



# Alta concomitância de doenças autoimunes em um paciente com síndrome de Down

*High concomitance of autoimmune diseases in a patient with Down syndrome*

Fernanda Sgarbi<sup>1</sup>, Nanci Palmieri de Oliveira<sup>2</sup>, Susana Giraldi<sup>3</sup>, Renato Nisihara<sup>4</sup>

## RESUMO

**Objetivo:** Pacientes com síndrome de Down (SD) apresentam maior prevalência de doenças autoimunes (DAI). No caso apresentado, chama atenção a elevada concomitância de DAI, a apresentação clínica das mesmas e a influência na saúde mental do paciente. **Descrição do caso:** Relatamos o caso de paciente masculino, 25 anos, cariótipo 47,XY+21, acompanhado pelo ambulatório de SD do HC/UFPR desde o nascimento, que até o presente momento apresentou cinco DAI associadas: vitiligo generalizado, alopecia areata, doença de Hashimoto, doença celíaca e psoríase. Nesse paciente, chama atenção as cinco doenças autoimunes concomitantes e a gravidade das doenças de pele. Foi realizada a fenotipagem da sua população linfocitária, obtendo-se numericamente: contagem normal de linfócitos T (CD3+) e de linfócitos T (CD8+); e contagem diminuída de linfócitos T (CD4+), células *natural killer* e linfócitos B. Foi realizada a sua tipagem HLA e observou-se a presença de alelos HLA-DQ2 e HLA-DR3 que, de acordo com a literatura, estão associados com o aparecimento de DAI. Aos 14 anos o paciente começou a apresentar sintomas da síndrome do pânico e episódios de transtorno obsessivo compulsivo. **Comentários:** A associação de fatores imunológicos e genéticos faz com que pacientes com SD possam ter concomitância de DAI. Profissionais de saúde que atendem pacientes Down devem estar atentos para tais doenças.

**Descritores:** Síndrome de Down, doenças autoimunes, imunologia.

## ABSTRACT

**Objective:** Patients with Down syndrome (DS) show a higher prevalence of autoimmune diseases (AIDs). In the case here described, the high concomitance of AIDs stands out, as does their clinical presentation and influence on the patient's mental health. **Case description:** We report the case of a male patient aged 25 years, karyotype 47,XY+21, followed from birth at the DS outpatient clinic at Hospital de Clínicas – Universidade Federal do Paraná. Up to the present moment, the patient presented five associated AIDs: generalized vitiligo, alopecia areata, Hashimoto's disease, celiac disease and psoriasis. In this patient, attention is drawn to the five concomitant AIDs and the severity of skin diseases. Phenotypic analysis of lymphocyte populations was obtained numerically, resulting in normal counts for T (CD3+) and T (CD8+) lymphocytes, and decreased counts for T lymphocytes (CD4+), natural killer cells and B lymphocytes. HLA typing was performed and the presence of HLA-DQ2 and HLA-DR3 alleles was observed –according to the literature, these alleles are associated with the development of AIDs. At 14 years of age, the patient started to present symptoms of panic disorder and episodes of obsessive-compulsive disorder. **Comments:** The association of immunological and genetic factors leads patients with DS to have concomitant AIDs. Healthcare professionals who treat patients with DS should be aware of these diseases.

**Keywords:** Down syndrome, autoimmune diseases, immunology.

## Introdução

Caracterizada pela trissomia do cromossomo 21, a síndrome de Down (SD) é a anomalia genética mais frequente em recém-nascidos, com uma incidência

mundial de 1/800 nascidos vivos<sup>1</sup>. A doença apresenta uma complexidade fenotípica caracterizada por fâscies típica, hipotonia, malformações gastroin-

1. Doutoranda de Medicina, Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil.
2. Médica Pediatra, Associação Reviver Down, Curitiba, PR, Brasil.
3. Médica Dermatopediatra, Ambulatório de Síndrome de Down do HC/UFPR.
4. Professor, Departamento de Medicina, Universidade Positivo, Curitiba, PR, Brasil.

Submetido em: 08/12/2017, aceito em: 06/03/2018.  
*Arq Asma Alerg Imunol.* 2018;2(1):144-7.

testinais, comprometimento intelectual, cardiopatias congênitas, desorganização do sistema imune, entre outras<sup>1,2</sup>. Devido a essas características, a taxa de mortalidade ainda é maior se comparada à da população em geral<sup>1,3</sup>, embora a expectativa de vida tenha aumentado significativamente nas últimas décadas, e atualmente esteja em torno dos 60 anos de idade<sup>2,3</sup>. Essa melhora se deve ao maior conhecimento dos cuidados de saúde, pelo diagnóstico precoce das doenças em geral, sejam elas cardíacas, endócrinas, infecciosas ou autoimunes intrínsecas à SD<sup>2,3</sup>.

O aparecimento de doenças autoimunes (DAI) depende de fatores genéticos, imunológicos e ambientais para ocorrer<sup>2</sup>. Especificamente na SD, se observa um número maior de DAI, principalmente hipotireoidismo (doença de Hashimoto) e doença celíaca (DC). No entanto, outros autores relatam *diabetes mellitus*, vitiligo, alopecia areata, entre outras<sup>2,4</sup>. Essa maior prevalência de DAI se deve a uma série de fatores, mas alguns autores já descreveram alterações estruturais e funcionais no timo – órgão linfóide responsável pela educação e maturação dos linfócitos T – que provocam uma desorganização e um funcionamento inadequado do sistema imunológico, levando esses pacientes a apresentarem maior número de infecções e também o desenvolvimento de DAI<sup>2,4</sup>. Adicionalmente, como o timo é o responsável pela tolerância central, o seu mal funcionamento aumenta a possibilidade de concomitância dessas doenças<sup>2,4</sup>.

### Descrição do caso

Paciente masculino, 25 anos, nascido a termo, por parto normal, com 2.970 g e sem doença cardíaca congênita. Diagnóstico de SD confirmado com cariótipo (47, XY, 21+), acompanhado desde o nascimento pelo Ambulatório de síndrome de Down do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná.

Aos 4 anos de idade foi diagnosticado pelo serviço de dermatopediatria com vitiligo, caracterizado por máculas branco-marfim, de bordos delimitados e hiperpigmentados, de acometimento generalizado. Iniciou tratamento com seiva de *Brosimum gaudichaudii Trécul*, porém sem sucesso por ser a doença de difícil controle. Três anos depois foi constatada a presença de alopecia areata, que acometia os folículos pilosos com áreas discretas de perda capilar. Foi tratada topicamente com formulação de alcatrão de hulha (2,5 g) em vaselina (20 g) e obteve boa melhora. A doença de Hashimoto foi descoberta aos 8 anos de idade através de exames de rotina com dosagem de

hormônio estimulante da tireoide (TSH), T4, T4 livre e anticorpos anti-tireoperoxidase e anti-tireoglobulina. Iniciou o uso de levotiroxina diariamente, obtendo controle da função tireoideana.

Aos 10 anos de idade foi diagnosticado com doença celíaca através de exame sorológico de triagem (anticorpo anti-endomísio-IgA, positivo 1:80) e confirmado com biópsia duodenal, que mostrou enteropatia inflamatória, com atrofia de vilosidades. Neste momento apresentava anemia por deficiência de ferro e déficit pêntrico-estatural significativo. Como tratamento foi administrado sulfato ferroso e instituída dieta isenta em glúten, à qual o paciente tornou-se cumpridor efetivo. Deste modo, após 12 meses, a anemia ferropriva crônica foi corrigida e houve melhora no desenvolvimento pêntrico-estatural.

A psoríase foi a última DAI a aparecer, também aos 10 anos de idade, porém foi de difícil diagnóstico. De início, múltiplas pápulas e placas eritematosas acometiam o couro cabeludo, tronco e principalmente a região genital. A primeira impressão no exame físico da lesão foi que se tratava de líquen simples crônico. No entanto, após realização de biópsia de glândula foi confirmada a psoríase. Tratada topicamente com dipropionato de betametasona e sulfato de gentamicina apresentou relativa melhora. No acompanhamento a doença se mostrou de difícil controle, evoluindo com lesão palmo-plantar e ungueal aos 18 anos, sendo tratadas com acitretina.

Foi investigada a população linfocitária, sendo realizada a sua fenotipagem pela técnica de citometria de fluxo. Os resultados mostraram que numericamente: contagem de linfócitos T (CD3+) normal, linfócitos T (CD4+) diminuída, linfócitos T (CD8+) normal, células *natural killer* diminuída e linfócitos B diminuída. Adicionalmente, foi realizada a tipagem HLA de classe 2 do paciente, onde se observou a presença dos alelos HLA-DQ2 e HLA-DR3 que, de acordo com a literatura, podem estar associados com a presença de DAI.

Aos 14 anos o paciente começou a apresentar sintomas da síndrome do pânico e episódios de transtorno obsessivo compulsivo. Iniciou o uso de risperidona, que se manteve por longa data. O paciente tinha uma grande dificuldade de relacionamento, que resultou em baixa inclusão social e sofrimento mental.

### Discussão

Pacientes com SD podem apresentar concomitância de DAI, provavelmente pela disfunção

imunológica<sup>2</sup>. Esta pode ser explicada por falhas nos mecanismos de tolerância central e periférica, que são direta ou indiretamente controlados pelo timo<sup>2,5</sup>. Desse modo, distúrbios anatomofuncionais na estrutura, modulados por uma superexpressão de citocinas como interferon-gama ( $\gamma$ -IFN), fator de necrose tumoral-alfa ( $\alpha$ -TNF) e interleucinas como IL-7 e IL-15, provocam alterações na diferenciação dos linfócitos T e, conseqüentemente, uma alteração precoce da imunidade celular<sup>2,5</sup>.

A primeira DAI apresentada pelo paciente foi o vitiligo, processo irregular e multifocal de despigmentação da pele que pode ser explicado pela destruição autoimune de melanócitos<sup>3</sup>. Acomete 1% da população em geral, mas na SD tem uma prevalência de 1,4 a 12%<sup>2,3</sup>. Dentre os fatores desencadeantes ou agravantes da doença estão o estresse físico e emocional, que podem explicar parte do processo de sofrimento psicológico apresentado pelo paciente. Ademais, o difícil controle do caso em questão pode estar relacionado à evolução imprevisível da doença, que pode tanto permanecer estável, como avançar rapidamente<sup>3</sup>.

A alopecia areata, descoberta aos 7 anos de idade, é clinicamente caracterizada por áreas circunscritas de perda capilar é causada por um processo autoimune que afeta o folículo piloso<sup>6</sup>. A prevalência é de 1,7% na população em geral, enquanto que na SD varia de 6 a 12%, nos quais geralmente se apresenta de forma mais grave e refratária<sup>3,6</sup>. No caso em questão, a doença teve um bom controle clínico com o tratamento estabelecido, mesmo agravando o quadro psicológico do paciente de autoaceitação e relacionamento interpessoal com as crianças da sua idade.

Em relação à doença de Hashimoto, é considerada a doença da tireoide mais comum na SD<sup>1,7</sup>. O diagnóstico pode ser difícil porque o fenótipo da SD pode mascarar o quadro clínico da doença e, sendo assim, é recomendado o seu rastreamento periódico com dosagem de anticorpos antitireoideanos, TSH e T4 livre<sup>1-3</sup>. No paciente relatado os sintomas iniciaram anos antes do diagnóstico definitivo, mas foram subestimados. O diagnóstico só foi possível por meio dos exames acima citados, como parte da rotina ambulatorial.

A doença celíaca também é mais frequente nos pacientes Down, com uma taxa de 2,5 a 18%, enquanto que a observada na população como um todo é de 0,3 a 0,5%<sup>2-4</sup>. Caracterizada por intolerância permanente ao glúten presente nos alimentos, é uma doença disabsortiva, com variável manifestação

clínica, mas que pode se manifestar como diarreia, distensão abdominal, déficit de crescimento, fadiga, flatulência, anemia ferropriva, etc.<sup>1,2</sup> – quadro clínico do paciente em questão no momento do seu diagnóstico. No entanto, o quadro clínico pode ser confundível e é recomendado o rastreamento regular nos pacientes com SD por meio de testes sorológicos de alta sensibilidade, como anticorpos antitransglutaminase e antiendomísio. Caso sejam positivos, deve ser realizada a biópsia de duodeno, padrão ouro para a doença<sup>1,2</sup>. No presente caso, a biópsia foi compatível com enteropatia inflamatória com atrofia de vilosidades, e a introdução da dieta isenta em glúten melhorou a qualidade de vida e corrigiu o crescimento e a anemia crônica da criança.

Ao se estudar o seu sistema imunológico, com a fenotipagem da subpopulação linfocitária, os achados estão de acordo com o descrito na literatura<sup>3</sup> em relação à SD, com contagem de linfócitos T (CD3+) e T (CD8+) normal, linfócitos T (CD4+), células *natural killer* e linfócitos B diminuída. Não se evidenciou nenhuma anormalidade que justificasse a concomitância das DAI. Por outro lado, na questão do HLA de classe II, a alta concomitância de DAI e a sua maior agressividade pode estar relacionada com a presença de HLA específicos<sup>5</sup>, tal como foi visto na tipagem do paciente, em que verificou-se a presença dos alelos HLA-DQ2 e HLA-DR3 que, segundo a literatura, estão associados com a presença de DAI<sup>7</sup>.

A última DAI a ser descoberta foi a psoríase que, de acordo com a literatura, se manifesta em até 8% dos pacientes Down<sup>8</sup>. No caso relatado chama à atenção a dificuldade de diagnosticar corretamente a lesão, principalmente pelo seu acometimento em região genital. Houve a necessidade de realização de biópsia de glândula para confirmação diagnóstica da psoríase. Além de acometer de maneira grave a região genital, no acompanhamento o paciente apresentou lesões também em região palmo-plantar e ungueal, com difícil controle medicamentoso.

É possível que a concomitância de doenças autoimunes associadas com a SD, a gravidade das lesões de pele e o seu difícil controle possam estar associados com o quadro psiquiátrico do paciente. A inclusão social de pessoas com SD já é um desafio. A presença de dermatoses como vitiligo, psoríase e alopecia areata agravam a situação de uma criança ou adolescente, dificultando o relacionamento com os pares e predispondo a situações como *bullying*, baixa autoestima, depressão, entre outros<sup>9</sup>. O isolamento e a dificuldade de relacionamento apresentados

pelo paciente, aliados aos episódios de síndrome do pânico e ao aparecimento do transtorno obsessivo compulsivo, corroboram a ideia demonstrada por alguns autores de que pacientes com SD têm risco aumentado de comportamentos emocionais e psiquiátricos, incluindo os comportamentos repetitivos e os distúrbios de ansiedade, se comparados à população em geral<sup>9</sup>. Ademais, esses comportamentos podem ser subestimados devido à sobrecarga diagnóstica intrínseca à SD, onde os sintomas são assumidos como próprios da deficiência<sup>9</sup>.

Finalizando, demonstra-se com o presente caso a importância do diagnóstico precoce das DAI e sua concomitância nos pacientes com SD, para evitar possíveis complicações e propiciar uma qualidade de vida adequada.

#### Referências

1. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet*. 2003 Apr 12;361(9365):1281-9.
2. Nishihara, RM, Massuda PH, Lupiañes PMP. Aspectos imunológicos da Síndrome de Down. *Rev Soc Bras Clin Med*. 2014;12(3):35-7.
3. Weijerman ME, de Winter JP. Clinical practice. The care of children with Down syndrome. *Eur J Pediatr*. 2010;169(12):1445-52.
4. Pellegrini FP, Marinoni M, Frangione V, Tedeschi A, Gandini V, Ciglia F, et al. Down syndrome, autoimmunity and T regulatory cells. *Clin Exp Immunol*. 2012;169(3):238-43.
5. da Rosa Utiyama SR, Nishihara RM, Nass FR, Oliveira NP, Fiedler PT, de Messias-Reason IT. Autoantibodies in patients with Down syndrome: early senescence of the immune system or precocious markers for immunological diseases? *J Paediatr Child Health*. 2008;44(4):182-6.
6. Alves R, Ferrando J. Alopecia areata and Down's syndrome. *Int Med Review on Down Syndrome*. 2011;15(3):34-6.
7. Lämmer C, Weimann E. Early onset of type I diabetes mellitus, Hashimoto's thyroiditis and celiac disease in a 7 yr old boy with Down's syndrome. *Ped diabetes*. 2008;9:423-5.
8. Marmon S, De Souza A, Strober BE. Psoriasis and Down syndrome: a report of three cases and a potential pathophysiologic link. *Dermatol Online J*. 2012;15:13.
9. Baumer N, Davidson EJ. Supporting a happy, healthy adolescence for young people with Down syndrome and other intellectual disabilities: recommendations for clinicians. *Curr Opin Ped*. 2014;26(4):428-34.

Não foram declarados conflitos de interesse associados à publicação deste artigo.

Correspondência:  
Renato Nishihara  
E-mail: renatonishihara@gmail.com