

## **Resumo**

John Langdon Down publicou uma acurada descrição de um paciente com Síndrome de Down (SD) em 1866. Em 1959, Jerome Lejeune caracterizou a Síndrome como uma anomalia cromossômica, ao observar um total de 47 cromossomos nas células de indivíduos afetados. Posteriormente, foi observado que uma trissomia parcial ou total do cromossoma 21 resultaria nas características associadas a esta Síndrome. A Síndrome de Down é a anormalidade cromossômica mais freqüente em nosso meio, ocorrendo em um a cada oitocentos nascimentos. O diagnóstico da SD é consolidado a partir de diagnóstico pré-natal ou clinicamente, pelo fenótipo do recém-nascido. O diagnóstico precoce na SD é crucial, face às várias malformações congênitas e complicações tardias associadas à Síndrome. Suporte terapêutico e integração social são pontos-chave no manejo de pacientes com SD, pois eles merecem a oportunidade de alcançar seu potencial máximo em todos os aspectos de uma vida em comunidade.

## **Palavras-chave**

Síndrome de Down, cromossomo 21, trissomia do 21.

**Abstract**

John Langdon Down published an accurate description of a person with Down syndrome (DS) in 1866. In 1959, Jerome Lejeune identified Down syndrome as a chromosomal anomaly, observing 47 chromosomes in the cells of affected individuals. It was later determined that a partial or complete 21st chromosome trisomy results in the characteristics associated with this syndrome. DS is the most frequently occurring chromosomal abnormality (once in approximately every 800 live births). The diagnosis of Down syndrome is consolidated either by prenatal diagnosis or clinically by the newborn's phenotype. An early diagnosis is crucial in DS face the various accompanying congenital malformations and later complications associated with the syndrome. Providing full therapeutic support and social integration is a key point in the management of patients with DS, because they deserve the opportunity to achieve their full potential in all aspects of community life.

**Key words**

Down syndrome, chromosome 21, 21 trisomy.

## **Introdução**

Esculturas dos Olmec que viveram no México entre 1500 AC e 300 DC são as primeiras evidências do conhecimento da Síndrome de Down. Após este período é difícil encontrar nas artes algo que sugira o seu conhecimento, até o século XX. Existem controvérsias se algumas pinturas entre os séculos XIV e XVI representam pessoas com Síndrome de Down. Com o conhecimento que temos hoje da sua frequência e de seu fenótipo – cabelo liso e fino, olhos com linha ascendente e dobras de pele nos cantos internos, nariz pequeno e levemente achatado, rosto redondo, orelhas pequenas e de baixa implantação baixa estatura, pescoço curto e grosso, flacidez muscular, mãos pequenas com dedos curtos, prega palmar única - é difícil acreditar que ela só tenha sido identificada em 1866. É provável que a ausência destas evidências se deva às altas taxas de mortalidade infantil da época<sup>(1)</sup>.

Coube a John Langdon Down a primeira descrição clínica da Síndrome em

1866. Influenciado pelo racismo, denominou mongolóides aqueles indivíduos com o grupo de características observadas, nome nunca utilizado na Rússia, território de origem da raça mongol. Lá eles eram chamados de "Down's".<sup>(1)</sup>

Em face da discordância quanto ao termo, considerado como ofensivo tanto por pesquisadores orientais como por pais de pacientes no ocidente, bem como pela delegação da Mongólia junto à Organização Mundial de Saúde, a denominação mongolismo foi excluída da Revista Lancet em 1964, das publicações da OMS em 1965 e do Index Medicus em 1975. Hoje este termo é considerado arcaico.

Após a descrição de Down começou uma grande controvérsia sobre a etiologia da Síndrome. Ela foi atribuída inicialmente a causas infecciosas como tuberculose e sífilis; os pacientes chegaram a ser considerados "crianças inacabadas". Posteriormente foi atribuída a doenças da tireóide.

A não disjunção cromossômica foi sugerida inicialmente por Waardenburg em 1932. Em 1959, Lejeune e colaboradores demonstraram que se tratava de uma anormalidade cromossômica, identificando a presença do cromossomo extra nos afetados<sup>(3)</sup>. Em 1960, foram descritos os primeiros casos de translocação por Polani e colaboradores e em 1961, o primeiro caso de mosaicismo. Hoje se sabe que a trissomia da parte distal do braço longo do cromossomo 21 (banda q22) é a responsável pela Síndrome.<sup>(1)</sup>

## **Epidemiologia**

A Síndrome de Down, ou trissomia do 21, é o mais comum dos distúrbios cromossômicos entre os nativos e uma causa importante de comprometimento intelectual <sup>(1,2,3)</sup>. Nos EUA, a incidência em neonatos é de cerca de 1 em 800. No Brasil, a cada ano, nascem aproximadamente oito mil crianças com a Síndrome <sup>(3)</sup>.

A idade materna tem uma forte influência na incidência de SD. Ela ocorre uma vez em cada 1550 nativos em mulheres com menos de 20 anos de idade, em contraste com 1 em 25 nascimentos de mães com mais de quarenta e cinco anos de idade. A correlação com a idade materna sugere que, na maioria dos casos, a não disjunção meiótica do cromossomo 21 ocorre no ovócito <sup>(4)</sup>.

Em 95% dos casos, há envolvimento da trissomia total do cromossomo 21, em 4% o material cromossômico extra é derivado da presença de uma translocação robertsoniana do braço longo do cromossomo 21 para outro cromossomo acrocêntrico, por exemplo, o 22 ou o 14. Tais casos são

freqüentemente familiares. Aproximadamente 1% dos pacientes com SD são mosaicos, geralmente tendo uma mistura de células com 46 e 47 cromossomos<sup>(1,2,4,5)</sup>. Em casos de translocação ou mosaicismo, a idade materna não tem importância.

Um recente estudo populacional feito nos EUA <sup>(7)</sup> demonstrou que a mortalidade entre os afetados é significativamente menor em negros e outras raças, em detrimento da raça branca. As causas mais freqüentes de óbito foram principalmente doenças cardíacas congênitas, seguidas de pneumonias, outras infecções e leucemia <sup>(6,7)</sup>.

Apesar de todos os problemas causados pela síndrome, a melhoria dos cuidados médicos tem aumentado a longevidade dos pacientes. Atualmente, mais de 80% sobrevivem até os 30 anos <sup>(4)</sup> e um em cada sete atinge os 68 anos de idade<sup>(2)</sup>.

## **Etiologia da Síndrome de Down**

A Síndrome de Down é uma doença genética atribuída a presença de três cópias do cromossomo 21 (figura 1).

Podemos verificar algumas diferentes formas para a ocorrência dessa anormalidade genética:

- Trissomia Livre do cromossomo 21
- Translocações
- Mosaicismo
- Trissomia Parcial do cromossomo 21

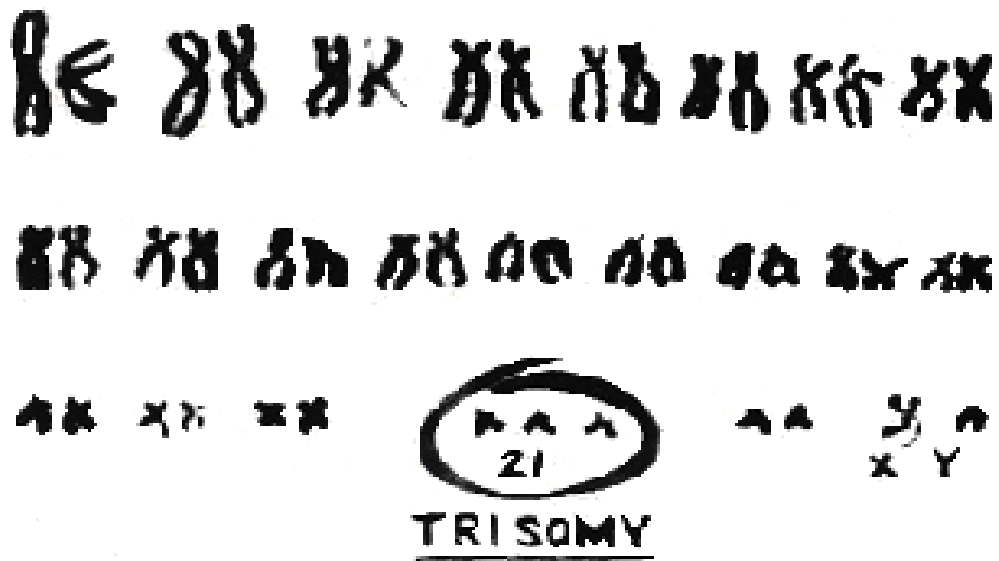


Figura 1

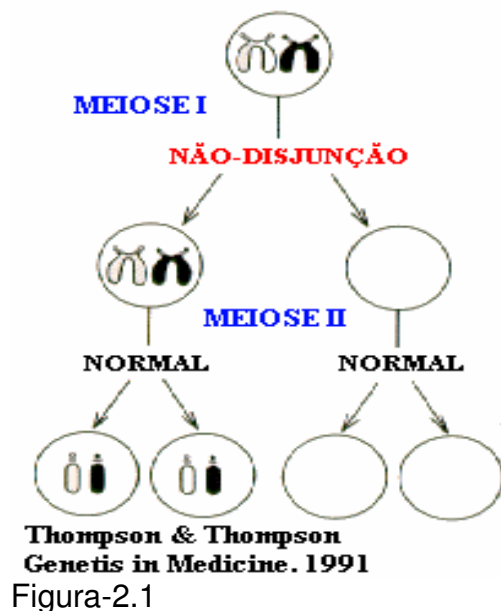
### Trissomia Livre do Cromossomo 21

O mecanismo mais comum de formação da trissomia do 21, constituindo cerca de 95% dos casos, é a não-disjunção meiótica. Se a não-disjunção ocorre durante a meiose I, o gameta com 24 cromossomos conterá membros de ambos, pai e mãe (Figura 2.1). Se o erro ocorrer durante a meiose II, o gameta com o cromossomo extra conterá cópias ou só do pai ou só da mãe (Figura 2.2) <sup>(2)</sup>.

O cromossomo extra deriva entre 80 a 93% dos casos da mãe e é em 77,5% devido a uma segregação anormal dos cromossomos durante a meiose I, sendo associado a uma idade materna média de 31,2 anos. Os outros 22,5% ocorrem devido a não-disjunção durante a meiose II e estão associados a idade materna de 32,5 anos. Enquanto que dos 7 a 20% de origem paterna, 38% ocorrem durante a meiose I e 62% durante a meiose II. Em mais ou menos 5,5% dos casos de trissomia livre, o cromossomo 21 extra parece resultar de um erro na mitose. Nessas



famílias a idade materna média encontrada foi de 28 anos <sup>(8)</sup>. Dessa forma, tanto o gameta feminino quanto o masculino têm 23 cromossomos, e geraram um zigoto com 46 cromossomos. Contudo, como resultado de uma primeira divisão celular defeituosa (uma não-disjunção), são geradas duas células, uma com 45 cromossomos (apenas um cromossomo 21) e outra com 47 cromossomos (três cromossomos 21). A célula com 45 cromossomos não sobrevive e a com 47 cromossomos segue dividindo e resulta em um indivíduo com genótipo 47 XX ou XY, +21 <sup>(2)</sup>. Percebe-se então, que não há preferência de qual cromossomo 21 será duplicado em erros mitóticos, podendo ser herdado de qualquer um dos genitores (figura 2.3) <sup>(8)</sup>.



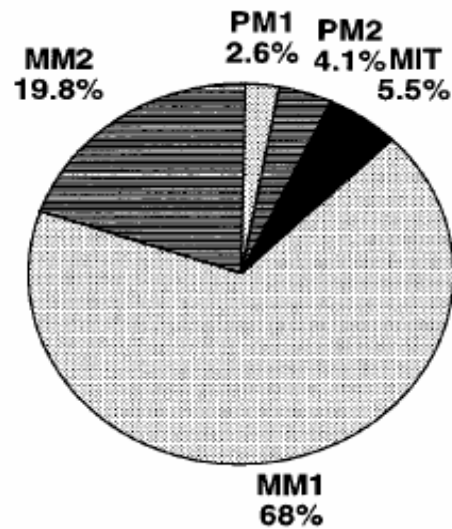


Figura 2.3 -MM1: meiose I materna; MM2: meiose II materna;  
PM1: meiose I paterna; PM2: meiose II paterna; MIT: mitose.

### Idade Materna Avançada

Nos últimos anos, a origem parental do cromossomo extra em crianças com trissomia do 21 veio sendo investigada através de métodos citogenéticos para identificar variações morfológicas nos cromossomos 21<sup>(9)</sup>. A idade materna avançada (acima de 30 anos) é um fator de risco para a trissomia do 21, contudo a razão para a existência dessa anormalidade cromossômica é ainda pouco compreendida<sup>(2)</sup>.

A alta porcentagem de casos de trissomia do 21 onde o gameta anormal é originado durante a meiose I, sugere que a causa fundamental tem alguma relação com a meiose I e o aumento da idade materna. Uma possibilidade óbvia é o modelo do “*old egg*”: sugere que um ovócito envelhecido tem chances aumentadas de sofrer a não-disjunção. Um notável aspecto deste modelo (e uma das grandes

complicações na investigação) é que a etiologia do evento que leva à SD em uma criança hoje, se iniciou há 35 ou 40 anos, quando a mãe da criança era um feto e seus ovócitos primários estavam na prófase da primeira divisão meiótica <sup>(2)</sup>. Uma explicação seria a ocorrência de um erro no **ponto de checagem do fuso meiótico**, produzindo uma segregação desigual dos cromossomos. Há evidências de estudos que mostraram que a inativação no ponto de checagem, por exemplo por uma mutação na MAD2, leva a um grande aumento na taxa de segregação desigual durante a meiose I, mas parece não aumentar significativamente a taxa de erro para a meiose II. Provavelmente, o fato de a ausência do ponto de checagem do fuso íntegro comprometer a meiose I diferentemente da meiose II é que na **meiose II**, as cromátides irmãs estão conectadas diretamente umas as outras pelos seus centrômeros, e na **meiose I**, devido aos locais de recombinação, o par de homólogos é mantido unido pelos quiasmas ao longo dos seus braços, em locais específicos, criando uma ligação mais **flexível** entre os cinetócoros dos dois homólogos, isso pode aumentar a incidência de eventos onde ambos os pares de cromátides se liguem a microtúbulos provenientes do mesmo polo do fuso, e no caso da SD, caracterizando a não-disjunção durante a meiose I como provável causa para a doença.

Uma hipótese encontrada é que alguns ovócitos sofrem depleção com a passagem do tempo, e devido ao número reduzido de ovócitos em mulheres mais velhas, é provável que um desses ovócitos de estado regular (mais propício a exibir não-disjunção cromossômica) seja o ovócito liberado pelo ovário. O desafio ainda permanece em determinar exatamente como uma redução do número de ovócitos

poderia levar ao recrutamento do ovócito que sofreu uma não-disjunção e está apto a suportar o processo de divisão celular <sup>(10)</sup>.

Um estudo sugere que a fisiologia ovariana é uma das causas da anormalidade. Foram estudadas mulheres com filhos com SD, que tinham tido seus ovários removidos total ou parcialmente ou que não tinham um dos ovários por problemas genéticos, sendo designadas por mulheres que tinham um complemento ovariano reduzido. Foi constatado que todas essas crianças tinham trissomia por não-disjunção na meiose I materna, e também foi percebido que essas mães tinham várias mudanças vistas em mulheres com idade avançada, como por exemplo, nível sangüíneo elevados de FSH e baixo de estrogênio, e ciclos menstruais curtos. Foi então sugerido que a qualidade da fisiologia do ovário pode ser uma das causas para a não-disjunção <sup>(11)</sup>.

Já outro estudo, sugere que o metabolismo anormal do folato e o polimorfismo do gene que codifica a MTHFR (metilenotetrahidrofolato redutase) podem ser um fator de risco para a SD. Foi encontrado o gene MTHFR mais prevalente entre as mães com filhos com SD do que nas mães com filhos normais. O ácido fólico é essencial para a síntese “de novo” de nucleotídeos precursores da síntese normal de DNA e é também essencial para reações celulares normais de metilação. Dessa forma, há evidências que sugerem a possibilidade de interações entre gene-nutrientes associados com um metabolismo anormal de folato e hipometilação do DNA podendo aumentar o risco de não-disjunção cromossômica <sup>(12)</sup>.

## **Translocações**

As translocações ocorrem quando dois cromossomos trocam material genético entre si, necessitando que ocorra pelo menos uma quebra em cada um dos dois cromossomos. Os cromossomos portadores de translocações são chamados de derivados <sup>(13)</sup>.

Na SD pode ocorrer a translocação Robertsoniana e a translocação 21q21q.

### **Translocação Robertsoniana**

Aproximadamente 4% dos casos de SD possuem 46 cromossomo, sendo que um desses possui uma translocação Robertsoniana entre o cromossomo 21q e o braço longo de outro cromossomo acrocêntrico, usualmente o 14 ou o 22. O cariótipo desses pacientes será 46, XX ou 46 XY, rob(14;21), +21 <sup>(2)</sup>. As translocações mais comuns ocorrem entre os cromossomos acrocêntricos (13,14,15,22) e o cromossomo 21, sendo que em quase todos os casos o cromossomo extra é de origem materna. Os portadores de translocação Robertsoniana equilibrada são fenotipicamente normais, mas tem um risco aumentado de terem prole cromossomicamente não equilibrada. Um portador com translocação Robertsoniana equilibrada tem apenas 45 cromossomos, mas tem um cromossomo derivado que substitui os dois cromossomos acrocêntricos ausentes, isto é 45, XX, der(14;21) (q10;q10). É importante perceber que a perda dos braços curtos dos dois cromossomos acrocêntricos geralmente não é letal porque essa parte do cromossomo contém seqüências repetitivas ou genes de rRNA presentes em muitas cópias <sup>(13)</sup>.

Um portador de uma translocação Robertsoniana equilibrada pode produzir seis gametas possíveis, mas apenas três darão um embrião viável (Figura 3). Dos três tipos viáveis, um é normal, um é equilibrado, e um é não equilibrado, contendo tanto o cromossomo derivativo quanto o cromossomo 21 normal <sup>(2)</sup>.

À diferença da trissomia livre do cromossomo 21, a síndrome de Down por translocação não exibe relação com a idade materna, mas o risco de recorrência é maior quando um dos pais, especialmente a mãe, é portadora da translocação, sendo pois, o risco de aproximadamente 10% se herdado da mãe, e 2% se herdado do pai <sup>(13)</sup>. Sendo assim, a cariotipagem dos pais e possivelmente de outros parentes é necessária antes do aconselhamento genético <sup>(2)</sup>.

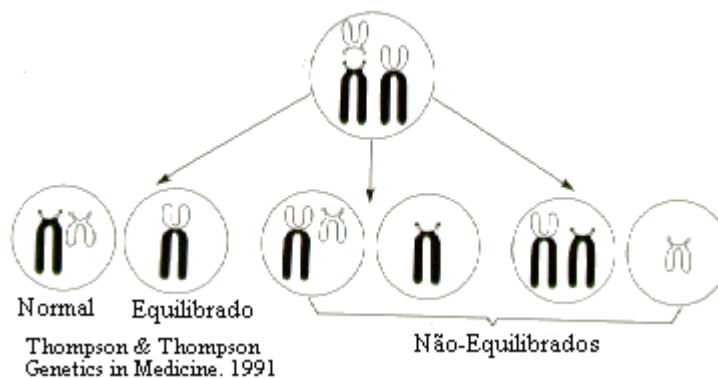


Figura-3

### **Translocação 21q;21q**

Esse cromossomo derivativo é tido como sendo causado por uma falha na divisão do centrômero, produzindo um isocromossomo para o braço longo do cromossomo 21. A prole potencial de um portador 21q;21q é herdar ou o

cromossomo derivativo, levando a trissomia do 21, ou nenhum cromossomo 21 do genitor portador, levando a monossomia do 21, que é embrionariamente letal <sup>(13)</sup> .

Dos pacientes com isocromossomos até hoje estudados, constatou-se que a metade deles eram de origem materna e a outra metade de origem paterna <sup>(8)</sup> .

### **Mosaicismo**

Quando uma pessoa tem uma anormalidade cromossômica, geralmente é em todas as suas células. Entretanto, algumas vezes a anomalia é encontrada apenas em um subgrupo de células, de modo que o indivíduo é um mosaico com 2 ou mais linhagens celulares <sup>(13)</sup> .

Uma pequena porcentagem dos pacientes com SD são mosaico (zigoto 46/47, +21), e esses podem surgir por dois mecanismos:

1. O zigoto inicial conta com três cromossomos 21, o que normalmente resultaria em uma trissomia simples do 21, mas durante o curso das divisões celulares uma ou mais linhagens celulares perdem um dos cromossomos 21 (figura 4.1)<sup>(1)</sup>.
2. O zigoto inicial tem dois cromossomos 21, mas durante o curso das divisões celulares uma célula dissômica sofre não-disjunção durante mitose devido a um retardo anafásico, originando uma linhagem celular trissômica (figura 4.2)<sup>(1)</sup>.

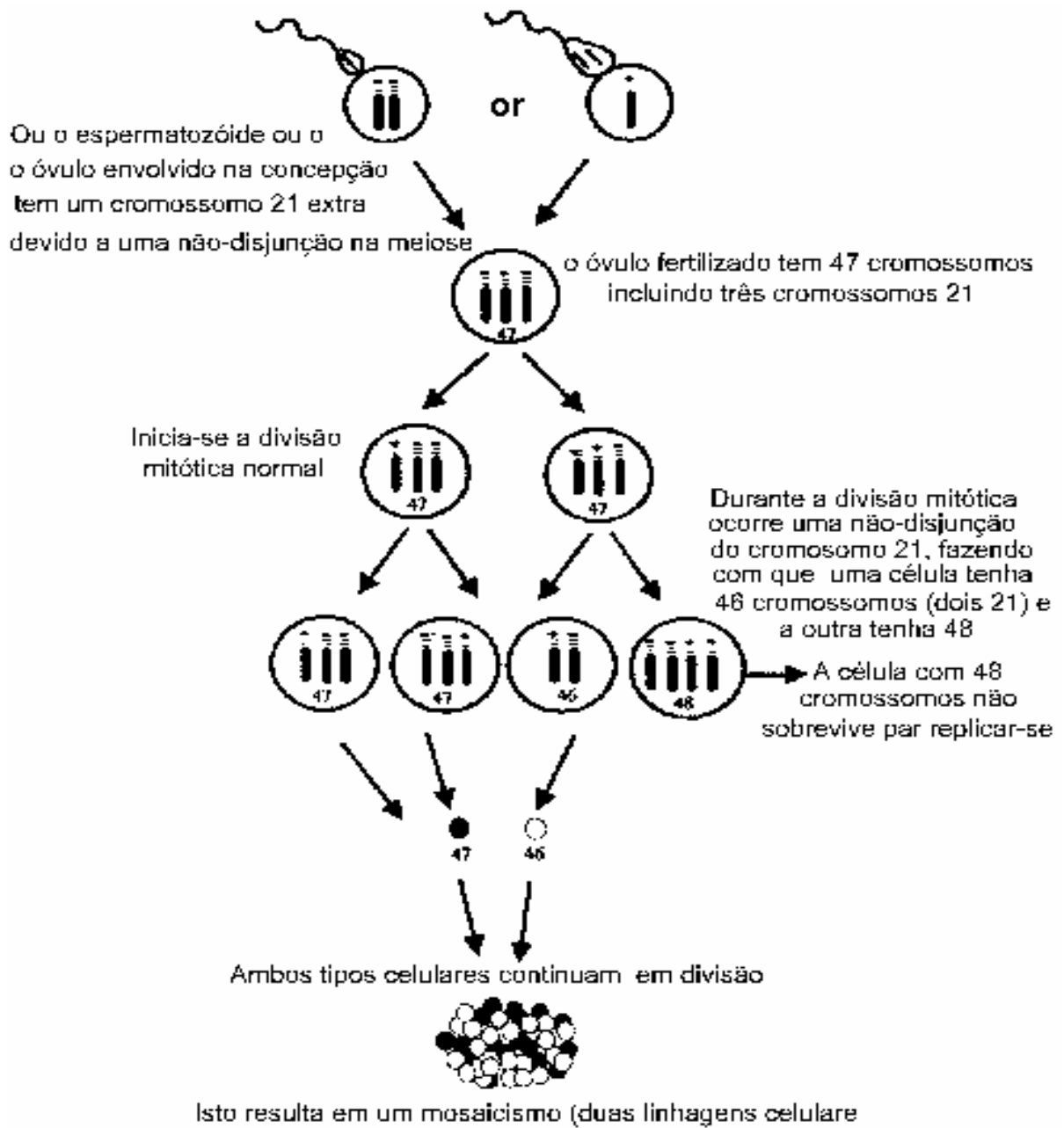


Figura 4.1



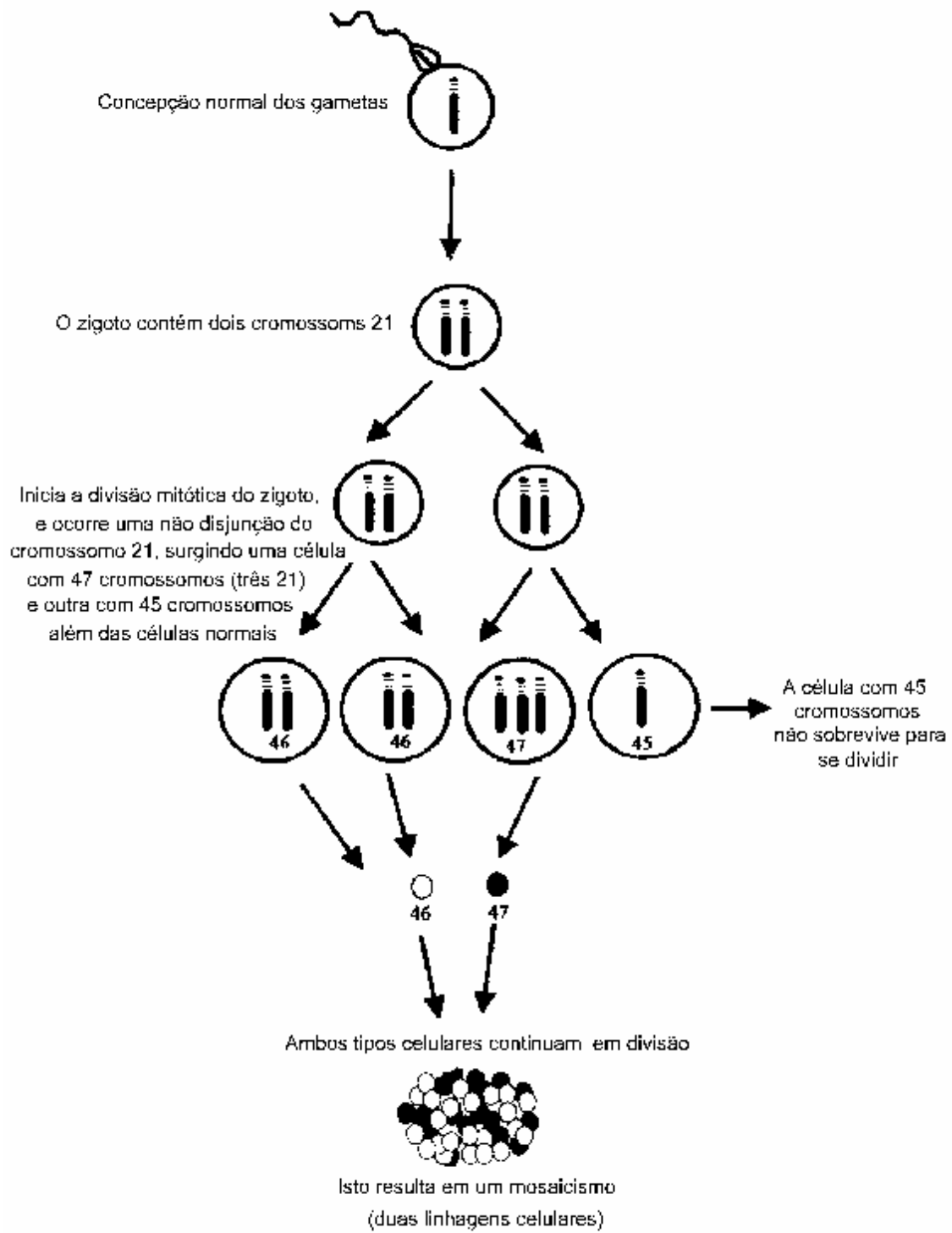


Figura 4.2

### **Trissomia Parcial do 21**

Raramente a SD se manifesta em um paciente que apresenta apenas uma parte do braço longo do cromossomo 21 em triplicata, e um indivíduo com SD sem qualquer anormalidade cromossômica citogeneticamente visível é ainda mais raro <sup>(2)</sup>.

Estes pacientes são de particular interesse porque eles podem mostrar qual região do cromossomo 21 é provável de ser responsável por comportamentos específicos do fenótipo da SD (a zona crítica), e qual a região pode ser triplicada sem causar os aspectos típicos do fenótipo <sup>(2)</sup>.

## **Patogênese**

Os cromossomos são compostos por genes, cujas moléculas de DNA direcionam a produção de um amplo conjunto de materiais de que o corpo precisa. Esse direcionamento do gene é chamado “expressão”. Na trissomia do 21, a presença de um grupo extra de genes leva a expressão aumentada dos genes envolvidos, levando a um aumento na produção de certos produtos. Para a maioria dos genes essa superexpressão tem pouco ou nenhum efeito devido aos mecanismos de regulação dos genes e seus produtos <sup>(1)</sup>.

Após anos de pesquisa, se descobriu que só uma pequena porção do cromossomo 21 precisa ser triplicada para que ocorram os efeitos vistos na SD, esta é chamada de Zona Crítica da Síndrome de Down. O cromossomo 21 é o menor autossomo humano, composto por 225 genes, mas é estimado que somente 20 a 50 genes possam eventualmente estar incluídos na Zona Crítica da SD<sup>(1)</sup>.

Até agora, a questão de o que cada gene faz é muito especulativa, entretanto, existem algumas suspeitas.

Os genes triplicados poderão gerar um aumento na produção de determinadas proteínas:

- ▶ Superóxido Dismutase (SOD-1): em condições normais, essa proteína protege as células dos radicais livres contendo oxigênio. Já a superexpressão pode causar envelhecimento e diminuir a função do sistema imune.

- ▶ Gart- fosforibosilglicina sintetase: está envolvida na síntese de purinas que em concentrações elevadas podem causar retardo mental.

- ▶ Ets-2: é um oncogene, teria um papel na leucemia mielocítica aguda .

- ▶ Beta Proteína Amilóide: é o maior componente das placas neurofibrilárias. Possui um papel importante na patogênese da Doença de Alzheimer.

- ▶ Proteína Alfa-A-cristalina: é componente estrutural do cristalino. Teria importância na formação da catarata, Manchas de Brushfield.

- ▶ COL6A1: a superexpressão pode ser a causa de defeitos cardíacos.

- ▶ CAF1A: a superexpressão pode prejudicar a síntese de DNA.

- ▶ Cistationa Beta Sintetase (CBS): afeta o metabolismo da homocistina. A superexpressão se caracteriza por retardo mental e anormalidades oculares, esqueléticas e vasculares <sup>(14)</sup>.

- ▶ DYRK: a superexpressão pode ser a causa de retardo mental.

- ▶ CRYA1: a superexpressão pode causar cataratas.

▶ IFNAR: o gene para a expressão do interferon, sua expressão aumentada pode interferir no sistema imune assim como em outros sistemas do corpo <sup>(1)</sup>.

O efeito da expressão aumentada dos genes depende da expressividade. Se um alelo causa uma condição e se apresenta em alguns indivíduos e não em outros, temos a expressividade variável, ou seja, os alelos não se manifestam da mesma forma em todas as pessoas que o possuem <sup>(8)</sup>. Então, a forma como a síndrome de Down irá se manifestar depende de como os genes do cromossomo 21 irão interagir com os outros genes e com o meio durante o desenvolvimento do indivíduo <sup>(15)</sup>. Isso tende a explicar porque há uma ampla variação da apresentação da doença em “crianças e em adultos<sup>(8)</sup> .

## **O Sequenciamento do Cromossomo 21**

Devido aos sérios efeitos e a frequência da Síndrome de Down, o cromossomo 21 veio conquistando uma posição proeminente nas pesquisas biomédicas. Assim, um total de 33.546.361 pb de DNA, distribuídos em 4 áreas de genes contíguos, foram seqüenciados com uma acurácia muito grande. A maior destas áreas de genes contíguos possui 25.491.867 pb em sua extensão. Conseguiu-se uma cobertura de 99,7% do braço longo do cromossomo 21. Em adição 281.116 pb do braço curto foram também seqüenciadas. A análise do cromossomo revelou 127 genes conhecidos, 98 genes possíveis, e 59 pseudogenes. A catalogação dos genes do cromossomo 21 poderá abrir novas portas para se decifrar as bases moleculares da síndrome de Down e das aneuploidias em geral (figura 5) <sup>(16)</sup>.

Mapa Fenotípico na Síndrome de Down

O objetivo de um mapa fenotípico é definir molecularmente o cromossomo e encontrar os genes responsáveis por fenótipos particulares. Para isto, tanto a análise molecular quanto o fenótipo devem ser bem definidos. É importante lembrar que os fenótipos podem ser causados por um único gene ou diferentes genes em diversos locais, e também ressaltar que existe uma ligação entre a função dos genes que tem níveis de expressão variados e o fenótipo que irão apresentar (expressividade variável) <sup>(8)</sup>. A compreensão da interação dos genes entre os diversos cromossomos irá, cada vez mais, aumentar a perspectiva do entendimento da base molecular da síndrome de Down <sup>(17)</sup> (Figura 6) <sup>(1)</sup>.

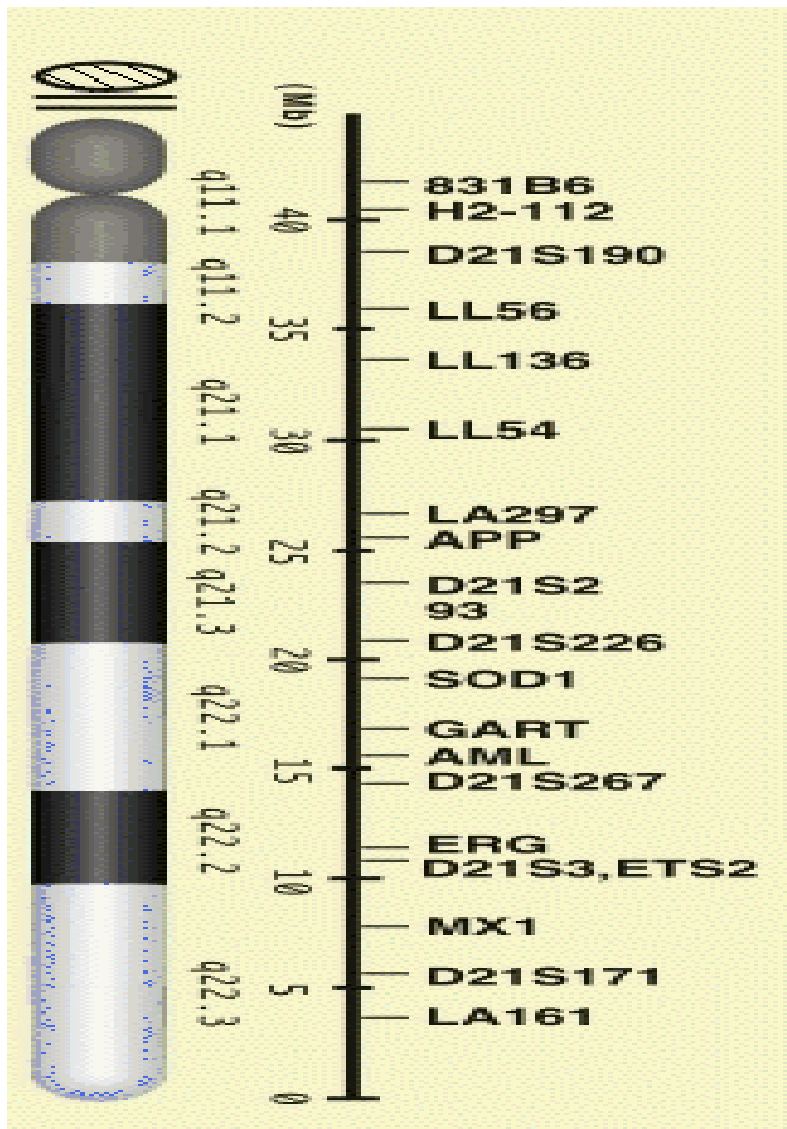


Figura 5-Cromossomo 21



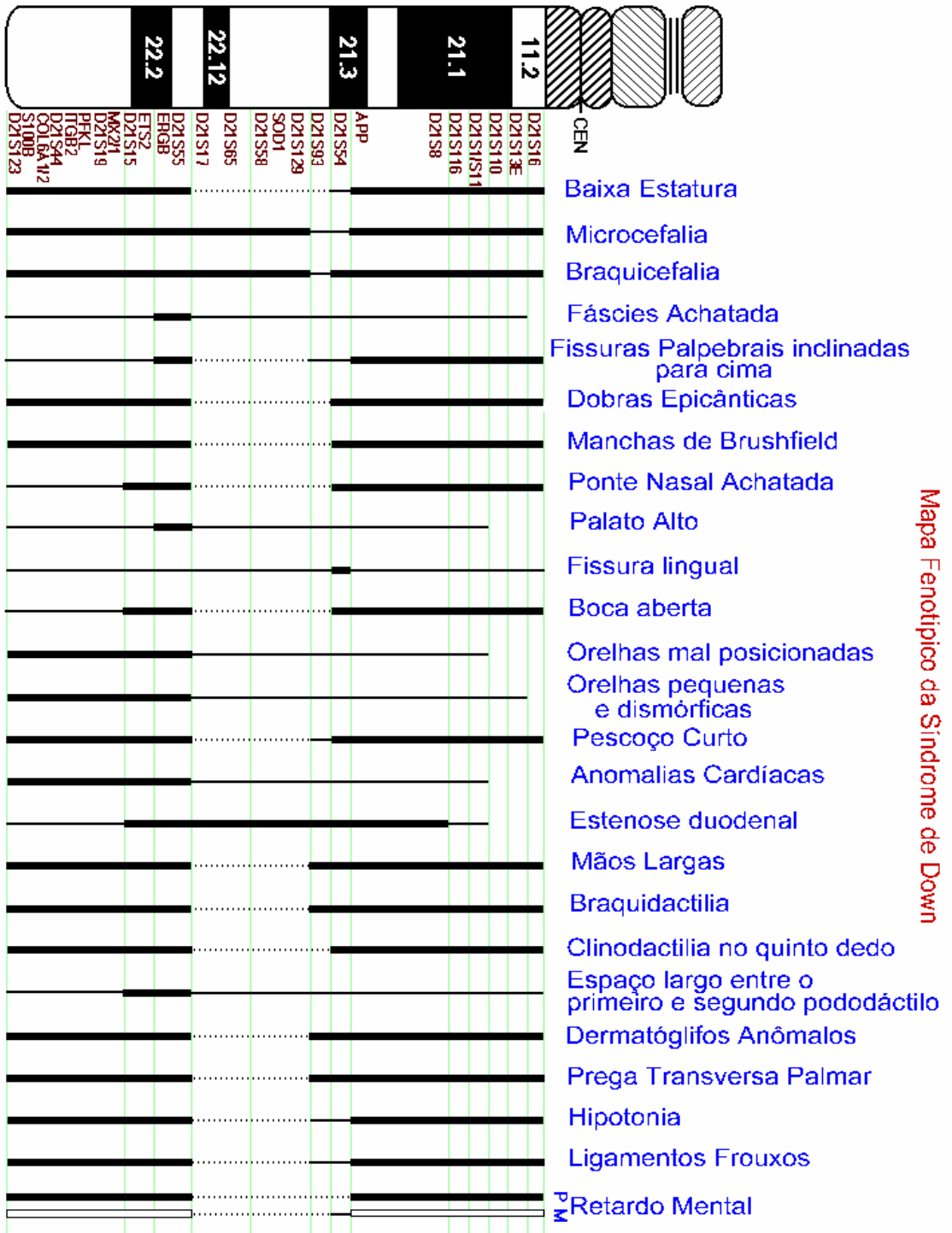


Figura 6

### **Risco de Recorrência** <sup>(18)</sup>

O risco de recorrência para pais de uma criança com trissomia do 21 ter um filho subsequente com essa alteração cromossômica aumenta em relação a outros casais que não passaram por essa experiência. Esse risco foi empiricamente determinado como sendo de aproximadamente 1%. A esse risco deverá ser acrescido o aumento da idade materna. No caso de uma mulher com 37 anos, com história de uma concepção prévia de um feto com SD, o risco de recidiva dessa cromossomopatia numa gestação subsequente seria calculado tomando-se como base o risco decorrente da própria idade materna (1/220 ou aproximadamente 0,5%) acrescido do fator empírico de 1% perfazendo assim um risco global e aproximado de 1,5% .

Um fator etiológico importante para recorrência da trissomia da SD é a existência de um mosaicismo para a trissomia do cromossomo 21 em um dos progenitores. Alguns autores concluem que, nos casos em que a recorrência

aconteceu sem mosaicismos, o motivo teria sido apenas casual. Anteriormente, se pensava que o mosaicismo para SD era sempre decorrente de uma falha na divisão celular mitótica. Entretanto, estudos de material de vilos coriais mostraram que um feto 47,(XX ou XY) + 21 pode, em dado momento, perder um cromossomo adicional em algumas de suas células, representando, então, um mecanismo alternativo para a produção de mosaicismos para SD. Isso significa que um risco de recorrência aumentado é teoricamente possível, o que reforçaria a indicação de estudos pré-natais em gestações subsequentes.

Após o nascimento de uma criança com SD por translocação, o risco de recorrência em irmãos é variável, dependendo do tipo da translocação presente e também de um dos progenitores ser ou não um portador balanceado dessa translocação. Em cerca de 75% dos casos de SD por translocação, nenhum dos dois progenitores é portador e, nessa eventualidade, ocorreu uma mutação no gameta de um deles. A causa dessa mutação esporádica ainda é desconhecida. Nesses casos de translocação “novas”, acredita-se que o risco de recorrência para os pais terem outro filho afetado com SD é muito baixo. Provavelmente, seria um risco similar àquele que vigora para crianças com trissomia “livre” do cromossomo 21, dependendo também da idade materna em cada caso individual. Em mães jovens, esse risco provavelmente não ultrapassaria a cifra de 1% .

No caso de um dos progenitores ser portador balanceado de uma translocação robertsoniana, a situação muda inteiramente. Quando se trata de um progenitor de uma translocação t(14q21q), por exemplo, o casal terá várias alternativas de prole em cada gestação. Durante a meiose, o cromossomo

translocado ainda se pareia com seus homólogos. Se ocorrer uma segregação alternada, a prole ou será cromossomicamente normal ou terá uma translocação balanceada com fenótipo anormal. Se ocorrer uma segregação adjacente, os gametas não serão balanceados e a prole poderá ter uma trissomia do 14, monossomia do 14, monossomia do 21 ou trissomia do 21. Essas trissomias e monossomias são geneticamente idênticas às trissomias e monossomias produzidas por não-disjunção, pois só os braços longos desses cromossomos contêm material geneticamente significativo. Os fetos com as três primeiras possibilidades não sobrevivem até o final da gestação, pois são inviáveis, enquanto a última translocação resultará em uma criança com três cópias do braço longo do cromossomo 21 e um fenótipo de síndrome de Down .

Teoricamente, seria de se esperar que os três tipos de concepções mencionados como compatíveis com a vida ocorreriam com frequências iguais, ou seja, um terço seria completamente normal, um terço levaria à translocação, mas seria fenotipicamente normal, e um terço teria a SD. No entanto, em parte devido à perda pré-natal, a proporção real nativiva com SD é menor que um terço. Curiosamente, a chance de recorrência da SD para um casal em que um dos parceiros é portador de uma translocação balanceada 14/21 irá depender do sexo do progenitor que é portador da translocação. Quando for a mãe, o risco nas gestações subseqüentes é de cerca de 12%. Quando o portador da translocação for o pai, esse risco cai para cerca de 3%. O motivo das diferenças nesses riscos relacionados ao sexo do progenitor ainda é desconhecido. Possivelmente, existiria uma maior rejeição seletiva em relação aos espermatozóides que sofrem a mutação

comparativamente com os óvulos que apresentam o mesmo tipo de alteração. Contudo, esse mecanismo ainda não foi comprovado.

Na eventualidade mais rara de um dos genitores ser portador de uma translocação 21/21, curiosamente todos os seus gametas serão normais. Eles irão conter o cromossomo translocado 21/21 ou nenhum cromossomo 21. Juntando-se aos gametas do progenitor normal, haverá tanto de conceptos trissômicos e com SD, quanto de monossômicos para o cromossomo 21, que são inviáveis. Isso significa um risco de praticamente 100% de SD para os conceptos nascidos vivos. Ninguém duvida de que esse seja um risco devastador para quem o recebe como informação, mas felizmente é uma cifra de risco bastante incomum no processo de aconselhamento genético. Com essas várias possibilidades, conclui-se que o cariótipo tem fundamental importância quando se pretende oferecer um aconselhamento genético à família de uma criança com SD, pois o achado de uma translocação na criança pode já ser indício de um maior risco de recorrência. Existe uma tendência errônea de pensar que a recorrência de translocações estaria apenas concentrada em mães jovens. A realidade é que, teoricamente, podem existir translocações em mães de todas as faixas etárias.

### **Manifestações Clínicas da Síndrome de Down**

As manifestações clínicas da SD costumam ser prontamente evidentes, mesmo ao nascimento. O perfil facial achatado, fissuras palpebrais oblíquas e pregas epicânticas deram origem às antigas denominações “mongolismo” e “idiotia mongoliana”<sup>(4)</sup>. Em um neonato, também pode-se identificar pouco reflexo de Moro, hipotonia – a qual pode ser a primeira anormalidade observada no recém-nascido, hiperextensibilidade das articulações, braquicefalia, blefarofimose, pescoço curto com pele frouxa excessiva, ponte nasal plana, orelhas de implantação baixa, mãos curtas e largas com sulco palmar único ou “prega simiesca”, displasia da falange média do quinto quirodáctilo ou clinodactilia, pés com amplo espaço entre o primeiro e o segundo podáctilos, olhos com manchas de Brushfield ao redor da margem da íris, boca aberta mostrando língua sulcada e saliente, dermatóglifos altamente típicos e displasia da pelve<sup>(2,7)</sup>. A SD é a causa mais comum de retardo mental leve a moderado e se apresenta em 1 a cada 800 nativos de todas as raças e classes sociais<sup>(7)</sup>. Alguns mosaicos com SD apresentam alterações fenotípicas leves e podem ter um QI aproximando-se da média populacional<sup>(4)</sup>. Uma criança afetada

por essa trissomia não apresenta, necessariamente, todas essas características, e alguns desses fenótipos podem ser encontrados em indivíduos não afetados. Outras características, como alterações de acuidade visual (miopia) e auditiva (otite média levando à diminuição da acuidade auditiva), assim como doença periodontal, são comuns numa pessoa com SD. Além das anormalidades fenotípicas e do retardo mental já mencionados, esses pacientes podem apresentar complicações, que podem ser congênicas ou surgir durante as diversas fases de seu desenvolvimento. Algumas dessas doenças são extremamente comuns entre os portadores da Síndrome, como será visto adiante.

### **Anormalidades Congênicas**

A associação entre SD e anormalidades cardíacas congênicas é bastante descrita pela literatura. 40 a 50% dos pacientes com SD possuem algum tipo de anomalia cardíaca congênita, sendo que 30 a 60% dessas anomalias correspondem a defeitos septais atrioventriculares (DSAV) <sup>(20,21,22,23)</sup>. O quadro clínico dessa anomalia, em decorrência de alterações anatomo-funcionais, caracteriza-se basicamente por hiperfluxo pulmonar, de manifestação precoce, nas primeiras semanas de vida. Na população geral, a incidência estimada de doença cardíaca congênita é de 8 em 1000 nascimentos <sup>(24,25)</sup>, com 2 a 3% desse total sendo representado por DSAV <sup>(26)</sup>. Este notável aumento na incidência de DSAV nos pacientes com SD em relação à população normal leva a pensar que um ou mais genes responsáveis pelo desenvolvimento cardíaco possam estar localizados no cromossomo 21. Além de haver alta incidência de defeito septal atrioventricular em

pacientes com SD, sabe-se que essa anomalia possui um caráter autossômico dominante com penetrância variável <sup>(27,28,29)</sup>. Pais não-sindrômicos com essa anomalia congênita têm um alto risco (9,6%) de terem filhos com doença cardíaca congênita, e o risco torna-se ainda maior se a mãe apresentar essa anomalia (14,3%) <sup>(21)</sup>. Essa anormalidade pode ser diagnosticada por ecocardiograma, cateterismo, inspeção cirúrgica ou mesmo avaliação postmortem.

Primeiramente, alguns estudos identificaram uma região crítica no cromossomo 21 (de q22 para q ter) relacionada à embriogênese cardíaca <sup>(30,31)</sup>. Alguns genes localizados nessa região ainda estão sendo estudados, como o COL6A1 <sup>(32)</sup> e o SOD <sup>(33)</sup>, a fim de determinar o real papel desses genes no mecanismo de produção de anormalidades cardíacas congênitas. Entretanto, estudos recentes de linkagem excluíram o cromossomo 21 como o locus do gene responsável por defeitos atrioventriculares septais em famílias onde a anomalia foi herdada como uma herança autossômica dominante sem penetrância completa <sup>(32,33)</sup>.

Um estudo realizado em 1995 <sup>(34)</sup> propôs verificar relação existente entre os mecanismos moleculares de não disjunção meiótica e o desenvolvimento de defeitos atrioventriculares septais. Não foi encontrada relação entre a origem parental do cromossomo extra e a presença da anomalia, assim como estágio da não disjunção meiótica, ou ainda homozigidade ou heterozigidade dissômica. No entanto, foi verificada associação significativa entre a presença de DSAV e reduzida frequência de recombinação gênica.



Mesmo que as bases genéticas dessa anomalia não estejam ainda completamente estabelecidas, sabe-se que a história natural dos pacientes com DSAV demonstra uma sobrevivência de 54% aos seis meses de idade e de 15% aos dois anos. A mortalidade em lactentes está relacionada à Insuficiência Cardíaca Congestiva e, na infância, relaciona-se a doença vascular pulmonar oclusiva (35,36,37,38).

Além das anormalidades cardíacas, os bebês com SD têm risco aumentado de apresentar anormalidades do TGI, como atresia duodenal e ânus imperfurado. Outra importante doença congênita na SD é o hipotireoidismo, que será descrito a seguir.

## **Doenças Associadas à Síndrome de Down**

### **Leucemia**

A associação entre SD e leucemia foi descrita sistematicamente pela primeira vez em 1950 <sup>(39)</sup>. Na atualidade, inúmeros estudos reforçam essa associação, demonstrando que crianças com SD possuem risco cerca de dez a vinte vezes <sup>(41)</sup> maior de desenvolver doenças como leucemia mielóide aguda (LMA) e leucemia linfocítica aguda (LLA) em relação a crianças não-Down. A trissomia do 21 é também uma das mais freqüentes cromossomopatias na leucemia <sup>(41)</sup>.

Cerca de 10% dos recém nascidos com SD desenvolvem uma condição denominada leucemia transitória (também chamada mielopoiese transitória anormal, reação leucemóide, blastemia transitória ou síndrome mieloproliferativa), caracterizada pela presença de megacarioblastos no sangue periférico <sup>(41,42,43)</sup>. Esta condição é autolimitada na maioria dos casos, com resolução espontânea em torno do terceiro mês de vida. No entanto, em algumas vezes, a leucemia transitória pode se manifestar de forma mais severa, potencialmente letal, cursando com o estabelecimento de fibrose hepática e falência cardiopulmonar <sup>(41)</sup>. Um estudo canadense realizado pelo Pediatric Oncology Group Study verificou que esta

condição é relativamente comum na leucemia transitória, sendo bastante responsiva ao tratamento com citosina arabinosídeo (Ara-C) <sup>(44)</sup>.

Estudos indicam que a leucemia apresenta um caráter bimodal em relação à idade de início da doença nas crianças com SD. O primeiro pico de incidência corresponde à anteriormente citada leucemia transitória, que ocorre em recém nascidos, enquanto que o segundo pico ocorre principalmente dos três aos seis anos de idade, estendendo-se de forma decrescente na vida adulta <sup>(41)</sup>.

Aparentemente, todos os tipos citogenéticos da síndrome de Down predisõem à leucemia. A proporção de ocorrência entre LMA e LLA é semelhante à encontrada numa população geneticamente normal. Nos primeiros três anos de vida, a LMA é mais comum, enquanto que após os três anos, 80% dos casos são de LLA e 20% de LMA <sup>(45)</sup>. No entanto, o risco de desenvolvimento de alguns tipos incomuns de leucemia se mostra incrivelmente aumentado, com um risco relativo de desenvolvimento de Síndrome Mielodisplásica em torno de 175 <sup>(46)</sup>, e de Leucemia Megacarioblástica Aguda (AML-M7) em torno de 600 <sup>(47)</sup>. A Síndrome Mielodisplásica caracteriza-se por trombocitopenia, presença de mais de 30% megacarioblastos no aspirado de medula óssea e cariótipo anormal. O tratamento baseado em baixas doses de Ara-C, vincristina e retinil palmitato tem se mostrado satisfatório, com remissão completa do quadro <sup>(48)</sup>. Já a Leucemia Megacarioblástica Aguda, responsável por aproximadamente 50% das leucemias que ocorrem na SD, é diagnosticada pela observação de critérios clínicos, hematológicos e identificação de antígenos na superfície de blastos anormais por anticorpos monoclonais específicos, responde bem ao tratamento convencional da LMA <sup>(49)</sup>.

Os genes relacionados ao desenvolvimento de leucemia são AML1 (ou RUNX1), importante no processo de hematopoiese, e AML2 (ou RUNX 3), cuja função ainda não foi descoberta. O estudo citogenético das células leucêmicas na SD mostra uma tendência à hiperdiploidia. Além da trissomia do cromossomo 21 e das translocações que podem ocorrer na SD, nenhuma outra anormalidade genética específica se mostrou característica a todos os pacientes <sup>(41)</sup>. No entanto, alguns estudos apresentam o produto quimérico codificado de t (8;21), AML1-ETO, como indutor de proliferação celular aberrante na mielopoiese e neutralizador da atividade da AML1 <sup>(50)</sup>.

### **Doenças neuropsiquiátricas – Doença de Alzheimer**

George A. Jervis verificou a associação de SD e Doença de Alzheimer (DA) pela primeira vez em 1948 <sup>(56)</sup>. Hoje, sabe-se que esta relação pode ser explicada pela presença de genes localizados no cromossomo 21, e que o grau de retardo mental é importante fator de risco para uma pessoa com SD desenvolver DA. Cerca de 8% das pessoas com SD desenvolvem DA aos 49 anos de idade.

Diversos genes estão implicados na associação entre SD e DA, no entanto, um ponto chave dessa associação é a hiperexpressão do gene precursor da proteína  $\beta$  amilóide (PPA), localizado no cromossoma 21 e que contém a região codificadora da proteína beta amilóide; no cérebro de um paciente com SD, essa proteína amilóide começa a se depositar cerca de 50 anos antes do que em uma pessoa normal que desenvolve DA.<sup>(57)</sup>

O processo de endocitose é importante para algumas moléculas relacionadas à etiologia da DA, como a já citada PPA (precursor da beta proteína amilóide), peptídeo beta amilóide e apolipoproteína E (ApoE). Os “endossomas imaturos”, locais de maior concentração do peptídeo beta amilóide, estão marcadamente aumentados nos neurônios de cérebros com Alzheimer, sugerindo atividade endocítica alterada. Considerando a SD, endossomas imaturos estão significativamente aumentados em neurônios piramidais na 28<sup>(43)</sup> semana de gestação, ou seja, décadas antes do desenvolvimento neuropatológico clássico da DA<sup>(58)</sup>.

Outro gene importante na patogênese da DA é o SOD (superóxido dismutase), responsável pela síntese da enzima-chave no metabolismo de radicais livres e que também está hiperexpressado na SD. Possivelmente o SOD esteja relacionado à diminuição da função do sistema imune e à doença senil<sup>(57)</sup>.

Estudos mais recentes indicam que, além destes fatores, a diminuição do fator de crescimento neural e da quantidade de neurônios colinérgicos também estejam implicados na patogênese da DA em pacientes com SD<sup>(59)</sup>.

### **Distúrbios do Neurodesenvolvimento**

A frequência de crises epiléticas em pessoas com SD é maior do que em pessoas não sindrômicas, mas menor do que em pessoas com retardo mental de qualquer outra etiologia. Cerca de 5-10% das pessoas com SD desenvolvem epilepsia, sendo que há dois picos de incidência em relação à idade desses pacientes: o primeiro pico ocorre na infância, nos primeiros dois anos de vida, e o segundo, a partir da quarta até a quinta décadas de vida. Na criança, a crise mais

comum é o espasmo infantil, e no adulto, predominam as convulsões tônico-clônicas generalizadas <sup>(52)</sup>.

DHDA (Distúrbio de Hiperatividade e Déficit de Atenção) ocorre nas pessoas com SD com a mesma freqüência que ocorre em pessoas com retardo mental de outra etiologia que não Down. Em ambos os casos, são mais freqüentes do que numa população normal. Autismo também pode ocorrer numa freqüência maior do que na população não-sindrômica, chegando a abranger cerca de 5 a 10% das pessoas com SD <sup>(52)</sup>.

### **Doenças do Trato Gastrointestinal**

Além do desenvolvimento de anormalidades congênitas, como já descrito anteriormente, bebês com SD podem apresentar obstrução do TGI superior, fístula traqueo esofágica e estenose pilórica.

Constipação ocorre freqüentemente, e pode estar relacionada com hipotireoidismo e Doença de Hirschsprung, como será descrito adiante. Em crianças com SD, episódios freqüentes de constipação se relacionam à diminuição da tonicidade muscular do TGI e diminuição da atividade motora. O tratamento da constipação em crianças com SD consiste em alteração dos hábitos de dieta e utilização de laxantes <sup>(60)</sup>.

Refluxo gastro esofágico (RGE) é o distúrbio gastrointestinal mais comum entre crianças normais, e também pode ocorrer na SD; no entanto, não se tem dados se o RGE é mais comum entre crianças com SD em relação às crianças normais. O RGE pode estar associado com sintomas respiratórios, como apnéia, tosse, respiração

ofegante, pneumonias e estridores, e seu tratamento em crianças com SD é o mesmo daquele aplicado às crianças não-sindrômicas<sup>(59,60)</sup>.

A doença celíaca é uma doença auto-imune que ocorre em 7 a 16% das crianças com SD. Estudos recentes indicam que pacientes com SD têm risco maior de desenvolver essa doença em relação às pessoas geneticamente normais, pois, como já foi dito, trata-se de uma doença auto-imune. O diagnóstico dessa doença é feito a partir de biópsia de intestino delgado ou simplesmente por detecção de anticorpos antiendomisiais (EMA), anticorpos IgA ou IgG para a antigliadina (AGA) ou de anticorpos IgA para a enzima transglutaminase (IgA-tTG). O tratamento da doença celíaca na SD é idêntico àquele aplicado aos pacientes geneticamente normais, baseado em dieta livre de glúten, antidiarréicos e suplementação vitamínica<sup>(45)</sup>.

A **Doença de Hirschsprung**, também conhecida como megacólon congênito, caracteriza-se por obstrução do intestino grosso por motilidade inadequada. Essa condição ocorre por perda da inervação de um segmento intestinal distal pelo plexo mioentérico, e tem forte associação com a Síndrome de Down. Um estudo observou a ocorrência de uma mutação puntiforme tanto no proto-oncogene receptor tirosina-quinase (RET) quanto no gene receptor endotelina-B (EDNRB) em um paciente com SD e doença de Hirschsprung. A análise desses genes classificou a mutação como de novo, e que a mesma é de caráter materno. Não foram encontradas duas mutações puntiformes em loci patogenticamente suscetíveis à Doença de Hirschsprung. Há evidências genéticas de que os genes RET e EDNRB possam

influenciar a suscetibilidade de pacientes com SD desenvolverem Doença de Hirschsprung <sup>(45, 44)</sup>.

O diagnóstico da doença é feito parte das vezes em recém nascidos, onde não há eliminação de mecônio em até 48 horas; neste caso, deve ser realizado um enema baritado e, se necessário, biópsia retal. Sinais crônicos de constipação, distensão abdominal e retardo importante de crescimento podem ser observados em crianças maiores. O tratamento da doença é cirúrgico, inicialmente com colostomia e, 6 a 12 meses desta, ressecção do segmento intestinal afetado com reconstrução do trânsito intestinal <sup>(45)</sup>.

### **Doenças Endócrinas**

O hipotireoidismo é a doença da tireóide mais comum em pacientes com SD. Sua incidência é maior em indivíduos Down do que em indivíduos não-Down para todas as faixas etárias. A doença pode se manifestar de forma congênita ou adquirida; a maioria dos casos em neonatos se deve a malformações da glândula tireóide no período embrionário, enquanto que em crianças acima de um ano de idade, as causas mais comuns de hipotireoidismo são doença auto-imune e tireoidites. A clínica do hipotireoidismo se assemelha muito às características de um indivíduo com SD, como atraso no crescimento e desenvolvimento, pele seca, constipação, entre outros; por essa razão, devido ao risco de a doença ter seus sinais parcialmente “mascarados” pela presença da síndrome, é indicado realizar testes de função tireóidea em pacientes com SD logo após o nascimento, aos seis meses, um ano de idade, e a partir desta idade, anualmente. O tratamento do



hipotireoidismo em pacientes com SD é feito da mesma forma que em pessoas não-sindrômicas, baseando-se na reposição de tiroxina sintética, com doses estabelecidas a partir dos níveis séricos de  $T_4$  <sup>(45)</sup>.

Algumas crianças com SD podem desenvolver uma condição denominada hipertirotropinemia idiopática, apresentando  $T_4$  normal e TSH elevado. A causa desta condição ainda não foi estabelecida; no entanto, sugere-se que haja um defeito sobre a regulação de TSH, e que este seja um sinal de iminente hipotireoidismo <sup>(45)</sup>.

Diabetes mellitus tipo 1 ocorre mais freqüentemente em indivíduos com SD do que em indivíduos normais (por ser uma condição auto-imune), com uma taxa de prevalência que varia de 1,4% a 10,6% <sup>(45)</sup>.

Hipertireoidismo também pode ocorrer, mas sua manifestação na SD é extremamente rara <sup>(45)</sup>.

### **Apnéia do Sono Obstrutiva**

Um estudo realizado em 1991 mostrou que cerca de 45% das crianças com SD apresentam apnéia do sono obstrutiva <sup>(45)</sup>. Segundo este mesmo estudo, as características do fenótipo Down podem contribuir para essa percentagem, tais como fronte achatada, nasofaringe estreita, tônus reduzido da musculatura das vias aéreas superiores e aumento das adenóides ou amígdalas. O tratamento da apnéia do sono obstrutiva abrange desde utilização de máscaras de oxigênio durante o sono até procedimentos cirúrgicos, como a palatofaringoplastia em casos mais severos. Considerando a realização de procedimento cirúrgico, vale ressaltar que as

crianças com SD necessitam de um período maior de pós-operatório hospitalar, devido à sua lenta convalescença <sup>(46)</sup>.

### **Doenças Infecciosas e Imunologia**

Pessoas com SD que apresentam elevada recorrência de infecções respiratórias e sistêmicas podem apresentar níveis diminuídos de IgG 4. Esta imunoglobulina apresenta estreita relação com infecções bacterianas, e sua falta pode favorecer a ocorrência das mesmas. Nestes casos, terapia com gamaglobulina pode ser utilizada <sup>(52)</sup>.

### **Instabilidade Atlanto-Axial**

A Instabilidade Atlanto Axial (IAA) denota uma mobilidade aumentada na articulação da primeira vértebra cervical (Atlas) com a segunda (Axis). As causas de IAA não são bem definidas. No entanto, sabe-se que a doença pode envolver anormalidades nos ligamentos que mantêm a integridades dessa articulação, alterações das vértebras cervicais envolvidas ou ambas.

Aproximadamente, 15 a 40% das crianças com SD apresentam IAA. A maioria desses pacientes é assintomática, e o diagnóstico pode ser feito através de raios X cervical lateral. IAA sintomática é rara, ocorrendo em 1 a 2 % das crianças com SD, e resulta de subluxação com compressão medular. As manifestações neurológicas conseqüentes vão desde torcicolos a déficit sensoriais e hiperreflexia. Essas manifestações podem permanecer estáveis ou evoluir para paraplegia, hemiplegia, tetraplegia e morte.

Atualmente, é preconizada a realização de screening para IAA entre os 3 e 6 anos de idade com raios X cervical lateral, além de mensuração do espaço entre o segmento posterior do arco anterior de C1 e o segmento anterior do processo odontóide de C2. Podem ser indicados exames de neuroimagem complementares, como tomografia computadorizada e ressonância magnética, em casos que apresentam alterações nos exames de rotina <sup>(45)</sup>.

Ao contrário do que se preconizava há cerca de 15 anos, os pacientes com SD e IAA podem e devem realizar exercícios físicos, contanto que estes não forcem demais a articulação. Dessa forma, devem ser evitados futebol americano, luta livre, rugby, boxe e atividades como pular de trampolim e natação, os quais requerem, constantemente, flexão do pescoço <sup>(47)</sup>.

### **Anormalidades Dermatológicas**

No recém nascido com SD, é comum a presença de acrocianose, ou seja, a coloração azulada de extremidades, sem maiores repercussões clínicas, que pode perdurar por dias até uma semana. Também pode ocorrer a chamada cutis marmorata, uma reação dos capilares da pele com a presença de pequenas manchas azuladas dispostas pelo corpo do bebê.

As condições dermatológicas crônicas mais comuns na SD incluem xerodermia, queilite, dermatite atópica, seborréia, hiperkeratose, siringomas, elastosis perforans serpiginosa, vitiligo e acantose nigra.

Pacientes com Síndrome de Down também têm risco aumentado de apresentar doenças cutâneas infecciosas como foliculites e escabiose, sendo que a

escabiose em pacientes portadores da síndrome mostra um quadro clínico muito mais intenso do que em pessoas normais.

A alopecia areata é mais comum em pessoas com SD, representando cerca de 5-9% dessa população, em comparação com a população normal, onde a alopecia areata representa 1-2% do total da população <sup>(45)</sup>.

### **Câncer e Síndrome de Down**

Além do risco aumentado de desenvolvimento de leucemia em pacientes com SD, também foram observados riscos aumentados para o desenvolvimento de retinoblastomas, linfomas e tumores testiculares (aumento das TGCT – testicular germ cells tumors) <sup>(33-37)</sup>. Risco diminuído de desenvolvimento de câncer de mama <sup>(36)</sup> e tumores sólidos também foram observados em alguns estudos.

## **Sexualidade, Fertilidade e Reprodução**

A expectativa de vida de pessoas com síndrome de Down tem aumentado substancialmente. Em 1929, a expectativa de vida era de 9 anos, hoje em dia, é comum para um portador de Down viver até os 50 anos ou mais<sup>(66)</sup>.

No passado, sexualidade não era considerada uma questão a ser tratada em pacientes com síndrome de Down. Isso porque, devido ao retardo mental apresentado por tais pessoas, achava-se que estariam permanentemente na infância. Na verdade, todas pessoas portadoras de Down têm necessidade de intimidade e sentimentos sexuais<sup>(67)</sup>.

Uma criança com síndrome de Down experimenta as mesmas seqüências de mudanças físicas e hormonais associadas com a puberdade como as outras crianças de sua faixa etária<sup>(67)</sup>. As mudanças emocionais características da adolescência também estão presentes e podem intensificar-se por fatores sociais. Qualquer adolescente que vive em comunidade, freqüenta a escola e é exposta à

mídia, inevitavelmente desenvolverá sua sexualidade. Adolescentes e adultos com síndrome de Down freqüentemente expressam interesse em encontros, casamento e em constituir família<sup>(67)</sup>. Há estudos mostrando que a masturbação, um ato de auto-estimulação sexual, está presente em jovens e adultos com síndrome de Down na proporção de 40% em homens e 52% em mulheres, enquanto que na população em geral a incidência é de 100% em homens e de 25% em mulheres com idade acima de 15 anos<sup>(68,69,70,71)</sup>.

A menstruação em mulheres com Down não difere das mulheres normais. Geralmente a menarca ocorre em torno dos 12 anos e meio, variando entre 10 e 14 anos. A maioria tem ciclos regulares, com as mesmas mínimas irregularidades comuns típicas da população normal. Em caso de ciclos erráticos devemos examinar a função tireóidea da paciente e verificar se não há ocorrência de hipotireoidismo<sup>(67)</sup>. Aproximadamente 50% das mulheres com síndrome de Down ovulam, são férteis e devem usar algum tipo de prevenção contraceptiva. O método contraceptivo depende da preferência pessoal, habilidade de uso efetivo e efeitos adversos. Em mulheres incapazes deve-se pensar em esterilização por meio de cirurgia<sup>(67)</sup>. Entre 35% e 50% das crianças nascidas de mães com síndrome de Down, terão trissomia do 21 ou outras dificuldades de desenvolvimento. Em um trabalho publicado em 1982 em que se acompanharam 26 mulheres com síndrome de Down e que levaram sua gestação à termo 10 tiveram filhos normais, 10 tiveram filhos com síndrome de Down, 2 com algum tipo de retardo mental, 1 prematuro e inviável e 3 com mal formações<sup>(71,72)</sup>. A menopausa ocorre por volta dos 40 anos<sup>(67)</sup>.

Os homens com síndrome de Down tem sido dados como estéreis. Há entretanto, um caso relatado de uma criança citogeneticamente normal que foi gerada com um pai portador de Down<sup>(73)</sup>.

Desse modo, percebemos a importância da educação sexual voltada para portadores de síndrome de Down, para que estejam orientados quanto às transformações que ocorrem tanto psiquicamente quanto corporais e a respeito de todos os desejos e sentimentos a que estarão expostos ao longo de suas vidas, pois como vimos, apesar do retardo mental e de suas limitações, tais pessoas são capazes de sentir e passar por tudo o que uma criança, um adolescente e um adulto normal passa.

### **Cromossomopatias Associadas**

Em um estudo realizado com portadores de Síndrome de Klinefelter candidatos a injeções intracitoplasmáticas de esperma, com a finalidade de torna-los férteis, verificou-se a presença maior da freqüência de dissomia do cromossoma 21 em relação ao grupo controle. Foi estudada a segregação dos cromossomas sexuais e dos cromossomas 1 ao 21 por FISH<sup>(74)</sup>.

Conclui-se ao final do trabalho que pacientes com síndrome de Klinefelter tem um risco maior de terem filhos com trissomia do 21 quando fertilizados por injeções intracitoplasmáticas de esperma do que a população em geral<sup>(74)</sup>.



### **Diagnóstico Pré-natal da Síndrome de Down**

O diagnóstico pré-natal surgiu em 1966, quando Steele e Breg mostraram que era possível determinar a constituição cromossômica de um feto por análise de células cultivadas do líquido amniótico. Como já se conhecia a associação entre idade materna avançada e risco aumentado de síndrome de Down (SD), este relato levou à criação do diagnóstico pré-natal como um serviço médico.

A principal indicação para se fazer investigação pré-natal é idade materna avançada, sendo que o principal risco é a SD. No América do Norte e no oeste da Europa, pelo menos a metade de todas as gestantes com mais de 35 anos passam por investigação pré natal para análise cromossômica, encontrando-se aproximadamente 1% dos fetos com trissomia 21.

Apesar da avaliação pré-natal de gestantes em idade avançada estar difundida, a maioria dos fetos com SD não são identificados no período pré-natal

porque as gestantes têm menos de 35 anos, não sendo indicada de rotina a amniocentese e a biópsia de vilosidades coriônicas (BVC).

Para mulheres com menos de 35 anos, novos testes não invasivos podem ajudar a identificar uma grande proporção de fetos em risco.

Dentre os testes não invasivos estão o screening pelo soro materno e a ultrassonografia, que também contribuem para detectar outras anormalidades, como defeitos no fechamento do tubo neural.

O diagnóstico de um feto anormal pode, no mínimo, permitir aos pais se prepararem emocionalmente e medicamente para o manejo do recém nascido com o distúrbio. É importante que os pais entendam que realizar a investigação pré-natal, não significa a obrigatoriedade de interromper a gravidez caso uma anormalidade seja detectada. Também é válido dizer-lhes que a maioria das investigações pré-natais terminam em tranquilização <sup>(2)</sup>.

## **Métodos de Investigação Pré-natal**

### **TESTES INVASIVOS**

Tanto a amniocentese quanto a BVC são procedimentos invasivos associados a pequeno risco de perda fetal, sendo indicados portanto, para um grupo definido de gestantes que apresentam determinadas condições:

- Idade igual ou maior que 35 anos
- Filho anterior com anormalidade cromossômica

- Presença de alteração cromossômica estrutural em um dos pais
- História familiar de distúrbio genético que possa ser diagnosticado ou excluído por testes bioquímicos ou análise de DNA
- Risco familiar de distúrbio ligado ao cromossomo X para o qual não exista exame pré-natal específico.
- Parentes de 1º ou 2º grau com defeitos de fechamento do tubo neural
- Alteração no screening pelo soro materno ou na ultrassonografia.

Existe um consenso de que a gestante somente será encaminhada para a investigação pré-natal invasiva ( amniocentese ou BVC ) quando o risco de ter um filho com SD superar o risco de perder o feto devido ao procedimento. Esses riscos praticamente se equivalem aos 35 anos e por isso se considera esta idade materna como critério <sup>(2)</sup> .

Ambos os procedimentos permitem obter células para o estudo do cariótipo fetal <sup>(2)</sup> e apresentam percentuais de risco de perda fetal semelhantes <sup>(75,76)</sup> .

PROCEDIMENTO	RISCO DE PERDA FETAL
- Amniocentese tradicional (entre 16ª e 18ª semana)	0,4%
- Amniocentese precoce (entre 10ª e 14ª semana)	1,8%

- BVC via transcervical (entre 9ª e 12ª semana)	1%
- BVC via transabdominal (entre 9ª e 12ª semana)	0,5%

A BVC e a amniocentese precoce apresentam a vantagem sobre a amniocentese tradicional por se obter um diagnóstico pré-natal ainda no primeiro trimestre da gravidez, o que permite a interrupção médica ou terapêutica da gestação psicologicamente e psiquicamente menos traumático à gestante <sup>(76)</sup>.

A BVC apresenta a vantagem de se poder fazer a análise de cariótipo total de modo direto, obtendo-se o resultado em menos de 48 horas nos principais centros mundiais. Além disso, o estudo direto evita qualquer contaminação por células maternas, pois nenhuma mitose é observada em células decíduais. Por outro lado, o estudo direto apresenta alguns inconvenientes: as mitoses obtidas são em menor número e a qualidade menos satisfatória comparada ao líquido amniótico (LA); as técnicas de identificação cromossômica pelas bandas R e G são menos reprodutíveis e precisas; não se dispõe de nenhum material de reserva para confirmar ou retificar o diagnóstico, como é o caso da cultura de células <sup>(76)</sup> e 2% das amostras apresentam mosaicismo (verdadeiro ou pseudomosaicismo), sendo necessário se fazer amniocentese para se obter o diagnóstico definitivo <sup>(2)</sup>. Vale dizer

que o padrão áureo para estudo cromossômico é a análise de cariótipo total a partir de cultura de células <sup>(77)</sup> .

A técnica de PCR Quantitativo com fluorescência tem se mostrado útil no diagnóstico de aneuploidia cromossômica em exames pré natais <sup>(84,85,86)</sup> . O método utiliza células fetais de líquido amniótico ou de BVC coletados a partir da 10<sup>a</sup> semana de gestação. Num estudo recente realizado por Kathy e cols. foram pesquisadas aneuploidias em 1373 amostras, cujos resultados foram confirmados por cariótipo total feito a partir da cultura de células. Não se obteve nenhum resultado falso positivo nem falso negativo. Além de precisa, a técnica tem a vantagem de se obter o resultado em 48 horas, tempo muito menor que o necessário para se fazer o cariótipo a partir de cultura de células (13 a 14 dias em média) <sup>(77)</sup> , no entanto, o diagnóstico definitivo ainda é dado pelo cariótipo.

## TESTES NÃO INVASIVOS

### 1- TRIPLO TESTE

No screening pré-natal associa-se ao fator Idade da gestante as dosagens de 3 marcadores no sangue materno: a alfafetoproteína (AFP), o estriol não conjugado (uE3) e a gonadotrofina coriônica (HCG) <sup>(2)</sup> .

A AFP é uma proteína com peso molecular de 69.000 daltons e com estrutura similar à albumina. É sintetizada no fígado e no alantóide. A concentração plasmática de AFP no soro fetal atinge pico de 300 mg/dL ao redor da 12<sup>a</sup> semana de gravidez, diminuindo a seguir. Este declínio reflete muito mais a expansão do volume circulatório do que a diminuição da produção pelo feto. Durante o segundo

trimestre da gravidez, a AFP encontrada no líquido amniótico aparece por filtração renal, dependendo portanto, da urina fetal. O pico de AFP no líquido amniótico é atingido por volta da 12<sup>a</sup> semana de gravidez, havendo decréscimo de 10% por semana no segundo trimestre. Esta proteína alcança a circulação materna tanto por via transamniótica como transplacentária. Ao redor da 16<sup>a</sup> semana de gestação existe uma proporção entre a AFP no soro materno e no soro fetal de 1:50.000. A concentração no soro materno aumenta ao redor de 15% por semana no segundo trimestre, atingindo pico ao redor de 30 semanas de gravidez .

A dosagem de AFP é especialmente importante para detectar defeitos no fechamento do tubo neural <sup>(76)</sup> .

Merkatz e cols. descreveram a associação entre baixas concentrações de AFP no soro materno e anomalias cromossômicas <sup>(87)</sup>. Cuckle e cols. confirmaram esta observação e sugeriram que a AFP poderia ser utilizada como teste de rastreamento para a SD. Esta diminuição estaria na dependência de menor produção hepática de AFP, menor passagem transplacentária e associação freqüente com polidrâmio <sup>(88)</sup>.

A HCG é um hormônio produzido pela placenta e usada para detectar a gravidez <sup>(82)</sup> . É o melhor marcador bioquímico para rastreamento da SD. Alguns estudos mostram que a dosagem da fração livre da subunidade beta da HCG está aumentada nas gestações com SD <sup>(76)</sup>.

O uE3 é derivado do sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEAS) produzido pelas glândulas supra renais do feto, convertido em 16-alfa-hidroxi-DHEAS no fígado fetal e metabolizado pela placenta. A dosagem do estriol total no soro materno é

menos específico, pois inclui parte do hormônio produzido pelo organismo da gestante. Os valores de uE3 em gestações com fetos portadores de SD mostram-se reduzidos com diminuição de um desvio padrão, em comparação com os não afetados <sup>(89)</sup>.

Isoladamente, essas dosagens têm relativamente pouco significado, mas a análise simultânea dos 3 marcadores no segundo trimestre de gestação tem recebido muita atenção ultimamente <sup>(83)</sup>.

Eles são analisados geralmente entre a 15<sup>a</sup> e 20<sup>a</sup> semanas de gestação com o objetivo de identificar o risco aumentado para SD, trissomia 18 e defeito de fechamento do tubo neural <sup>(2)</sup>. Uma consideração importante sobre a dosagem destes marcadores é que se deve conhecer precisamente a idade gestacional para se fazer a interpretação correta dos valores encontrados <sup>(82)</sup>.

Em gestações com SD, os níveis de AFP e uE3 são reduzidos para aproximadamente 72% do valor médio normal e o nível da HCG é significativamente aumentado, aproximadamente o dobro do valor médio. Não se pode esquecer que o nível de uE3 também é baixo em gestantes fumantes, em geral nos casos de imaturidade fetal e extremamente baixo em outras patologias. Quando se tem redução nos níveis dos 3 marcadores, o risco para trissomia do 18 é significativamente aumentado. Acredita-se que a taxa de detecção para trissomia do 18 pelo triplo teste seja superior a 80%. Quando o resultado destes testes são sugestivos de SD, outros exames (amniocentese ou BVC) deverão ser realizados para a confirmação. Os pais devem ser informados que quando os testes são

considerados negativos, significa que o risco do feto apresentar SD, trissomia 18 ou defeito de fechamento do tubo neural é menor, mas não é zero <sup>(2)</sup>.

Outros marcadores sangüíneos têm sido estudados com o objetivo de se encontrar uma combinação de testes não invasivos que permita aumentar a sensibilidade do screening da SD no primeiro trimestre de gestação, já que a realização do triplo teste é indicada no segundo trimestre <sup>(90)</sup>.

## 2 – ULTRASSONOGRAFIA (US) / TRANSLUCÊNCIA NUCAL (TN)

Constitui o melhor exame para detectar a idade gestacional <sup>(82)</sup>, medindo-se o diâmetro biparietal e o comprimento femoral <sup>(2)</sup>.

Em 1866, Landon Down descreveu que os pacientes com SD apresentavam pele pouco elástica, dando a aparência de ser muito grande em relação ao corpo e face achatada com um pequeno nariz <sup>(79)</sup>. Este excesso de pele dos indivíduos com SD pode ser visualizado por US como aumento da TN no 3º mês de gestação <sup>(80,81)</sup>. Outra causa do aumento da TN é o acúmulo anormal de líquido na região posterior do pescoço entre a 10ª e 14ª semanas. Este exame detecta mais de 80% das gestações com SD, sendo a confirmação do diagnóstico sempre feita pelo estudo do cariótipo <sup>(2)</sup>.

Num estudo multicêntrico envolvendo em torno de 100.000 gestantes, a sensibilidade para o exame de TN entre a 11ª e 14ª semanas foi de 82,2% e a taxa de falso positivo foi de 8,3% <sup>(81)</sup>.



A partir da idade materna e dosagem dos 3 marcadores tem-se um screening com uma taxa de 5% de falso positivo. Já a sensibilidade do screening para detecção da SD varia conforme a associação de métodos considerada.

- 30% : Somente idade materna
- 60 a 70%: Idade materna associada a marcadores bioquímicos no soro materno no 2º trimestre da gravidez
- 75%: Idade materna associada à translucência nucal fetal no primeiro trimestre
- 85%: Idade materna associada à translucência nucal e marcadores bioquímicos entre a 11ª e 14ª semanas <sup>(78)</sup> .

Segundo o estudo de S Cicero e cols uma forma de aumentar a sensibilidade do screening para SD é associar ao fator idade materna a US, com observação sistemática da TN e do contorno da face do feto, procurando detectar a alteração da imagem nucal e a presença ou não do osso nasal entre a 11ª e 14ª semanas de gestação. Além de aumentar a sensibilidade, esta associação permite a redução das taxas de falso positivo para aproximadamente 1%. Neste trabalho foram examinados 701 fetos por US entre a 11ª e 14ª semanas. O osso nasal estava ausente em 73% dos fetos com SD e em 0,5% dos fetos cromossomicamente normais. Acredita-se que o osso nasal não seja visível nos fetos com SD neste período devido à hipoplasia ou ossificação tardia por disfunção da matriz óssea <sup>(78)</sup> .

Sabe-se desde 1969 que a circulação materna apresenta pequena quantidade de células fetais, o que constitui uma possibilidade de se fazer investigação de distúrbios monogênicos e análise cromossômica a partir de um

método não invasivo. Além disso, estudos têm mostrado um aumento de células fetais na circulação materna em muitos casos de aneuploidia, especialmente na trissomia 21. Entretanto, existem ainda muitas questões sobre a utilização do método, como o melhor momento para se fazer o exame e o tipo celular a ser analisado. Outro inconveniente é que os linfócitos fetais permanecem na circulação materna por muitos anos, o que inviabiliza o método a partir da segunda gestação <sup>(2)</sup>.

Em suma, pode-se dizer que a investigação da SD se baseia na idade materna e em exames invasivos e não invasivos, sendo que a indicação de testes invasivos somente se dá quando o risco do feto apresentar SD for no mínimo igual ao risco da perda fetal devido ao procedimento e o padrão áureo para diagnosticar a trissomia 21 é a análise total do cariótipo a partir da cultura de células fetais.

### **Importância da Estimulação Precoce na Síndrome de Down**

Comparativamente ao que ocorre com a maioria das trissomias autossômicas, que apresentam elevada morbimortalidade relativamente prematura, as crianças com SD habitualmente possuem uma boa perspectiva de vida. Esse prognóstico favorável só foi alcançado nas últimas décadas e refere-se não somente ao aspecto quantitativo de “tempo de vida”, mas também à melhor “qualidade” de vida produtiva.

O termo “intervenção precoce” refere-se a um conjunto de programas especializados e recursos inter-relacionados que os profissionais da atenção e da saúde põem a disposição de crianças com síndrome de Down. Entre esses profissionais destacam-se os educadores especiais, fisioterapeutas, terapeutas

ocupacionais e assistentes sociais, os quais recomendam estimular e incentivar essas crianças.

Geralmente, os pais de crianças com SD sentem-se culpados e deprimidos quando são colocados a par do problema do filho. Entretanto, independentemente da condição sócio-econômica da família, a aceitação dos pais também é um fator importante para o desenvolvimento dessas crianças. Estimular uma criança é sempre essencial para que cresça feliz e realize-se de forma plena. Uma criança com SD pode ter limitações, o que não significa que não seja capaz de ser feliz.

O pediatra deverá sempre incentivar a amamentação no seio materno, desde que não haja contra-indicação anatomofisiológica ou clínica. O estímulo da amamentação fará eclodir os primeiros sinais da aceitação do bebê como membro de sua nova família, principalmente pela mãe, dando uma oportunidade para o contato mãe-filho precoce. Um apoio psicológico deve ser oferecido à família nos casos em que essa aceitação parecer difícil.

Mesmo com poucos estudos referentes ao assunto, é visível a diferença entre os portadores dessa trissomia que são estimulados e aqueles classificados como sedentários e solitários. Embora existam muitas escolas especiais, o convívio com crianças “normais” pode contribuir muito para o desenvolvimento de uma criança com SD.

Para os membros da comunidade, a participação em atividades de lazer, esportes e recreação é uma importante escolha de estilo de vida. Indivíduos com SD vivem em nossa comunidade e eles também devem fazer essas escolhas para obter um estilo de vida ativo. Crianças, adolescentes e adultos com SD possuem uma

gama variada de interesses, e, mesmo que alguns estudos os classifiquem como sedentários e solitários, outros fatores contradizem.

A estimulação das crianças com SD tem se mostrado benéfica no sentido de acelerar as etapas básicas do desenvolvimento neuropsicomotor. Não só a expectativa de vida aumentou para essas crianças, como também as oportunidades de convivência familiar e comunitária se ampliaram para a maioria dos indivíduos portadores dessa síndrome. Atualmente, eles enfrentam oportunidades educacionais muito mais ricas em conteúdo e, conseqüentemente, com eventuais melhores perspectivas futuras de emprego e de oportunidades de adaptação e de uma vida útil na comunidade. Indivíduos que alcançam níveis de rendimento cognitivo considerados “fronteiriços” possuíram oportunidades incomparavelmente maiores de uma melhor adaptação à vida comunitária e ao mercado de trabalho.

Além da estimulação neuropsicomotora, uma nova abordagem chamada de “orientação antecipatória” foi desenvolvida para o cuidado e o tratamento de pessoas com síndromes genéticas e doenças crônicas. São estabelecidas orientações básicas para a triagem, avaliação e cuidados de pacientes que, caso sejam seguidas por um clínico geral ou especialista, podem ajudar a evitar outras incapacidades ou doenças. Em relação à SD, as orientações atuais para o cuidado de crianças são a seguinte:

- Avaliação de problemas cardíacos: as comunicações atrio-ventriculares são o defeito cardíaco congênito mais comum em neonatos com essa síndrome. A correção cirúrgica desta condição é apropriada se for detectada

antes de um ano de idade, pois após essa época, a hipertensão pulmonar é uma condição crônica desfavorável para que a cirurgia seja bem sucedida. Por esse motivo, recomenda-se a realização de um ecocardiograma durante o período neonatal.

- Alterações visuais: é recomendado um exame oftalmológico antes dos quatro anos de idade para se avaliar a acuidade visual.
- Hipotireoidismo: essa hipofunção é comum, especialmente na adolescência. Portanto, os hormônios tireoideanos devem ser avaliados anualmente.
- Alterações auditivas: a perda de audição sensorineural e condutiva são observadas em crianças com a trissomia do cromossomo 21. O acompanhamento de rotina deve incluir um teste de audição aos seis a oito meses de idade, e sempre que necessário, após essa época.
- Instabilidade atlanto-axial: a instabilidade da primeira e segunda vértebras cervicais levam a danos na coluna em alguns pacientes com SD. Assim, é sugerido que sejam realizados estudos de imagem em crianças com sintomas neurológicos ou naqueles que planejam participar de atividades atléticas.

Uma série similar de orientações foi desenvolvida para crianças com trissomia do cromossomo 18 e com síndrome de Turner. Em princípio, a abordagem de orientação antecipatória pode ser aplicada a qualquer doença genética para a qual existam conhecimentos suficientes.

## **Conclusão**

Os portadores da síndrome de Down estão conquistando um importante espaço na sociedade graças aos avanços da Medicina e da Biologia Molecular, bem como dos programas de intervenção precoce que envolvem profissionais de diversas áreas. Atualmente, é possível uma integração quase perfeita desses indivíduos, muitas vezes considerados hostis e solitários. Assim como todas as pessoas não afetadas por essa trissomia, possuem limitações que devem ser respeitadas. Oferecendo oportunidades e estimulando um Down,

construiremos uma sociedade na qual as diferenças sejam minimizadas e o preconceito, uma lembrança.

### **Referências Bibliográficas**

1. LESHIN L. Trisomy 21: the story of Down Syndrome, 1997.
2. THOMPSON & THOMPSON. Genetics in Medicine, 6<sup>a</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 2001.
3. CARACUSHANSKY G. Doenças Genéticas em Pediatria, 1<sup>a</sup> ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2001.
4. COTRAN RS, ROBBINS SL, KUMAR V. Robbins Pathologic Basis of Disease, 5<sup>a</sup> ed. Philadelphia, WB Saunders Company, 1994.
5. BAIRD PA, SADOVNIC AD. Maternal age-specific rates for Down syndrome: changes over time. J Medical Genetics, 1988;29:917-972.
6. CASSIDY S, ALLANSON J. Management of Genetic Syndromes, 2001.



7. YANG Q, RASMUSSEN S A, FRIEDMAN J M. Mortality associated with Down's Syndrome in the USA from 1983 to 1997: population-based study. *The Lancet*, 2002; 359(9311):1119-25.
8. ANTONARAKIS, SE: 10 Years of Genomics, Chromosome 21, and Down Syndrome. *Genomics*, 1998;51:1-16.
9. ANTONARAKIS SE. Parenteral Origin of the extra chromosome in trisomy 21 as indicated by analysis of DNA polymorphisms Down Syndrome Collaborative Group. *N Engl J Med* 1998;324(13): 872-6.
10. WARBURTON D. The effect of maternal age on the frequency of trisomy: change in meiosis or in útero selection? *Liss*, 1989, 165-181.
11. FREEMAN B, YANG Q, ALLRAN K et al. Women with a Reduced Ovarian Complement May Have an Increased Risk for Child with Down Syndrome. *Am J Hum Genet*, 2000;66:1680-1683.
12. HOBBS C et al. Polymorfisms in Genes Involved in Folate Metabolism as Maternal Risk Factors for Down Syndrome. *Am J Hum Genet*, 2000;67:623-630.
13. HOFFE P. *Genética Médica Molecular*. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1998.
14. POGRIBNA, Marta; MELNYK, Stepan; POGRIBNY, Igor; CHANGO, Abalo; PING, Yi; JAMES, S. Jill; Homocysteine Metabolism in Children with Down Syndrome: In Vitro Modulation. *Am J Hum Genet*, 2001;69: 88-95.
15. SENIOR K. Sequenced gene boosts Down's syndrome research. *The Lancet*, 2000;355:1699.

16. HATTORI M, FUJIYAMA A, TAYLOR TD et al. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature*, 2000;405:311-319.
17. ISLES A. Molecular genetics in Down's syndrome. *TRENDS in Genetics*, 2002;18:241.
18. PANGALOS CG, TALBOT CC Jr, LEWIS JG, ADELSBERGER PA, PETERSEN MB et al. DNA polymorphism analysis in families with recurrence of trisomy 21. *Am J Hum Genet*, 1992;51: 1015-1027.
19. ROWE RD, UCHIDA IA. Cardiac malformations in mongolism: a prospective study of 184 mongoloid children. *Am J Med*. 1961;31:726-735.
20. PARK SC, MATHEWS RA, ZUBERBUHLER JR, ROWE RD, NECHES WH, LENOX CC. Down syndrome with congenital heart malformation. *Am J Dis Child*. 1977;131:29-33.
21. EMANUEL R, SOMERVILLE J, INNS A, WITHERS R. Evidence of congenital heart disease in the offspring of parents with atrioventricular defects. *Br Heart J*. 1983;49:144-147.
22. FERENCZ C, NEILL CA, BOUGHMAN JA, RUBIN JD, BRENNER JI, PERRY LW. Congenital cardiovascular malformations associated with chromosome abnormalities: an epidemiologic study. *J Pediatr*. 1989;114:79-86.
23. MITCHELL SC, KORONES MD, BERENDES HW. Congenital heart disease in 56,109 births: incidence and natural history. *Circulation*. 1971;63:323-331.

24. CAMPBELL M. Incidence of cardiac malformations at birth and later, and neonatal mortality. *Br Heart J.* 1973;35:189-200.
25. CARMİ R, BOUGHMAN JA, FERENCZ C. Endocardial cushion defect: further studies of isolated' versus 'syndromic' occurrence. *Am J Med Genet.* 1992;43:569-575.
26. O'NUALLAIN S, HALL JG, STAMM SJ. Autosomal dominant inheritance of endocardial cushion defects. *Birth Defects.* 1977;13(3A):143-147.
27. WILSON L, CURTIS A, KORENBERG JR, SCHIPPER RD et al. A large, dominant pedigree of atrioventricular septal defect (AVSD): exclusion from the Down syndrome critical region on chromosome 21. *Am J Hum Genet.* 1993;53:1262-1268.
28. COUSINEAU AJ, LAUER RM, PIERPONT ME, BURNS TL, ARDINGER RH, PATIL SR, SHEFFIELD VC. Linkage analysis of autosomal dominant atrioventricular canal defects: exclusion of chromosome 21. *Hum Genet.* 1994;93:103-108.
29. KORENBERG JR, BRADLEY C, DISTECHE CM. Down syndrome: molecular mapping of the congenital heart disease and duodenal stenosis. *Am J Hum Genet.* 1992;50:294-302.
30. DELABAR JM, THEOPHILE D, RAHMANI Z, CHETTOUH Z, BLOUIN JL, PRIEUR M, NOEL B, SINET PM. Molecular mapping of twenty-four features of Down syndrome on chromosome 21. *Eur J Hum Genet.* 1993;1:114-124.
31. DAVIES GE, HOWARD CM, FARRER MJ, COLEMAN MM, CULLEN LM, WILLIAMSON R, WYSE RKH, KESSLING AM. Unusual genotypes in the COL6A1

gene in parents of children with trisomy 21 and major congenital heart defects. *Hum Genet.* 1994;93:443-446.

32.SANTORO G, AMBROSIO G, FORMIGARI R, MARCELLETTI C, CHIARIELLO M, MARINO B. Low levels of myocardial superoxide dismutase in patients with atrioventricular canal. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23:306A.

33.ZITTERGRUEN, M M, MURRAY, J C, LAUER, RM, BURNS, TL, SHEFFIELD, V C. Molecular Analysis of Nondisjunction in Down Syndrome Patients With and Without Atrioventricular Septal Defects. *Circulation,* 1995;92:2803-2810.

34.NEWFELD E, SHER M, PAUL M H, NIKAIDOH H. Pulmonary vascular disease in complete atrioventricular canal defects. *Am J Cardiol* 1977; 39:721-6.

35.CLAPP S, PERRY BL, FAROOKI ZQ et al – Down's Syndrome, common atrioventricular canal, and pulmonary vascular obstructive disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990;100:115-21.

36.CLAPP S, PERRY BL, FAROOKI ZQ et al – Surgical and medical results of complete atrioventricular canal: a ten year review. *Am J Cardiol* 1987;59:454-8.

37.HANLY F, FENTON K, CASTAÑEDA A et al – Surgical repair of complete atrioventricular canal disease in infancy. Twenty-year trends. *J Thorc Cardiovasc Surg* 1993; 106:387-97.

38. KRIVIT W, GOOD R A. Simultaneous occurrence of mongolism and leukemia. *Am J Dis Child* 1957;94:289-98.

39. FONG C T, BRODEUR G M. Down's Syndrome and leukemia: epidemiology, genetics, cytogenetics and mechanisms of leukemogenesis. *Cancer Genet Cytogenet* 1987; 28(1):55-76.
40. ZIPURSKI A, PETERS M, POON A. Megakaryoblastic Leukemia and Down syndrome – a review. In McCoy EE, Epstein, CJ. *Oncology and Immunology of Down Syndrome*. New York: Alan R. Liss (pub) 1987 Pp 33-56.
41. FONG C T, BRODEUR G M. Down's Syndrome and leukemia: epidemiology, genetics, cytogenetics and mechanisms of leukemogenesis. *Cancer Genet Cytogenet* 1987; 28(1):55-76.
42. ISELIUS L, JACOBS P, MORTON N. Leukaemia and transient leukaemia in Down syndrome. *Hum Genet* 1990 Oct; 85(5):477-85
43. SHEN JJ, WILLIAMS BJ, ZIPURSKY A, DOYLE J, SHERMAN SL, JACOBS PA, SHUGAR AL, SOUKUP SW, HASSOLD TJ. Cytogenetic and molecular studies of Down syndrome individuals with leukemia. *Am J Hum Genet* 1995;56(4):915-25.
44. AL-KASIM F et al – Incidence and treatment of potentially lethal diseases in transient leukemia of Down's Syndrome: Pediatric Oncology Study Group.
45. LESHIN L. Trissomy 21: the pathology of Down Syndrome, 2000.
46. HASLE H, KEERNDRUP G, JACOBSEN B B. Childhood myelodysplastic syndrome in Denmark: incidence and predisposing conditions. *Leukemia* 1995; 9:1569-72.

47.ZIPURSKY A, THORNER P, DE HARVEN E, CHRISTENSEN H, DOYLE J. Myelodysplasia and acute megakaryoblastic leukemia in Down's syndrome. *Leuk Res* 1994 Mar;18(3):163-71.

48.ZIPURSKY A, THORNER P, DE HARVEN E, CHRISTENSEN H, DOYLE J. Myelodysplasia and acute megakaryoblastic leukemia in Down's syndrome. *Leuk Res* 1994 Mar;18(3):163-71.

49.SLORDAHL SH, SMELAND EB, HOLTE H, GRONN M, LIE SO, Seip Leukemic blasts with markers of four cell lineages in Down's syndrome ("megakaryoblastic leukemia") *Med Pediatr Oncol* 1993;21(4):254-8.

50.OKUDA T, CAI Z, YANG S, LENNY N, LYU CJ, VAN DEURSEN JM, HARADA H, DOWNING JR. Expression of a knocked-in AML1-ETO leukemia gene inhibits the establishment of normal definitive hematopoiesis and directly generates dysplastic hematopoietic progenitors. *Blood* 1998 May 1;91(9):3134-43

51. BENRLEY D. A case of Down's syndrome complicated by retinoblastoma and celiac disease. *Pediatrics* 1975; 56:131-33.

52. WINDHAM GC, BJERKEDAL T, LANGMARK F. A population-based study of cancer incidence in twins and in children with congenital malformations or low birth weight, Norway, 1967-1980. *Am J Epidemiol* 1985; 121: 49-56

53. SATGÉ D, LE TOURNEAU A, VERGER JP et al. A case report of Down syndrome and centroblastic lymphoma. *Pathol Res Pract* 1996; 192: 1266-69.

54. NAROD SA, STILLER CA, LENOIR GM. An estimate of the heritable fraction of childhood cancer. *Br J Cancer* 1997; 63: 993-99.
55. SATGÉ D, SACCO AJ, CURE H, LEDUC B, SOMMELER D, VEKEMANS MJ. An excess of testicular germ cell tumours in Down's syndrome; Three case reports and a review of the literature. *Cancer* 1997; 80: 929-35.
56. DUNNE F J. Alzheimer Disease, Down Syndrome and their Relationship. *BMJ* 1994;309:418.
57. GRONER Y, BERNSTEIN Y et al – Molecular genetics of Down syndrome: transgenic models for Down syndrome related gene dosage effects, 1999.
58. CATALDO A M, PETERHOFF C M et al – Endocytic pathway precede amyloid beta deposition in sporadic Alzheimer disease and Down Syndrome. *Am J Pathology* 2000; 157: 277-286.
59. ISACSON O, SEO H, LIN L, ALBECK D, GRANHOLM A C. Alzheimer's disease and Down's Syndrome: roles of APP, trophic factors and Ach. *Trends in neurosciences* 2002; 25 :79-84.
60. ZARATE N, MEARIN F, HIDALGO A, MALAGELADA JR. Prospective evaluation of esophageal motor dysfunction in Down's syndrome. *Am J Gastroenterol.* 96(6):1718-24, 2001.
61. AGARDH D et al. Tissue transglutaminase autoantibodies and human leucocyte antigen in Down's syndrome patients with coeliac disease. *Acta Paediatr* 91: 34-38, 2002.

62. SAKAI T, WAKIZAKA A, NIRASAWA Y, ITO Y. Point nucleotide changes in both the RET proto-oncogene and the endothelin-B receptor gene in a Hirschsprung disease patient associated with Down Syndrome. *Tohoku J Exp Med* 1999; 187 (1).
63. MARCUS CL et al. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Pediatrics* 88(1): 132-139, 1991.
64. LEFAIVRE J et al. Down syndrome: Identification and surgical management of obstructive sleep apnea. *Plastic Reconstr Surg* 99(3): 629-637, 1997.
65. CREMERS, MJ, BOL E, DE ROOS F, VAN GUJN J. Risk of sports activities in children with Down's syndrome and atlantoaxial instability. *The Lancet* 1993; 342:511-4.
66. Facts about Down Syndrome:  
<http://www.nichd.nih.gov/publications/pubs/downsyndrome/down.htm>
67. Dr. WILLIAM SCHWAB, MD. Sexuality in Down Syndrome
68. SCHERZER, AL.. The adolescent. In P.T. Roger & M. Coleman (eds), *Medical care in Down Syndrome: a preventive medicine approach*. 1992;P 115-144, New York: Marcel Dekker, Inc.
69. PUESCHEL, S.M. Masturbation during adolescence: Down Síndrome. Paper and abstracts for professional, 1986; 9,1.
70. MYERS, B.A. & PUESCHEL, S.M. Psychiatric disorders in a population with Down Syndrome. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1991; 179, 609-613.
71. BOVICELLI, L, ORSINI, L.F, RIZZO, N, et al. Reproduction in Down Syndrome. *Obstetrics and gynecology*. 1992;59, 135-175.



72. Don C. Von DYKE MD, DIANNE M. Mc BUEN MD, ANDREA SHERBONDY MD. Issues of sexuality in Down Syndrome. *Journal of Down Syndrome Research and Practice*, vol 3, issue 2, 1995.
73. SHERIDAN R., LURENA J, NATKIN S, DEBENHAM P. Fertility in a male with trisomy 21. *Journal of Medical Genetic*, 1989;26: 294-298.
74. FORESTA C, GALEAZZI C., BETTELLA A, STELLA M, SCANDELLARI C. High incidence of sperm sex aneuploidies in two patients with Klinefelter's syndrome. *J. Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:203-05.
75. ASSEL BG, LEWIS SM, DICKERMANN LH. Single-operator comparison of early and mid-second-trimester amniocentesis. *Obstet. Gynecol*, 1992;79:940.
76. ISFER MW, SANCHEZ SC, SAITO M. Medicina fetal – Diagnóstico pré-natal e conduta. 1996. Editora Revinter 361-364;369-394.
77. K MANN, ZP FOX, SJ ABBS, et al. Development and implementation of a new rapid aneuploidy diagnostic service within the UK National Health Service and Implications for future of prenatal diagnosis. *Lancet*, 2001;358:1057-61
78. S CICERO, P CURCIO, A PAPAGEORGHIOU, et al. Absence of nasal bone in fetuses with trisomy 21 at 11-14 weeks of gestation: an observational study. *Lancet*, 2001;358:1665-67
79. DOWN LJ. Observations on an ethnic classification of idiots. *Clinical Lectures and Reports. London Hospital*, 1866;3:259-62
80. NICOLAIDES KH, AZAR G, BYRNE D, et al. Fetal nuchal translucency: ultrasound screening for chromosomal defects in first trimester of pregnancy. *BMJ*, 1992; 304:867-69

81. SNIDJERS RMJ, NOBLE P, SEBIRE N, et al. UK multicentre project on assessment of risk of trissomy 21 by maternal age and fetal nuchal translucency thickness at 10-14 weeks of gestation. *Lancet* 1998; 351: 343-46
82. LEN LESHIN, MD, FAAP. Prenatal Screening for Down syndrome. Copyright 1998-2001
83. PAUL DICK, MDCM, FRCPC. Prenatal Screening and Diagnosis for Down Syndrome Prevention
84. PERTL B, YAU SC, SHERLOCK J, et al. Rapid molecular method for prenatal detection of Down's syndrome. *Lancet* 1994; 343: 1197-98
85. LEVETT LJ, LIDDLE S, MEREDITH R. A large-scale evaluation of amnio-PCR for the rapid prenatal diagnosis of fetal trissomy. *Ultrasound Obstet Gynaecol*, 2001;17: 115-18
86. SCHMIDT W, JENDERNY J, HECHER K, et al. Detection of aneuploidy in chromosomes X, Y, 13, 18 and 21 by QF-PCR in 662 selected pregnancies at risk. *Mol Hum Reprod* ,2000;6:855-60.
87. MERKATZ, I.R.; NITOWSKI, H.M.; MACRI, J.N.; JOHNSON, W.E. An association between low maternal serum alpha-fetoprotein and fetal chromosome abnormalities. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1984;148: 886.
88. CUCKLE HS, WALD NJ, LINDENBAUM RH. Maternal serum alphafetoprotein measurement: A screening test for Down syndrome. *Lancet*, 1984;1:926
89. CANICK JÁ, KNIGHT GJ, PALOMACKI GE, et al. Low second trimester maternal serum un-conjugated oestriol in pregnancies with Down's syndrome. *Br. J. Obstet. Gynaecol.*, 1988;95:330.

90. HADDOW JE, PALOMAKI GE, KNIGHT G.J, et al Screening of Maternal Serum for fetal Down's syndrome in the first trimester. The New England Journal of Medicine,1998;338:955-962