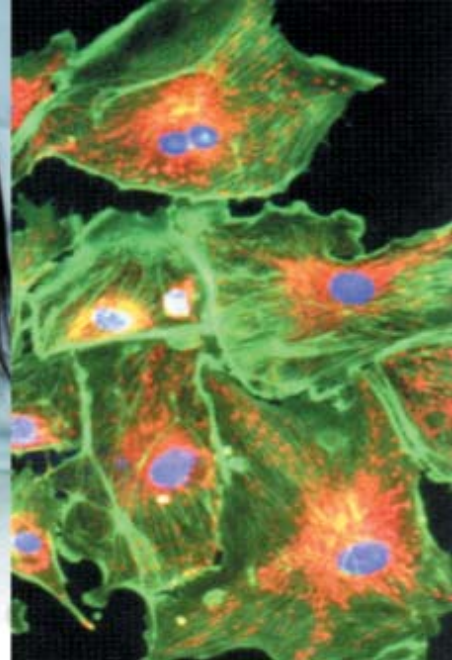




22

AS ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS NA SÍNDROME DE DOWN

***DENNIS ALEXANDER BURNS
SYLVIA ISABEL ESTERL***

Capítulo 22

AS ALTERAÇÕES IMUNOLÓGICAS NA SÍNDROME DE DOWN

DENNIS ALEXANDER BURNS
SYLVIA ISABEL ESTERL

A síndrome de Down (SD) ou trissomia do cromossomo 21 é a mais freqüente causa genética de retardo mental, ocorrendo aproximadamente em 1 a cada 800 nascimentos, sem distinção de sexo, etnia ou situação sócio-econômica.

Além das alterações morfológicas típicas os portadores de SD apresentam elevada morbimortalidade por doenças infecciosas, quando comparada a controles pareados por sexo e idade, vivendo sob as mesmas condições ambientais. As infecções respiratórias são as mais freqüentes, ocorrendo 62 vezes mais na SD que em crianças ditas normais, sendo a pneumonia a maior causa de mortalidade.

A maior freqüência de malignizações é representada pela constatação de que a leucemia incide 20 vezes mais em portadores de SD que na população geral. As doenças autoimunes são também freqüentes, sendo comum o achado de tireoidites autoimunes e alopecia.

A maior incidência de infecções, incluindo as de caráter recidivante e a maior taxa de mortalidade entre os indivíduos trissômicos, associadas à freqüência de malignizações e doenças autoimunes, sugerem haver alterações do sistema de vigilância imunológica e consequentemente uma resposta imune alterada. Tem sido relatadas anormalidades nos compartimentos celular, humoral e fagocítico.

Embora as alterações verificadas no sistema imune sejam múltiplas, não configuram um padrão de imunodeficiência típica da SD. Cuadrado, observou semelhanças das características imunofenotípicas da SD com as de um subtipo de CVID relatadas por Wright *et al*, como esplenomegalia, anergia cutânea, aumento da formação de granulomas, relação CD4/CD8 anormal, aumento de CD8 expressando CD-57, diminuição de CD4 expressando CD45RA.

MODULADORES DO SISTEMA IMUNOLÓGICO NA SÍNDROME DE DOWN

Alguns distúrbios imunológicos que ocorrem na síndrome de Down assemelham-se aos que ocorrem no processo natural de envelhecimento de indivíduos normais, como por exemplo a degeneração e involução tímica mais acelerada e alterações no processo de amadurecimento linfocitário no timo. Assim, o volume glandular é menor, com a camada cortical adelgada, células epiteliais tímicas queratinizadas, corpúsculos de Hassal volumosos, ocorrendo ainda depleção acentuada de timócitos do parênquima glandular e redução da timulina.

O nível sérico de zinco, tal qual nos indivíduos idosos, acha-se reduzido, tanto por ingesta diminuída como por menor absorção. Este oligoelemento age como substrato para a estabilidade do parênquima tímico e para o amadurecimento linfocitário, além de estimular a fagocitose.

A inevitável involução tímica que acompanha o processo natural de envelhecimento nos indivíduos normais e que se manifesta precocemente na síndrome de Down, decorre da diminuição da produção de timulina. Este hormônio somente tem atividade reguladora sobre o timo quando ligado ao zinco (Zn-FTS). A redução dos níveis de timulina ativa (Zn-FTS) associa-se à degeneração e involução do timo e aos distúrbios de maturação de timócitos. Em estudos experimentais, a reposição de zinco em camundongos velhos restaurou os níveis normais de Zn-FTS, reduziu os níveis de timulina livre, recuperando ainda a vitalidade do estroma tímico e também o processo de amadurecimento de timócitos.

Os hormônios tireoidianos, de crescimento (GH) e fator de crescimento insulina-símile (IGF-1) regulam positivamente a produção de timulina. Na síndrome de Down, estes hormônios podem estar diminuídos, reduzindo consequentemente a timulina. O tratamento destas deficiências hormonais restaura os níveis séricos da timulina..

Embora ainda não seja totalmente compreendida, a maior expressão de genes relacionados à produção de componentes do sistema imune, como moléculas de adesão, ou sensibilidade dos receptores para IFN- γ decorrente da trissomia do cromossomo 21 podem estar relacionadas aos distúrbios imunológicos verificados na SD. A necessidade de estimulação precoce e educação especializada submete o portador de SD à institucionalização parcial ou total, expondo um indivíduo imunologicamente ineficiente a um maior contato com agentes infecciosos. Um número elevado de indivíduos com SD são portadores assintomáticos de antígenos de hepatite B (HBsAg-positivos), não sendo ainda claro se este fenômeno se deve à incompetência imunológica ou à exposição aumentada ao vírus.

ALTERAÇÕES MOLECULARES

A capacidade lítica dos polimorfonucleares é efetuada pela atividade de superóxidos e outros radicais, que provocam danos celulares oxidativos, eliminando particularmente fungos e bactérias, como *Candida* e *Staphylococcus*. A enzima cobre-zinco-superóxidodismutase-1 (CuZnSOD-1), que converte rapidamente superóxidos em peróxido de hidrogênio, é codificada por um gene localizado no cromossomo 21. A carga gênica extra determinada pela trissomia está diretamente relacionada ao achado de níveis elevados de Cu-Zn-SOD-1, cerca de 50 a 150% em relação aos grupos de controle. Estes níveis são capazes de provocar drástica redução de superóxidos em polimorfonucleares de portadores de trissomia do cromossomo 21, afetando sua capacidade lítica, o que explica parcialmente nestes indivíduos a incidência anormal de infecções por germes que requeiram estritamente superóxidos para sua destruição, como as bactérias catalase-positivas, ou ainda a ocorrência de danos intracelulares, contribuindo para o processo de envelhecimento precoce.

A enzima CuZnSOD-1 tem grande afeição por zinco, sugerindo assim que por estar elevada nos portadores de SD, poderia contribuir para uma redução ainda maior dos níveis séricos deste oligoelemento e para a redução de timulina.

Os genes IFN-AR1, IFN-AR2 e IFN-GT, relacionados a sensibilidade de receptores para interferon- γ (IFN- γ), foram mapeados no cromossomo 21, cuja trissomia pode conferir aos portadores de SD uma sensibilidade muito aumentada àquela citocina, relatada até 5 vezes maior em SD que em controles normais. Como o IFN- γ tem atividade antiviral, esta hipersensibilidade pode ter um efeito protetor. Por outro lado, o IFN- γ inibe a proliferação de linfócitos T, diminuindo assim sua capacidade de gerar respostas citotóxicas.

A interleucina-2 (IL-2), também importante na proliferação de linfócitos T, tem sua produção reduzida nos portadores de SD, colaborando também para a menor resposta citotóxica.

As células tímicas dos portadores de SD expressam 2 a 4 vezes mais mRNA-IFN e mRNA-TNF, verificando-se nestes indivíduos níveis elevados de IFN- γ e TNF- α quando comparados a controles normais. Como estas citocinas são indutoras da produção de ICAM-1 (CD-54), níveis aumentados destas moléculas de adesão são encontrados nos portadores de SD.

No Cr21 localiza-se também o gene codificador para o ligante natural do ICAM-1, que é o fragmento β (CD-18) da molécula de adesão LFA-1 (*Leucocyte function-associated antigen -1*) que encontra-se em níveis elevados nos indivíduos trissômicos, devido a maior carga gênica.

É bem estabelecido que a interação entre timócitos e estroma tímico necessária para a maturação destas células se dá pela ligação das moléculas de adesão LFA-1/ICAM-1. Como estes se encontram em níveis elevados nos portadores de SD, poderão haver interações inapropriadas que resultarão em deleção aumentada de timócitos e conseqüentemente migração de linfócitos imaturos para a periferia.

IMUNIDADE CELULAR

As alterações no processo de maturação decorrentes da maior expressão de moléculas de adesão, explicam o menor número de linfócitos maduros T $\alpha\beta$ (LT- $\alpha\beta$) e a elevação dos linfócitos imaturos T $\gamma\delta$ (LT- $\gamma\delta$) encontrados no timo, na circulação periférica e no baço destes indivíduos. A inversão entre os níveis de linfócitos maduros TCR $\alpha\beta$ e imaturos TCR $\gamma\delta$ conduz a uma incapacidade ou ineficácia em montar uma resposta inflamatória além de interferir com o processo de apresentação de antígenos por linfócitos T aos linfócitos B (ver capítulo Embriologia - Biologia do Desenvolvimento”).

Os linfócitos T $\gamma\delta$ (LT $\gamma\delta$), que formam a maior sub-população de linfócitos na SD secretam níveis normais de IFN- γ que tem efeito antiproliferativo. Por outro lado, secretam baixos níveis de IL-2, citocina que estimula a proliferação celular. Assim, a proliferação é duplamente prejudicada pela imaturidade dos linfócitos.

O número de células NK, citotóxicas naturais, importantes na vigilância imunológica por eliminarem vírus e células neoplásicas, é elevado, porém às custas de linfócitos de baixa capacidade citolítica. Este aumento do número de

células NK é importante a ponto de promover uma inversão na relação CD-4+/CD-8+.

Os neutrófilos que participam da defesa contra bactérias e fungos, e os mononócitos contra protozoários e fungos, migram para o local da infecção (quimiotaxia), englobam os micro-organismos (fagocitose) e destroem-nos com superóxidos (oxidação). Encontrados em número normal, os neutrófilos e monócitos tem suas funções de quimiotaxia e fagocitose deficientes, por mecanismos ainda não esclarecidos, embora alguns pesquisadores tenham demonstrado certa recuperação destas funções com a suplementação de zinco. A oxidação é precária, devido à maior expressão de CuZnSOD-1, convertendo maciçamente superóxidos em peróxido de hidrogênio.

O número absoluto de eosinófilos também está diminuído e pode se relacionar com a menor incidência de asma e com níveis baixos de IgE em pessoas SD. Isto refletirá a maior sensibilidade das células do portador de SD ao IFN- γ , uma vez que esta citocina é antagonista da IL-4, indutora da produção e manutenção dos níveis de IgE e diferenciação de eosinófilos.

As múltiplas alterações no compartimento celular do sistema imune na SD estão presentes de maneira inconstante e apresentam significado clínico incerto. Exceto os distúrbios das células NK, todos os demais achados podem estar presentes desde a vida fetal.

IMUNIDADE HUMORAL

É provável que as alterações quantitativas e qualitativas encontradas nas imunoglobulinas devam-se a defeitos nos mecanismos de controle homeostático dos linfócitos T, em seu processo de apresentação antigênica às células B envolvendo sua proliferação e diferenciação, do que por defeitos intrínsecos de células B. Parte deste e de outros problemas imunológicos da SD é causada pela maturação inadequada de timócitos que dá origem a uma maior população de linfócitos T imaturos, LT- $\gamma\delta$ que de linfócitos T maduros, LT $\alpha\beta$.

As alterações encontradas nas imunoglobulinas provavelmente não se relacionam diretamente à trissomia do cromossomo 21, visto não se conhecer nenhum gene relacionado à produção de anticorpos que se localize no cromossomo 21. Um possível mecanismo é a deficiência de selênio, cuja reposição provocou aumento significativo de IgG2 e IgG4.

Verificou-se que a resposta imunológica antígeno/anticorpo às vacinas antipneumocócica, antitetânica, anti HBV e contra salmonelas produziu níveis menores e menos duradouros de anticorpos em portadores de SD do que em grupos de indivíduos normais, sugerindo que as revacinações devam acontecer mais frequentemente nos portadores da SD.

Os níveis de IgG são normais até aproximadamente 5 anos de idade, quando então começam a se elevar, provavelmente por estimulação policlonal devida a infecções de repetição. Observa-se então uma elevação das subclasses IgG1 e IgG3 e uma diminuição de IgG2 e IgG4. A IgG2 é primariamente direcionada contra antígenos polissacarídes de bactérias encapsuladas como *H. influenzae* ou *S. pneumoniae*. Estudos mostram que a resposta antígeno/anticorpo às vacinas contendo lipopolissacarídes do pneumococo está diminuída. A IgG4,

cujos níveis normais são muito baixos concentra-se preferencialmente em mucosas. Na síndrome de Down seus níveis são ainda mais reduzidos, favorecendo um aumento na frequência de infecções em especial do aparelho respiratório.

Há uma aumento da prevalência de deficiência de IgG4 em crianças portadoras de síndrome de Down que apresentam infecções de repetição (pneumonia, otite, sinusite), indicando que este grupo poderia ser beneficiado com o uso de imunoglobulina intravenosa.

Os níveis séricos de IgA são normais até a idade de 5 anos quando então começam a se elevar. Já a IgM, normal até a adolescência, acha-se consideravelmente reduzida no adulto. Os níveis de IgE são geralmente mais baixos, podendo ser a explicação para a menor incidência de doenças atópicas na SD.

Contudo, os dados de literatura são conflitantes, havendo estudos que mostram grupos de portadores de SD com níveis séricos de imunoglobulinas dentro de limite normais.

Alguns estudos relacionam a SD com maior incidência de Doença Celíaca. Embora sejam demonstrados títulos elevados de IgA e IgG contra caseína, β -lactoglobulina, gliadina e glúten, estes achados permanecem controversos. Em um grupo de pacientes com imunoglobulinas elevadas contra os citados alimentos, o anticorpo anti-endomíseo estava elevado em apenas um paciente. Todas as crianças eram assintomáticas, sendo que as biópsias intestinais de todo o grupo foram normais, até mesmo no paciente que tinha o anticorpo anti-endomíseo elevado. Este estudo confronta-se com diversos relatos de maior incidência de Doença Celíaca nas pessoas com SD.

ABORDAGENS TERAPÊUTICAS

Os distúrbios do sistema imune na SD são múltiplos, conforme visto nos parágrafos anteriores, e a contribuição de cada um deles para um estado de imunodeficiência permanece obscura, até mesmo porque a maioria dos indivíduos síndrômicos não exibe manifestações de doença imunológica.

A adoção de medidas modernas de cuidados gerais, a maior vigilância médica, as vacinações apropriadas e o desenvolvimento de novos antibióticos e quimioterápicos tem contribuído para o declínio das infecções como causa de mortalidade.

O esquema de imunizações na SD deve incluir vacina anti-*Haemophyllus influenzae B*, Varicela, anti-pneumocócica, anti-Hepatite B, anti-Hepatite A, anti-Rov (Rotavírus) e antigripal, além da vacinação elementar.

Alguns estudos mostram que os distúrbios imunológicos da SD poderiam conduzir a uma anticorpopogenese deficiente em resposta às vacinações. Tal fato sugere que deve haver revacinações mais freqüentes, porém ainda necessitam-se melhores observações.

Em instituições para portadores de síndrome de Down, a adoção de medidas de higienização ambiental e do instrumental lúdico-pedagógico após a utilização pelos alunos e a lavagem das mãos de monitores, instrutores e professores foi capaz de reduzir o número de infecções em 38%, o número de consultas médicas em 34% e o absenteísmo escolar em 47%.

O reconhecimento de que o zinco é um cofator essencial para diversas etapas de amadurecimento para várias funções celulares e também para a função tímica, levou ao desenvolvimento de estudos sobre suas possibilidades terapêuticas, sendo usado o sulfato de zinco, 1mg de zinco elementar/kg/dia, por quatro meses.

Da mesma forma, o selênio parece ter implicações na restauração dos níveis adequados de imunoglobulinas, quando usado na dose de 10µg/kg/dia, por 6 meses.

Em casos específicos de infecções severas ou de repetição, pode-se recorrer ao uso de imunoglobulina intravenosa, embora a literatura não apoie seu uso contínuo como profilático.

As degenerações estruturais e hormonais tímicas e as alterações na maturação de linfócitos, podem se beneficiar com reposição de fatores tímicos. A utilização de timoestimulina (*TP-1 Serono*[®], *Leucogem*[®]) em crianças com infecções respiratórias recorrentes foi benéfica, reduzindo a frequência e a morbidade dos acometimentos. Observou-se também boa resposta terapêutica ao uso de moduladores derivados de antígenos bacterianos específicos (*Bioestim*[®], *Broncho-vaxon*[®]) em crianças com SD que apresentavam infecções respiratórias recorrentes e disfunções de polimorfonucleares. No grupo estudado, houve redução do número e da morbidade das infecções, com boa tolerância aos medicamentos. Uma possível explicação é a estimulação da produção de interleucina-12 (IL-12), a qual induziria maior resposta inflamatória por linfócitos T auxiliares-1.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ÅHMAN L, Bäck E, Bensch K, Olcén P (1993) Scand J Infect Dis 25:16-23;
2. ANNERÉN G, Gustavson K-H; Sara V (1990) Am J Med Genet Suppl 7:59-62;
3. ANNERÉN G Magnusson CGM, Lilja G, Nordvall SL (1992) Arch Dis Child 67:628-631;
4. AVANZINI MA, Monafo V, Amici M, Maccario R, Burgio GR (1990) Am J Med Genet Suppl 7:231-233;
5. BAETMAN MA, Mattei MG, Baret A, Mattei JF (1984) Acta Paediatr Scand 73:341-344;
6. BJORKSTEN B, Back O, Gustavson H, Hallman G, Hagglof B, Tarnvick A, 1980, Acta Paediatr Scand 69:183-187;
7. BURGIO GR, Ugazio AG (1978) Eur J Immunol 127:293-294;
8. BURGIO GR, Ugazio AG, Nespoli L, Maccario R, (1983) Down syndrome: A model of immunodeficiency. In: Primary immunodeficiency diseases, Birth Defects Original Article Series, vol 19 (eds) R.J. Wedgwood, F.S. Rosen & N.W. Paul) pp. 325-327. March of Dimes Birth Defects Foundation, Allan R. Liss, Inc, New York, NY;
9. BURGIO GR, Ugazio AG, Nespoli L, Marcioni AF, Pasquali F (1975) Eur J Immunol 5:600-603 Nespoli L, Burgio GR, Ugazio AG, Maccario R (1993) J Intellect Disabil Res 37:543-551;
10. CASTELLS S, Torrado C, Bastian W (1992) J Intellect Disabil Res 36:29-43
11. COSSARIZZA A, Montai D, Montagnani G, Ortolani C, Masi M, Zannotti M, Franceschi C (1990) Am J Med Genet Suppl 7:213-218;
12. CUADRADO E, Barrena MJ (1996) Clin Immunol Immunopathol 78;3:209-214;

13. CUTTLER AT, Benezra-Obeiter R, Brink SJ (1986) *Am J Dis Child* 140:479-483;
14. DARDENNE M, Savino W (1994) *Immunology Today* 15;11:518-523;
15. DIAS JA, Walker-Smith J, (1990) *J Pediatr Gastroenterol Nutr*10:41-43;
16. EPSTEIN LB, Epstein CJ (1980) *Cellular Immunology* 51:303-318;
17. EPSTEIN CJ, Weil J, Epstein LB, (1986) Abnormalities in the interferon response and immune system in Down syndrome: Studies in human trisomy 21 and mouse trisomy 16. In E. E. McCoy and C.J. Epstein (eds): "Oncology and Immunology of Down Syndrome" New York: Allan R. Liss, pp,191-208;
18. FABIA J, Drolleter M (1970) *Pediatrics* 45:00;
19. FORNI GL, Acutis MS, Strigini P (1990) *J Pediatr* 116:487;
20. GEREZ L, Madar L, Arad G, Sharav T, Reshef A, Ketzinel M, Sayar D, Zilverberg C, Kempfer R (1991) *Clin Immunol Immunopathol* 58:251-266;
21. HASSALD TJ, Jacobs P (1984) *Annals Human Genetics* 18 69-71;
22. HOOK EB (1992) p351 in Brock DH, Rodeck CK, Ferguson-Smith MA (eds) *Prenatal Diagnosis Screening* (eds) Churchill Livingstone, Edinburgh;
23. KANAVIN O, Scott H, Fausa O, Ek J, Gaarder PI, Brandtzaeg P (1988) *Acta Med Scand* 244:473-477;
24. KAROTHENS (1994) in *Principles and Practice of Medical Genetics - Emery and Rimoin* (eds) Churchill Livingstone, New York;
25. KRILOV LR, et al.(1996) *Am J Infect Control* Jun ;24(3):167-73;
26. LARS Ahman.Erick Back, Karin Bensch, Per Olcen, 1993, *Scand J Infect Dis* 25:16-23;
27. LEVIN S (1987) *Prog Clin Biol Res*, Jan 1; 246:143-162;
28. LICASTRO F, Chiricolo M, Mocchegiani E, Fabris N, Zannotti M, Beltrandi E, Mancini R, Parente R, Arena G, Masi M (1994) *J Intellect Disabil Res* 38:149-162;
29. LICASTRO F, Melotti C, Parente R, Davis LJ, Chiricolo M, Zannotti M, Barboni F (1990) *Am J Med Genet Suppl* 7:242-246;
30. LICASTRO F, Mocchegiani E, Zannotti M, Masi G, Fabris N (1992) *Intern J Neuroscience* 65:259-268;
31. LICASTRO F, Morini M, Davis LJ (1994) *Ann N Y Acad Sci* 717:299-306;
32. LOCKITCH G, Ferguson A (1990) *J Pediatr* 116:487;
33. LOCKITCH G, Singh VK, Putterman MI, Godolphin WJ, Sheps S, Tingle AJ, Wong F, Quigley G (1987) *Pediatr Res* 22:536-540;
34. LOH RKS, Harth SC, Thong YH, Ferrante A (1990) *Pediatr Infect Dis J* 9;8:547-551;
35. MACARIO R, Ugazio AG, Nespoli L, Montagna D, Porta F, Bonnetti F, Burgio GR, 1984, *Clin Exp Immunol* 57:222-226;
36. MADDEN DL, Mathew EB; Dietzman DE (1976) *Am J Ment Defic* 80:401-406;
37. MAROUN LE, (1996)*J Theor Biol* 181;1:41-45;
38. MIKELSEN M (1981) in "Trisomy 21" Berlin-Heidelberg: Springer Verlag pp 211-226;
39. MIKELSEN M, Poulsen H, Nielsen KG (1990) *Am J Med Genet Suppl* 7:75-78
40. MILLER RW (1970) *Annals of the New York Academy of Sciences* 171:637-644;
41. MINC-GOLOMB D, Knobler H, Groner Y (1991) *EMBO* 10:2119-2124;
42. MOCHEGANI E, Fabris N (1995) *Intern J Immunopharmac* 17;9:745-749;
43. MOCHEGANI E, Santarelli L, Muzzioli M, Fabris N (1995) *Intern J Immunopharmac* 17;9:703-718;
44. MURPHY M, Epstein LB (1990) *Clin Immunol Immunopathol* 66:453-467
45. MURPHY M, Epstein LB (1990) *Prog Clin Biol Res* 360:117-130;
46. MURPHY M, Epstein LB (1992) *Clin Immunol Immunopathol* 62;2:245-251;
47. MURPHY M, Hyun W, Hunte B, Levine AD, Epstein LB (1992) *Pediatr Res* 32;3:269-276;
48. MURPHY M, Insoft RM, Pike-Nobile L, Epstein LB (1995) *Progr Clin Biol Res* 393:147-167;

49. MUSIANI P, Valiutti S, Castellino F, Larroca L, Maggiano N, Piantelli M (1990) *Am J Med Genet Suppl* 7:219-224;
50. NESPOLI L, Burgio GR, Ugazio AG, Macario R (1993) *J Intellect Disabil Res* 37:543-551;
51. NOVO E, Garcia MI, Lavergne J (1993) *Am J Med Genet* 48:384-391;
52. NURMI T, Leinonen M, Häivä VM, Tiilikainen A, Kouvalainen K (1982) *Clin Exp Immunol* 48:485-490;
53. OSTER J, Mikelsen M, Nielsen A (1964) *Proc Int Copenhagen Congr Sci Study Ment Retard* 1:410;
54. OSTER J, Mikelsen M, Nielsen A (1975) *Acta Paediatr Scand* 64:322-326
55. PATARROYO M, Makgoba MW (1989) *Lancet* 11:1139-1141;
56. PHILLIP R, Berger AC, Mc Manus NH, Warner NH, Peacock MA, Epstein LB, (1986) *J Immunol* 136:1661-1667;
57. RABINOWE SL, Rubin IL, George KL, (1989) *J Autoimmun* 2:25-30;
58. REICHELTL KL, Lindback T, Scott H (1994) *Acta Paed Jpn.* 36:489-492;
59. Renner F, Andrie M, Horak W (1985) *Hepatogastroenterology* 32:175-177;
60. SANDBERG ET, Kline MW, Shearer WT (1996) in *Immunologic Disorders in Infants and Children* –Stiehm R (eds)WB Saunders, 1996;
61. (Martinez RMA, Costa-Carvalho BT, Daher S, Arslanian EM, Solé D, Carneiro-Sampaio MMS, Naspitz CK, Leiva LE, Sorensen RU (1998) *J Allergy Clin Immunol*);
62. SUSTROVA M, (1997) Changed Immune System Function in Persosns with Down Syndrome, in *Annals of the II Brazilian Meeting in Down Syndrome* (eds) Federação Brasileira das Associações de Síndrome de Down – Brasília, DF – Brazil;
63. THILAGANATHAN B, Tsakonas D, Nicolaides K (1993) *Br J Obstet Gynecol* 100:60-62;
64. TORRE D, Brogginini M, Zerolli C, Agrifoglio L, Botta V, Casalone R, Ferrario G (1995) *Infection* 23;1:66-67;
65. TRINCADO MVR, Toledano FL Villalobos VSA (1992) *An Esp Pediatr* 37;5:391-393;
66. UGAZIO AG, Jayakar S, Marcioni AF, Duse M, Monafó V, Pasquali F, Burgio GB (1977) *Eur J Pediatr* 126:705-708;
67. UGAZIO AG, Maccario R, Notarangelo LD, Burgio GR, (1990) *Am J Med Genet Suppl* 7:204-212;
68. WAGNER DK, Blease RM, Hagengruber C et al (1990) *Blood* 76:2046-2061
69. WRIGHT JJ, Wagner DK, Blease RM, Hagengruber C et al (1990) *Blood* 76:2046-2061;
70. ZIPURSKI A, Poon A, Doyle J (1992) *Pediatr Hematol Oncol* 9:139-149.