relação inversa entre a prevalência de asma e a incidência de infecções respiratórias (MARTINEZ, 1994). A explicação para tal fato ainda habita o terreno da especulação. O aumento de interferon-gama, resultante de algumas infecções nos primeiros meses de vida, poderia ter um efeito inibidor sobre a subpopulação envolvida na indução da síntese de IgE. Conseqüentemente, poderia contribuir para menor sensibilização desses indivíduos (STRACHAN, 1989; MARTINEZ, 1994).

Com a realização deste estudo nos parece claro que são necessárias maiores investigações para melhor caracterização da presença de atopia nesta população tão especial, que são os portadores da síndrome de Down.

Diante das limitações dos métodos clássicos para a identificação de atopia nos pacientes com SD, parece válido:

- Confrontar a sensibilização destes pacientes por meio de provocação com alérgenos;
- Procurar por meio de métodos sorológicos e eventualmente com a utilização de biologia molecular, avaliar a prevalência de infecções viróticas nestas crianças;
- Investigar se estas crianças apresentam um desequilíbrio na produção das citocinas mais relevantes para o controle da síntese de IgE.

A continuidade deste trabalho parece ser importante no sentido de proporcionar uma melhor orientação terapêutica e, talvez, também possa contribuir para o melhor reconhecimento das alterações imunológicas nestes indivíduos.

CONCLUSÕES

CONCLUSÕES

Os portadores da síndrome de Down apresentaram, segundo critério clínico, diagnóstico de doença atópica e na presença desta foi evidenciada elevação dos níveis séricos de IgE total.

Houve baixa positividade entre os indivíduos atópicos para o teste cutâneo de hipersensibilidade imediata e para a determinação dos níveis séricos de IgE específica para alérgenos inaláveis.

Os portadores da síndrome de Down apresentam níveis séricos elevados de IgG, IgG1 e IgG3 em relação aos valores descritos para a população geral.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- AMERICAN ACADEMY of ALLERGY and IMMUNOLOGY- Position Statement- Allergen Skin Testing. *J. Allergy Clin. Immunol.* 92: 636-637,1993.
- BAIRD, P. A. & SADOVNICK, A. D. - Maternal Age-Specific Rates for Down Syndrome: Changes over Time. *Am. J. Med.Genet.* 29: 917-927, 1988.
- BARBEE, R. A.; LEBOWITZ, M. D. BURROWS, B. - Immediate Skin-Test Reactivity in a General Population Sample. *Ann. Intern. Med.* 84 (2): 129-133, 1976.
- BASKARAN THILAGANATHAN; DENNIS TSAKONAS; KYPROS NICOLAIDES. - Abnormal Fetal Immunological Development in Down's Syndrome. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 100: 60-62, 1993.
- BENTLEY, A. M.; JACOBSON, M. R.; CUMBERWORTH, V.; BARKANS, J. R.; MAQBEL, R.; SCHWARTZ, L. B.; IRANI, A. M. A.; KAY, A. B.; DURHAM, S. R.- Immunohistology of the nasal mucosa in seasonal allergic rhinitis: increases in activated eosinophils and epithelial mast cells. *J Allergy Clin Immunol.* 89: 877-883, 1992.
- BIERMAN, C. W.; PEARLMAN,D. S.; SHAPIRO, G. G.; BUSSE, W. W. - Epidemiologic Considerations in Atopic Disease. In: Bierman, C.W.; Pearlman, D.S.; Shapiro, G.G.; Busse, W.W. - *Allergy, Asthma, and Immunology from Infancy to Adulthood*. USA - W.B. Saunders Company, 1996. p. 121-129.

- BJÖRKSTÉN, B.; BÄCK, O.; GUSTAVSON, K. H.; HALLMANS, G.; HÄGGLOF, B.; TÄRNVIK, A. - Zinc and Immune Function in Down's Syndrome. *Acta Paediatr Scand.* 69: 183-187, 1980.
- BOGART, M. H. - Current and Future Modes of Prenatal Diagnosis. In: Ira T. Lott, Ernest E. McCoy - *Down Syndrome - Advances in Medical Care.* Wiley-Liss, Nova York, 1993, p: 12-20.
- BURGIO, G. R.; UGAZIO, A. G.; NESPOLI, L.; MARCIONI, A. F.; BOTELLI, A. M.; PASQUALI, F. - Derangements of Immunoglobulin Levels, Phytohemagglutinin Responsiveness and T and B Cell Markers in Down's Syndrome at Different Ages. *Eur. J. Immunol.* 5: 600-603, 1975.
- CANICK, J. A. ; HADDOW, J. E. - Second-trimester levels of maternal serum unconjugated estriol and human chorionic gonadotropin in pregnancies affected by fetal anencephaly and open spina bifida. *Prenat. Diag.* 10: 733-737, 1990.
- CANICK, J. A.; CUCKLE, H. S. - Low second trimester maternal unconjugated estriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br. J. Obstet. Gynecol.* 95: 330-333, 1988.
- CASTILLA, E. E.; ORIOLI, L. M. - El estudio colaborativo latinoamericano de malformaciones congenitas: ECLAMC/MONITOR. *Interciência* 8 (5): 271-278, 1983.
- COGHLAN, M. K.; EVANS, P. R. - Infantile Eczema, Asthma and Hay Fever in Mongolism. *Guy's Hosp Rep.* 113: 223-230, 1964.
- DAHER, S. - Fatores Moduladores da Síntese de IgE em Crianças Asmáticas: Células Supressoras e Citocinas. *Tese de Doutorado em Medicina, Área de Pediatria - Escola Paulista de Medicina, São Paulo, 1993.*

- DAHER, S. - Fisiopatologia das Doenças Alérgicas. *Pediatria Moderna* volume XXXII - nº 4 : 404-408, 1996.
- DREBORG,S.; BACKMAN, A.; BASOMBA, A. - Skin Tests Used in Type I Allergy Testing. Position Paper. *Allergy* 44 (Suppl 10): 1-44, 1989.
- FERRIS, B. G. - Epidemiological Standardization Project. *Am Rev Respir Dis.* 118: 7-53, 1978.
- FORT, P.; LIFSHITZ, F.; DAVID, R. - Abnormalities of Thyroid Function in Infants with Down Syndrome. *J. Ped.* 104: 545-549, 1984.
- FUJIMURA, M. D. - Níveis séricos das subclasses da imunoglobulina G em crianças normais e nefróticas - São Paulo, 1991 -Tese de Doutorado - Universidade de São Paulo
- GRECO, D. B. - Reações Mediadas por IgE. In: Rosário Filho, N. A. - *Alergia & Imunologia*. Editora Cultura Médica - Rio de Janeiro - 1991, p: 7-16.
- HALÁSZ, M. R. M.; GONSALES, S. L.; SOLÉ, D.; NASPITZ, C. K.- Specific Sensitization to *Dermatophagoides pteronyssinus* and Cutaneous Reactivity to Histamine in Brazilian Children. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 7 (2): 98-102, 1997.
- HAMBURGER, R. N.; BERGER, W. E.; QUIWA, N. B.; TERRAZAS, V.; CASILLAS, R.; MILLER, P. - Skin Testing Compared *in vitro* Testing for Screening Allergic Patients. *Annals of Allergy.* 67 (2): 133-137, 1991.
- HASSOLD, T. J. & JACOBS, P. A. -Trissomy in man. *Annals Human Genetics* 18: 69-97,1984.

- HAWKES, R. A.; SCHROETER, D. R. - The Antibody Response of Institutionalized Down's Syndrome Patients to Seven Microbial Antigens. *Clin. Exp. Immunol.* 31: 298-304, 1978.
- HOLGATE, S. T.; CHURCH, M. K. - Diagnostic Tests for Allergy. In: Holgate, S. T.; Church, M. K. - *Allergy*. Gower Medical Publishing, New York, 1993, p:11.1- 11.14.
- HOLT, P. G. - Environmental Factors and Primary T-cell Sensitisation to Inhalant Allergens in Infancy: Reappraisal of the Role of Infections and Air Pollution. *Pediatr Allergy Immunol.* 6: 1-10, 1995.
- IGARASHI, Y.; GOLDRICH, M. S.; KALINER, M. A., IRANI, A. M.A.; SCHWARTZ, L. B.; WHITE, M. V. -Allergens, IgE, Mediators, inflammatory cells in the nasal mucosa of patients with allergic rhinitis and normal subjects. *J Allergy Clin Immunol.* 95: 716-725, 1995.
- JULIUSSON, S.; PIPKORN, U.; KARLSSON, G.; ENERBACK, L. - Mast Cells and Eosinophils in the allergic mucosal response to allergen challenge: Changes in Distribution and Signs of Activation in Relation to Symptoms. *J Allergy Clin Immunol.* 90: 898-909, 1992.
- KENNERLY, D. A.; DUFFY, P. A. - Activation Mechanism of Mast Cells and Basophils. In: Holgate, S.T. & Church, M. K. - *Allergy* - Gower Medical Publishing, 1993: 4.1-4. 14. 1993: 4.1-4.14.
- KONDO, N.; KOBAYASHI, Y. SHINODA, S.; KASAHARA, K.; KAMEYAMA, T.; IWASA, S.; ORII, T. - Cord Blood Lymphocyte Responses to Food Antigens for the Prediction of Allergic Disorders. *Arch Dis Child.* 67: 1003-1007, 1992.

- KORENBERG, J.K.; GERWEHR, S.- Advances in the understanding of Chromosome 21 and Down Syndrome. In: Ira T. Lott, Ernest E. McCoy - *Down Syndrome - Advances in Medical Care*. Wiley-Liss, Nova York, 1993, p: 03-12.
- LAROCCA, L. M.; LAURIOLA, L.; CAPELLI, A. - Morphological and Immunohistochemical Study of Down Syndrome Thymus. *Am. J. Med. Genetic.* 7 (Suppl): 225-230, 1990.
- LEUNG, D. Y. M. - Mecanismos da Resposta Alérgica Humana. In: Bellanti, J. A. - *Clínicas Pediátricas da América do Norte - Imunologia Clínica*. - Interlivros, Rio de Janeiro, 1994. Volume 4, p:761-777.
- LOCKHART, A. -What is bronchial asthma? The role of genetic and acquired factors. In: Marsh, D. G.; Lockhart, A.; Holgate, S. T. *The Genetics of Asthma*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1993, p: 3-13.
- LOH, R. K. S.; MMBBS; FRACP; HARTH, S. C.; RH; THONG, Y. H.; FERRANTE, A. - Immunoglobulin G subclass deficiency and predisposition to infection in Down's Syndrome. *Pediatr Infect Dis J.* 9: 547-551, 1990.
- LOPEZ, V. - Serum IgE Concentration in Trissomy 21. *J. Ment. Defic. Res.* 18: 111-114, 1974.
- MACRI, J. N.; LARSEN, J. W. - Maternal serum Down syndrome screening: unconjugated estriol is not useful. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 162: 672-673, 1990.
- MANCINI, C.; CARBONARA, A. O. & HEREMANS, J. F. - Immunochemical quantitation of antigens by single radial immunodiffusion. *Immunochemistry*, 2: 235-254, 1965.

- MARIANI, F.; PRICE, J. F.; KEMENY, D. M. - The IgG subclass antibody response to an inhalant antigen (*Dermatophagoides pteronyssinus*) during the first year of life: evidence for early stimulation of the immune system following natural exposure. *Clin Exp Allergy* 22: 29-33, 1992.
- MARLIN, S. D.; STAUNTON, D. E.; SPRINGER, T. A.; STRATOWA, C.; SOMMERGRUBER, W.; MERLUZZI, V. J. - A soluble form of intercellular adhesion molecule-1 inhibits rhinovirus infection. *Nature*. 344: 70-72, 1990.
- MARSH, D. G. - Genetic and Molecular Analysis of Human Immune Responsiveness to Allergens. In: Marsh, D. G.; Lockhart, A.; Holgate, S. T. *The Genetics of Asthma*. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1993, p: 201-213.
- MARTELLO, N.; SANTOS, J. L. F.; FROTA-PESSOA, O.- Down Syndrome in the different physiographic Regions of Brazil. *Rev. Brasil. Genet.* 7 (1): 157-173, 1984.
- MARTINEZ, F. D. - Role of viral infections in the inception of asthma and allergies during childhood: could they be protective ? *Thorax* 49: 1189-1191, 1994.
- MARTINEZ, F. D.; STERN, D. A.; WRIGHT, A. L.; HOLBERG, J. C., TAUSSIG, M. L.; HALONEN, M.- Association of Interleukin-2 and Interferon- γ Production by Blood Mononuclear Cells in Infancy with Parental Allergy Skin Tests and with Subsequent Development of Atopy. *J Allergy Clin Immunol.* 96 (5), 652-660, 1995.
- MCCOY, E. E.. - Endocrine Function in Down Syndrome. In: Ira T. Lott, Ernest E. McCoy -*Down Syndrome - Advances in Medical Care*. Wiley-Liss, Nova York, 1993, p: 71-82.

MEHTA, P. D.; DALTON, A. J.; MEHTA, S. P.; PERCY, M. E.; SERSEN, E. A.; WISNIEWSKI, H. M. - Immunoglobulin G subclasses in older persons with Down syndrome. *J Neurol Sci.* 117 (1-2): 186-191, 1993.

MEYERS, D. A. - Genetics of Atopic Allergy: family studies of total serum IgE levels. In: Marsh, D. G.; Lockhart, A.; Holgate, S. T. *The Genetics of Asthma.* Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1993, p: 153-161.

MEYERS, D. A.; BEATY, T. H.; FREIDHOFF, L. R.; MARSH, D. G. - Inheritance of Total Serum IgE (basal levels) in Man. *Am J Hum Genet.* 41: 51-62, 1987.

MEYERS, D. A.; BIAS, W. B.; MARSH, D. G. - A Genetic Study of Total Serum IgE in the Amish. *Hum Hered.* 32: 15-23, 1982.

MOSCATI - MILSTEIN, I.; BEÇAK, W. - A Síndrome de Down: Aspectos etiológicos. *Rev. Brasil. Genet.* III (1): 53-78, 1980.

MUSIANI, P.; VALITUTTI, S.; PIANTELLI, M. - Intrathymic Deficient Expansion of T Cell Precursors in Down Syndrome. *Am. J. Med. Genetic.* 7 (Suppl): 219-224, 1990.

NASPITZ, C. K.; SOLÉ, D.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. M.; LESER, P.; HILÁRIO, M. O. E.; PASSOS-SOARES, F. J.; JULIANO, Y.; NOVO, N.F. - Avaliação imunológica *in vitro* em crianças portadoras de asma brônquica grave. *Rev bras Alerg Imunol.* 10 (1): 7-20, 1987.

NELSON, H. S. - The Atopic Diseases. *Ann. Allergy* 55: 441-447, 1985.

NESPOLI, L.; BURGIO, G. R.; UGAZIO, A. G.; MACCARIO, R. - Immunological Features of Down's Syndrome: A Review. *Journal of Intellectual Disability Research.* 37: 543-551, 1993.

- NIEBUHR, E. - Down's Syndrome: The possibility of a Pathogenetic Segment on Chromosome 21. *Humangenetik* 21: 99-101, 1974.
- NISHIDA, Y.; AKAOKA, I. - Abnormal Serum Immunoglobulin Levels in Down's Syndrome Patients. *Am. J. Ment. Defic.* 83 (Suppl 1): 16-20, 1978.
- NOVO, E.; GARCIA, M.; LAVERGNE, J. - Nonspecific Immunity in Down Syndrome: A Study of Chemotaxis, Phagocytosis, Oxidative Metabolism, and Cell Surface Marker Expression of Polymorphonuclear Cells. *Am. J. Med. Genet.* 46: 384-391, 1993.
- NURMI, T.; KOUVALAINEN, K. - Antibody Response to Pneumococcal Vaccine in Patients with Trisomy-21 (Down's Syndrome). *Clin. Exp. Immunol* 48: 485-490, 1982.
- ODA, M.; HAKAMADA, R.; ONO, K.; HIGURASHI, M. - A Seroimmunological Analysis of Down Syndrome. *Gerontology.* 39 (Suppl 1): 16-23, 1993.
- OWNBY, D. R. - Tests for IgE Antibody. In: Bierman, C.W.; Pearlman, D.S.; Shapiro, G.G.; Busse, W.W. - *Allergy, Asthma, and Immunology from Infancy to Adulthood*. USA - W.B. Saunders Company, 1996. p. 145-156.
- PEARLMAN, D. S.; BIERMAN, C. W. - Immunologic Aspects of Pediatric Illnesses. In: Stiehm E. R. - *Immunologic Disorders in Infants & Children*. W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1996, p: 603-643.
- PÈNE, J.; ROUSSET, F.; WIDEMAN, J.; DE VRIES, J. E. - Interleukin 5 Enhances Interleukin 4 - Induced IgE Production by Normal Human B Cells. The Role Soluble CD23 Antigen. *Eur. J. Immunol.* 18: 929-935, 1988.
- PHILIP, R.; EPSTEIN, L. B. - 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.* 136: 1661-1667, 1986.
- PICCINI, M. P.; MECACCI, F.; SAMPOGNARO, S.; MANETTI, R.; PARRONCHI, P.; MAGGI, E.; ROMAGNANI, S. - Aeroallergen Sensitization Can Occur During Fetal Life. *Int Arch Allergy Immunol.* 102: 301-303, 1993.
- PUESCHEL, S. M.: - The Person With Down Syndrome: Medical Concerns and Educational Strategies. In: Ira T. Lott, Ernest E. McCoy -*Down Syndrome - Advances in Medical Care.* Wiley-Liss, Nova York, 1993, p: 53-60.
- REISER, K.; MacKENZIE, M. R. - T and B Lymphocytes in Patients with Down's Syndrome. *Am. J. Ment. Defic.* 80: 613-619, 1976.
- REMYINGTON, R. D. e SCHORK, M. A. - *Statistics with applications to Biological and health sciences.* Prentice - Hall, INC, Englewood Cliffs New-Jersey, 1970, 418 pag.
- RIZZO, M. C. F. V.; SOLÉ, D.; RIZZO, A.; HOLANDA, M. A.; RIOS, J. B. M.; WANDALSEN, N. F.; ROSÁRIO, N. A.; BERND, L. A.; NASPITZ, C. K.- Etiologia da doença atópica em crianças brasileiras- Estudo Multicêntrico. *J Pediatr.* 71: 31-35, 1995.
- SANDBERG, E. T.; SHEARER, T. - The Secondary Immunodeficiencies. In: Stiehm E. R. - *Immunologic Disorders in Infants & Children.* W. B. Saunders Company, Philadelphia, 1996, p: 553-601.
- SEGER, R. & STRÖDER, J. - On the Influence of Age on Immunity in Down's Syndrome. *Europ. J. Pediatr.* 124: 77-87, 1977.
- SHAPIRO, B. L. - Down Syndrome - A Disruption of Homeostasis. *Am. J. Med. Genetic.* 14: 241-269, 1983.

SHERIDAN, R.; BOBROW, M. - Fertility in a Male with Trisomy 21. *J. Med. Genet.* 26: 294-298, 1989.

SIEGEL, S. - *Estatística no Paramétrica*. Ed. Trillas, México, 1975, 346 pag.

SILVERMAN, M. - Airway Obstruction and Sleep Disruption in Down's Syndrome. *Br. Med. J. [Clin. Res.]*, 296: 1618-1619, 1988.

SOLÉ, D.; CARNEIRO-SAMPAIO, M. M.; NASPITZ, C. K. - Níveis Séricos de Imunoglobulinas (G, A, M e E) em Pacientes com Alergia Respiratória. *Rev. Ass. Med. Brasil.* 31, nº 11/12: 236-240, 1985.

SOLÉ, D.; CARNEIRO-SAPAIO, M. M.; NASPITZ, C. K.- Níveis Séricos de Imunoglobulinas (G, A, M e E) em Pacientes com Alergia Respiratória. *Rev Ass Med Brasil.* 31(11/12): 236-240, 1985.

SORENSEN, R. U.; MOORE, C.- Imunologia no Consultório Pediátrico. In: Bellanti, J. A. - *Clínicas Pediátricas da América do Norte - Imunologia Clínica*. - Interlivros, Rio de Janeiro, 1994. Volume 4, p: 723-747.

STABILE, A. ; SOPO, S. M.; STABILE, A. M.; VIOLA, L.; MINCHILLI, G.; PESARESI, M. A. - Serum IgE Levels and *In Vitro* Production of IL-2, IL-4 and IFN- γ in Children with Down's Syndrome. *Pediatr Asthma Allergy Immunol.* 8 (4): 219-225, 1994.

STRACHAN, D. P., - Hay fever, hygiene, and household size. *Br Med J.* 299: 1259-1260, 1989.

STROME, M. & STROME, S. - Recurrent Otitis and Sleep Obstruction in Down Syndrome. In: Ira T. Lott, Ernest E. McCoy -*Down Syndrome - Advances in Medical Care*. Wiley-Liss, Nova York, 1993, p: 127-133.

- SUOMALAINEN, H. H.; SCHOEDER, J. - Genetic Assignment of Gp 90, Leucocyte adhesion glycoprotein to human chromosome 21. *Sommat. Cell. Mol. Genet.* 12: 297-302, 1986.
- TANG, R. B.; KO-KONG, W. -Total serum IgE, allergy skin testing, and the radioallergosorbent test for the diagnosis of allergy in asthmatic children. *Ann Allergy* 62: 432-435, 1989.
- TAYLOR, G. M.; HARRIS, R. - Down's Syndrome Lymphoid Cell Lines Exhibit Increased Adhesion Due to the Over-expression of Lymphocyte Function Associated Antigen (LFA-1). *J. Immunol.* 64: 451-456, 1988.
- THOMPSON, M. W.; McINNES, R. R.; WILLARD, H. F. - Citogenética Clínica: Princípios Gerais e Anormalidades Autossômicas. In: Thompson, McInnes & Willard - *Thompson & Thompson, Genética Médica.* Guanabara Koogan -Rio de Janeiro, 1993 p: 138-157.
- UGAZIO, A. G.; MACCARIO, R.; NOTARANGELO, L. D.; BURGIO, G. R. - Immunology of Down Syndrome: A Review. *Am. J. Med. Genet.* 7 (Suppl): 204-212, 1990.
- VON MUTIUS, E.; MARTINEZ, F. D.; FRITZSCH, C.; NICOLAI, T.; ROELL, G.; THIEMANN, H. - Prevalence of Asthma and Atopy in Two Areas of West and East Germany. *Am J Respir Crit Care Med.* 149: 358-364, 1994.
- VON MUTIUS, E.; NICOLAI, T. - Familial Aggregation of Asthma in a South Bavarian Population. *Am J Respir Crit Care Med.* 153: 1266-1272, 1996.
- WARNER, J. A.; MILES, E. A.; JONES, A. C.; QUINT, D. J.; COLWELL, B. M.; WARNER, J. O. - Is Deficiency of Interferon Gamma Production by

Allergen Triggered Cord Blood Cells a Predictor of Atopic Eczema ? *Clin Exp Allergy*. 24: 423-430, 1994.

WITTEMAN, A. M.; STAPEL, S. O.; PERDOK, G. J. SJAMSOEDIN, H. S.; JANSEN, H. M.; AABERSE, R. C.; van der ZEE, J. S. - The relationship between RAST and skin test results in patients with asthma or rhinitis: a quantitative study with purified major allergens. *J Allergy Clin Immunol* 97: 16-25, 1996.

WHITTINGHAM, S.; MACKAY, I. R. - Stress Deficiency of the T Lymphocyte System Exemplified by Down's Syndrome. *Lancet* 1: 163-166, 1977.

ANEXOS

Anexo 1: Questionário aplicado aos pacientes

Ficha controle nº: _____ Reg. Hosp. nº: _____

Nome: _____

Endereço: _____

CEP: _____ Tel: _____ Data: _____

Informante:

Mãe: _____

Pai: _____

Outra pessoa: _____

especificar relação: _____

1. SEXO: (1= Masc; 2= Fem) ()

2. COR: (1= branca; 2 = negra; 3 = amarela) ()

3. DATA NASCIMENTO: ___/___/___ IDADE: _____ anos.

4. LOCAL NASCIMENTO: _____ MORA NESTA CIDADE HÁ ___ anos.

5. TOSSE - A criança costuma: (1=Sim; 2=Não)

a) Ter tosse com resfriados? ()

b) Ter tosse mesmo sem estar com resfriado? ()

c) Tossir algumas vezes/dia, 4 ou mais dias/semana? ()

d) Tossir desse modo na maioria dos dias por 3 meses seguidos,
ou mais, durante o ano? ()

e) Há quantos anos tem esse tipo de tosse? _____ anos.

6. EXPECTORAÇÃO - A criança costuma apresentar:

a) Catarro no peito ou expectorar com resfriados? ()

b) Catarro no peito ou expectorar mesmo sem resfriado? ()

c) Catarro no peito ou expectorar, pelo menos 2 vezes/dia, 4 ou mais dias/semana? ()

d) Expectorar assim por 3 meses seguidos ou mais, durante o ano. ()

e) Há quantos anos tem tido catarro no peito ou esse tipo de expectoração? _____ anos.

7. TOSSE / EXPECTORAÇÃO - A criança apresentou:

a) Crises de tosse (aumentada), catarro no peito ou expectoração com duração de uma semana ou mais durante o ano? ()

b) Por quantos anos? _____

c) Quantos resfriados com catarro no peito apresenta em média por ano? _____

8. CHIADEIRA - A criança costuma ter chiado no peito:

a) Somente quando esta resfriada? ()

b) Ocasionalmente, mesmo sem estar resfriada? ()

c) Na maioria dos dias ou noites? ()

d) Há quantos anos tem tido chiado? _____ anos.

9. FALTA DE AR OU CANSEIRA - A criança alguma vez:

a) Apresentou chiado que causou falta de ar ou fôlego curto? ()

- b) Teve duas ou mais dessas crises? ()
- c) Precisou de medicação para aliviar essa(s) crise(s)? ()
- d) Com que idade teve a 1ª crise desse tipo? _____
- e) A respiração entre as crises é normal? ()
- f) Teve chiado após jogos ou exercícios? ()

10. ESPIRROS/PRURIDO/CORIZA/OBSTRUÇÃO NASAL

A criança costuma apresentar esses sintomas:

- a) Somente quando está resfriada? ()
- b) Ocasionalmente, mesmo sem estar resfriada? ()
- c) Na maioria dos dias ou noites? ()
- d) Há quantos anos tem esses sintomas? _____ anos.

11. PRURIDO OCULAR/LACRIMEJAMENTO

Costuma apresentar esses sintomas:

- a) Somente quando está resfriada? ()
- b) Ocasionalmente, mesmo sem estar resfriada? ()
- c) Na maioria dos dias ou noites? ()
- d) Há quantos anos tem esses sintomas? _____ anos.

12. ASMA

- a) Foi feito diagnóstico por médico de asma, bronquite asmática ou bronquite alérgica? ()
- b) Idade na 1ª crise _____ anos.
- c) Ainda tem asma? ()

d) Com que idade deixou de ter asma? _____ anos.

e) Intervalo entre as crises:

1. Semanas: _____ 2. Meses: _____ 3. Anos: _____

f) Duração das crises:

1. Dias: _____ 2. Semanas: _____

g) Utiliza medicações frequentemente para asma? ()

Quais? Teofilina () Expectorantes ()
 B agonista () Corticosteróides ()

13. ALERGIA:

Alguma vez foi dito por médico ou o(a) Sr.(a) acha que a criança apresentou alergia por:

MUDANÇA CLIMÁTICA ()	UMIDADE ()	CHUVA ()
CALOR ()	ODORES FORTES ()	POEIRA ()
MÔFO ()	FRIO ()	INSETICIDAS ()
ANIMAIS ()	PELOS ()	PENAS ()
PERFUMES ()	GIZ ()	CIGARRO ()
ROUPAS ()		

VACINAÇÃO ()	Qual: _____
ALIMENTO ()	Qual: _____
DROGA ()	Qual: _____
OUTROS ()	Qual: _____

14. ANTECEDENTES PESSOAIS

SARAMPO ()	idade: _____
MUCOVISCIDOSE ()	idade: _____
COQUELUCHE ()	idade: _____
AMIGDALECTOMIA ()	idade: _____
BRONQUIOLITE ()	idade: _____
ADENOIDECTOMIA ()	idade: _____
BRONQUITE ()	idade: _____
LARINGITE ()	idade: _____
SINUSITE ()	idade: _____
ECZEMA ()	idade: _____

PNEUMONIA () Nº vezes: _____ idade: _____
 OTITE () Nº vezes: _____ idade: _____

15. ANTECEDENTES FAMILIARES (M= mãe; P= pai; I= irmão)

ASMA BRÔNQUICA () RINITE ALÉRGICA ()
 URTICÁRIA () CONJUNTIVITE ALÉRGICA ()
 D. ATÓPICA () ANGIOEDEMA ()
 ESTRÓFULO () D. CONTATO ()
 ENFISEMA ()
 OUTROS () Qual: _____

16. FATORES AMBIENTAIS

RESIDÊNCIA: _____ MATERIAL: _____
 Nº COMODOS: _____ Nº MORADORES: _____
 PROXIMIDADE COM P. GASOLINA/INDUSTRIAS/SERRALHERIAS. . ()
 MÔFO..... () ANIMAIS..() Qual: _____
 FUMANTES....() Qtos: _____ Quem: _____ Nº cigarros/dia: _____
 INSOLAÇÃO (1=BOA; 2=REGULAR; 3=RUIM) ()
 DORMITÓRIO DA CRIANÇA: OCUPANTES
 CRIANÇAS: _____ ADULTOS: _____
 CORTINA () TAPETE () CARPETE ()
 ARMÁRIO () CAIXAS () BRINQUEDOS ()
 B.PELÚCIA () MALAS () LIVROS ()
 COLCHÃO () Material: _____
 TRAVESSEIRO () Material: _____
 CAMA (1=SOLTEIRO; 2=CASAL; 3=BELICHE; 4=BERÇO) ()
 QUANTAS PESSOAS DORMEM NA CAMA: _____

17. LABORATÓRIO

1. Testes cutâneos: _____
2. IgE Total: _____
3. Cariótipo: _____

ANEXO 2: Crianças com síndrome de Down segundo sexo, idade (anos), antecedente pessoal (A.P.) e familiar (A.F), teste cutâneo (T.C.), nível sérico de IgE total (KU/l) e IgE específica (RAST).

Nº	SEXO	IDADE	A.P	A.F.	T.C.	IgE	RAST*
01	M	4a7m	N	N	NEG.	---	---
02	F	4a	S	S	NEG	<2,0	NEG
03	M	4a	N	S	NEG	65,0	NEG
04	F	4a	N	N	NEG	8,0	NEG
05	M	5a	N	N	NEG	---	---
06	M	5a	S	S	NEG	70,0	NEG
07	M	16a	N	S	NEG	130,0	NEG
08	F	4a10m	N	N	NEG	6,0	NEG
09	M	11a10m	S	N	POS	45,0	NEG
10	F	11a7m	S	S	NEG	750,0	III
11	M	11a	S	S	NEG	12,0	NEG
12	F	10a8m	S	S	---	>2000	II
13	F	10a	S	N	NEG	7,0	NEG
14	M	10a6m	S	S	NEG	140,0	NEG
15	M	7a	N	S	NEG	360,0	III
16	F	6a	S	S	NEG	>2000	II
17	F	6a	S	N	NEG	130,0	NEG
18	F	4a	N	S	NEG	300,0	NEG
19	M	4a	N	S	NEG	5,0	NEG
20	F	3a	S	S	POS	---	---
21	F	4a	S	N	NEG	70,0	NEG
22	M	5a	S	S	POS	2,0	NEG
23	M	3a5m	N	S	NEG	160,0	NEG
24	M	3a	N	S	NEG	---	---
25	M	3a2m	S	S	NEG	5,0	NEG
26	F	3a9m	N	S	NEG	---	---
27	F	3a	S	S	NEG	400,0	NEG
28	F	3a7m	N	S	NEG	13,0	NEG
29	M	3a8m	N	S	NEG	---	---
30	F	3a2m	N	S	NEG	45,0	NEG
31	F	3a	N	N	NEG	130,0	NEG
32	F	3a4m	S	S	NEG	1200,0	NEG
33	F	5a	N	S	NEG	120,0	NEG
34	M	4a11m	N	S	NEG	75,0	NEG
35	F	6a	S	S	NEG	---	---
36	F	7a	N	S	NEG	200,0	NEG
37	F	5a	S	N	NEG	65,0	NEG
38	F	5a11m	N	S	NEG	12,0	NEG
39	M	5a	N	N	NEG	24,0	NEG
40	F	5a	N	N	NEG	122,0	NEG
41	M	5a	N	S	NEG	86,0	NEG
42	M	7a	N	N	NEG	500,0	NEG
43	F	10a	N	N	POS	240,0	NEG

ANEXO 2: (cont.)

Nº	SEXO	IDADE	A.P.	A.F.	T.C.	IgE	RAST
44	F	9a	N	S	NEG	---	---
45	F	9a	S	S	NEG	360,0	NEG
46	F	8a	S	N	NEG	<2,0	NEG
47	F	10a	S	S	NEG	550,0	NEG
48	F	10a	S	S	NEG	170,0	NEG
49	F	9a	N	S	NEG	850,0	II
50	F	9a	N	N	NEG	10,0	NEG
51	M	9a	N	S	NEG	---	---
52	F	8a9m	N	S	NEG	95,0	NEG
53	F	8a6m	N	S	NEG	30,0	NEG
54	M	11a9m	N	N	NEG	190,0	NEG
55	F	10a	N	N	NEG	60,0	NEG
56	F	10a5m	S	S	POS	500,0	III
57	M	10a10m	N	S	NEG	---	---
58	F	11a	N	S	NEG	340,0	NEG
59	M	12a	S	N	NEG	130,0	NEG
60	F	10a	N	N	NEG	190,0	NEG
61	M	9a11m	N	N	NEG	750,0	NEG
62	F	11a8m	S	S	NEG	130,0	NEG
63	M	10a9m	S	S	NEG	50,0	NEG
64	F	13a	S	S	NEG	200,0	NEG
65	F	11a8m	N	N	NEG	3,6	NEG
66	F	11a	N	S	NEG	240,0	NEG
67	M	11a8m	N	N	NEG	60,0	NEG
68	M	13a	N	S	NEG	8,0	NEG
69	M	13a	S	S	NEG	14,0	NEG
70	F	11a	S	N	NEG	---	---
71	F	8a	N	N	NEG	20,0	NEG
72	F	7a	N	S	NEG	---	---
73	F	6a9m	S	N	NEG	20,0	NEG
74	F	8a	S	S	POS	620,0	NEG
75	F	7a	N	S	NEG	140,0	II
76	M	8a	N	N	NEG	1250,0	NEG
77	M	13a	S	S	NEG	>2000	IV
78	F	6a11m	S	S	NEG	>2000	IV
79	M	6a	S	N	NEG	>2000	IV
80	M	8a11m	N	S	---	---	---
81	F	6a10m	N	S	---	40,0	NEG
82	F	6a	S	S	---	>2000	IV
83	F	11a	S	S	POS	>2000	III
84	F	6a10m	N	S	----	---	---

NEG- Resposta negativa

POS- Resposta positiva

*Resposta positiva expressa em classes (II, III ou IV)

TABELA A3: Crianças com Síndrome de Down segundo os níveis séricos de imunoglobulinas (mg/dl) A, G e M (IgA, IgG e IgM).

PACIENTE (Nº)	IgA	IgG	IgM
02	140	1780	84
03	132	1640	80
04	120	1000	66
06	114	1200	124
07	306	2150	64
08	102	1100	92
09	100	1840	106
10	240	2320	102
11	284	2480	150
12	352	2660	208
13	256	1480	80
14	148	1880	68
15	100	2280	128
16	132	1840	144
18	108	1600	102
19	156	1750	124
21	144	1840	144
22	212	2120	136
23	88	1280	124
25	228	1280	92
28	96	2150	142
30	78	700	94
32	108	1380	152
33	144	1300	102
34	164	2040	68
36	144	1540	68
38	88	1020	80
39	160	1720	120
43	336	2380	102
45	186	2680	124
46	50	1060	84
47	104	2000	106
48	120	1500	152
49	120	2100	112
50	264	1750	134
52	52	2600	92

TABELA A3: (cont.)

PACIENTE (N°)	IgA	IgG	IgM
53	232	780	82
54	252	2040	112
55	388	2600	204
56	174	2400	134
58	360	3300	162
59	244	1640	102
60	264	1800	184
61	132	1680	190
62	308	2080	122
64	156	1550	102
65	196	1920	84
67	228	1220	110
68	336	1960	120
69	204	2640	106
71	160	1720	274
73	228	2080	98
74	276	1700	152
75	176	2000	80
76	500	1820	158
77	252	2740	70
78	264	1800	212
81	264	1320	136

TABELA A4: Crianças com Síndrome de Down segundo níveis séricos de subclasses de imunoglobulina G, em mg/dl (IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4).

PACIENTE (Nº)	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
02	1360	104	101	<2
03	1280	162	41	<2
04	700	52	46	<2
06	650	100	68	<2
07	800	60	98	<2
08	720	88	18	<2
09	900	184	188	<2
10	1250	192	188	<2
11	1280	221	290	7
12	2000	189	189	<2
13	640	90	80	<2
14	1280	72	80	9
15	960	210	160	23
16	1100	108	114	35
18	850	144	82	12
19	700	108	126	<2
21	1360	114	98	<2
22	1040	174	116	<2
23	960	69	26	<2
25	640	72	65	<2
28	1000	52	86	13
30	550	400	62	<2
32	800	56	60	<2
33	800	72	76	<2
34	1000	78	17	<2
36	1120	60	84	<2
38	880	39	70	<2
39	600	100	54	<2
43	1400	100	94	67
45	2400	84	92	<2
46	650	48	116	<2
47	1280	72	80	<2
48	1250	76	174	<2
49	1000	68	110	11
50	900	204	132	<2
52	1600	72	106	12

TABELA A4: (cont.)

PACIENTE (N°)	IgG1	IgG2	IgG3	IgG4
53	500	144	100	<2
54	1200	256	72	<2
55	1600	141	152	<2
56	1280	126	170	12
58	1840	90	140	<2
59	1120	68	164	<2
60	800	168	100	<2
61	1200	136	160	<2
62	800	120	204	<2
64	950	108	220	<2
65	1840	131	84	7
67	960	144	119	<2
68	1400	160	106	<2
69	1600	144	114	16
71	1280	131	83	4
73	1280	90	87	<2
74	1350	56	100	9
75	1680	99	170	14
76	1680	144	83	<2
77	2320	131	126	<2
78	1300	136	104	16
81	600	76	92	<2