



21

SÍNDROME DE DOWN

ZAN MUSTACCHI

Capítulo 21

SÍNDROME DE DOWN

ZAN MUSTACCHI

INTRODUÇÃO

CARACTERIZAÇÃO GERAL

O comprometimento intelectual é a consequência mais deletéria da síndrome de Down (SD). Em 1985 a Organização Mundial de Saúde (OMS) relatou a ocorrência de cerca de 10% de deficientes na população brasileira, sendo 50% portadores de deficiência mental, 20% portadores de deficiência física, 13% portadores de deficiência auditiva, 7% portadores de deficiência visual e 10% portadores de deficiência múltipla.

Inúmeras são as variantes que comprometem a aptidão da aprendizagem, que está certamente ligada a dois aspectos de Saúde Pública : um de caráter constitucional e o outro ambiental. O aspecto constitucional pode ser genético ou hereditário. O aspecto ambiental, por sua vez, tem importância especial pois pode ser modificado pela educação, sanitarismo (higiene e saúde), nutrição e fatores sócio-econômicos. Por outro aspecto, fatores ambientais, em diferentes níveis e em momentos indeterminados, podem ser questionados como sendo indutores do que chamamos de acidente genético, como por exemplo : além dos clássicos fatores ambientais como infecções virais (rubéola, citomegalovírus, toxoplasmose), radiação ionizante, hormônios e drogas medicamentosas, outras inúmeras situações, isoladamente ou em conjunto podem acarretar distúrbios do desenvolvimento embriológico levando a anomalias na maturação neuropsicomotora.

Transcorreu meio século desde que Jerome Lejeune correlacionou o fenótipo da Síndrome de Down com a sua expressão cariotípica mais frequente, a trissomia do cromossomo 21, em homenagem ao médico inglês John Langdon Down, que há 140 anos na Inglaterra havia descrito um grupo distinto de portadores de um comprometimento intelectual, registrando o fato ao caracterizar detalhes fenotípicos clássicos de uma então considerada doença da Idiotia Mongólica, como a síndrome que veio a ser conhecida como Síndrome de Down (Down, 1866): Tradução parcial do texto original.

“Those who have given any attention to congenital mental lesions, must have been frequently puzzled how to arrange, in any satisfactory way, the different classes of this defect which may have come under their observation. Nor will the difficulty be lessened by an appeal to what has been written on the subjects. The systems of classification are generally so vague and artificial, that, not only do they assist but feebly, in any

mental arrangement of the phenomena which are presented, but they completely fail in exerting any practical influence on the subject.

The medical practitioner who may be consulted in any given case, has, perhaps in a very early condition of the child's life, to give an opinion on points of vital importance as to the present condition and probable future of the little one. Moreover, he may be pressed as to the question, whether the supposed defect dates from any cause subsequent to the birth or not. Has the nurse dosed the child with opium? Has the little one met with any accident? Has the instrumental interference which maternal safety demanded, been the cause of what seems to the anxious parents, a vacant future? Can it be that when away from the family attendant the calomel powders were judiciously prescribed? Can, in fact, the strange anomalies which the child presents, be attributed to the numerous causes which maternal solicitude conjures to the imagination, in order to account for a condition, for which any cause is sought, rather than hereditary taint or parental influences? Will the systems of classification, either all together, or any one of them, assist the medical adviser in the opinion he is to present, or the suggestions which he is to tender to the anxious parent? I think that they will entirely fail him in the matter, and that he will have in many cases to make cases to make a guarded diagnoses and prognosis, so guarded, in fact, as to be almost value-less, or to venture an authoritative assertion which the future may perhaps confirm.

I have for some time had my attention directed to the possibility of making a classification of the feeble-minded, by arranging them around various ethnic standards, _in other words, framing a natural system to supplement the information to be derived by an enquiry into the history of the case.

I have been able to find among the large number of idiots and imbeciles which come under my observation, both at Earlswood and the out-patient department of the Hospital, that a considerable portion can be fairly referred to one of the great divisions of the human family other than the class from which they have sprung. Of course, there are numerous representatives of the great Caucasian family. Several well-marked examples of the Ethiopian variety have come under my notice, presenting the characteristic malar bones, the prominent eyes, the puffy lips, and retreating chin. The woolly hair has also been present, although not always black, nor has the skin acquired pigmentary deposit. They have been specimens of white Negroes, although of European descent.

Some arrange themselves around the Malay variety, and present in their soft, black, curly hair, their prominent upper jaws and capacious mouths, types of the family which people the South Sea Islands.

Nor have there been wanting the analogues of the people who with shortened foreheads, prominent cheeks, deep-set eyes, and slightly apish nose, originally inhabited the American Continent.

The great Mongolian family has numerous representatives, and it is to this division, I wish, in this paper, to call special attention. A very large number of congenital idiots are typical Mongols. So marked is this, that when placed side by side, it is difficult to believe that the specimens compared are not children of the same parents. The number of idiots who arrange themselves around the Mongolian type is so great, and they present such a close resemblance to one another in mental power, that I shall describe an idiot member of this racial division, selected from the large number that have fallen under my observation.

The hair is not black, as in the real Mongol, but of a brownish colour, straight and scanty. The face flat and broad, and destitute of prominence. The cheeks are roundish, and extended laterally. The eyes are obliquely placed, and the internal canthi more than normally distant from one another. The palpebral fissure is very narrow. The forehead is wrinkled transversely from the constant assistance which the levatores palpebrarum derive from the occipito-frontalis muscle in the opening of the eyes. The lips are large and thick with transverse fissures. The tongue is long, thick, and is much roughened. The nose is small. The skin has a slight dirty yellowish tinge, and is deficient in elasticity, giving the appearance of being too large for the body.

The boy's aspect is such that it is difficult to realize that he is the child of Europeans, but so frequently are these characters presented, that there can be no doubt that these ethnic features are the ethnic features are the result of degeneration.

The Mongolian type of idiocy occurs in more than ten per cent. of the cases which are presented to me. They are always congenital idiots, and never result from accidents after uterine life. They are, for the most part, instances of degeneracy arising from tuberculosis in the parents. They are cases which very much repay judicious treatment. They require highly azotised food with a considerable amount of oleaginous material. They have considerable power of imitation, even bordering on being mimics. They are humorous, and a lively sense of the

ridiculous often colours their mimicry. This faculty of imitation given to the results obtained. They are usually able to speak; the speech is thick and indistinct, but may be improved very greatly by a well-directed scheme of tongue gymnastics. The co-ordinating faculty is abnormal, but not so defective that it cannot be greatly strengthened. By systematic training, considerable manipulative power may be obtained.

The circulation is feeble, and whatever advance is made intellectually in the summer, some amount of retrogression may be expected in the winter. Their mental and physical capabilities are, in fact, directly as the temperature.

The improvement which training effects in them is greatly in excess of what would be predicated if one did not know the characteristics of the type. The life expectancy, however, is far below the average, and the tendency is to the tuberculosis, which I believe to be the hereditary origin of the degeneracy.

Apart from the practical bearing of this attempt at an ethnic classification, considerable philosophical interest attaches to it. The tendency in the present day is to reject the opinion that the various races are merely varieties of the human family having a common origin, and to insist that climatic, or other influences, are insufficient to account for the different types of man. Here, however, we have examples of retrogression, or at all events, of departure from one type and the assumption of the characteristics of another. If these great racial divisions are fixed and definite, how comes it that disease is able to break down the barrier, and to simulate so closely the features of the members of another division. I cannot but think that the observations which I have recorded, are indications that the differences in the races are not specific but variable.

These examples of the result of degeneracy among mankind, appear to me to furnish some arguments in favour of the unity of the human species."

Antes mesmo de J.L. Down, Juan Esquirol em 1838, descreveu um presumível caso de SD. Em 1866, Seguin relata uma criança provavelmente portadora de SD, definindo-a como portadora de Idiotia Furfurária. Em 1866, Duncan descreve uma menina com "cabeça pequena e redonda, olhos lembrando os dos chineses, língua ampla e protusa e que conhecia algumas palavras" .

A descrição de J.L. Down foi muito mais clara e até hoje caracteriza os pontos cardinais da SD. Antes mesmo de publicações de relatos, há sugestões na literatura de prováveis casos, por exemplo, no quadro de Sir Joshua Reynolds (pintado em 1773 e intitulado "Lady Cockburn y sus hijos"), que mostra o menino com traços faciais geralmente observados nos portadores

de SD. Apesar disto, não há nenhum documento descrito do relato de portadores de SD, antes do século passado (Figura 21.1).



Figura 21.1: Quadro Lady Cockburn y sus hijos de Sir Joshua Reynolds (1773).

Após a caracterização física oferecendo uma adequada condição de distinção da síndrome por observações eminentemente clínicas, a descrição da expressão fenotípica vem sendo ampliada.

A determinação etiológica da SD foi realizada a partir da padronização do estudo em citogenética humana que possibilitou por sua vez Jerome Lejeune a perceber que os portadores do até então conhecido como Mongolismo, ao invés de possuírem 46 cromossomos agrupados em 23 pares, tinham 47 cromossomos, identificando o cromossomo extra como cromossomo do par 21 (Figura 21.2 a/b/c).

ASPECTOS GENÉTICOS

A síndrome de Down pode ser causada por três fundamentais tipos de comprometimentos cromossômicos: Trissomia Simples, também conhecida como não disjunção do cromossomo de número 21, que ocorre em 96% dos casos; Translocação, que acontece em indivíduo com síndrome de Down apresentando 46 cromossomos e não 47 que estão presentes na Trissomia Simples; e Mosaicismo, com ocorrência de 2%, este último é caracterizado por no mínimo duas populações celulares diferentes, isto é, o indivíduo apresenta um percentual de suas células normais, com 46 cromossomos, e outro percentual no mesmo indivíduo, com 47 cromossomos simulando uma forma parcial de Trissomia. Foi reconhecida uma alteração estrutural das proteínas dos fusos (presnilinina 1 e 2) que também estão vinculadas a não-disjunção (Figuras 21.3 a/b/c/d, 21.4 a/b e 21.5 a/b/c/d).



Figura 21.2 - a: Primeiro grupo de geneticistas que envolveram-se com a melhor qualidade de vida dos portadores de síndromes genéticas e principais formadores de profissionais na área da Genética Clínica mundial. Professores: Willy Beçak, Jerome Lejeune e Oswaldo Frota Pessoa



Figura 21.2 - b: Professor Jerome Lejeune que descreveu a correlação clínica e citogenética da trissomia do cromossomo 21 além de muitas outras síndromes de comprometimento cromossômico.

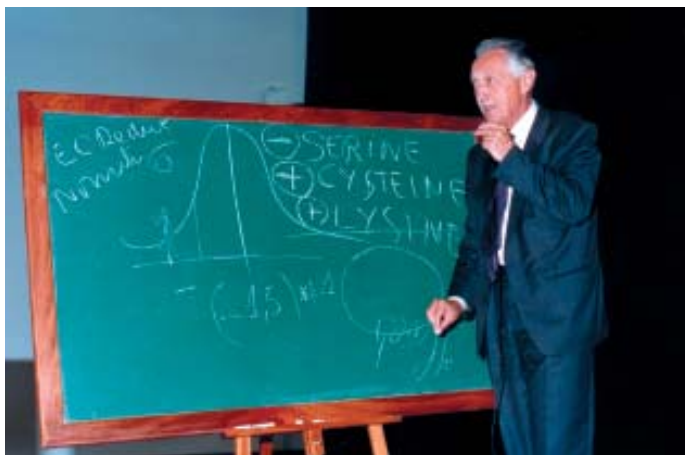


Figura 21.2 - c: Professor Jerome Lejeune expondo o modelo estatístico da concentração sérica da serina e cisteína.

O importante é reconhecer que o braço longo do cromossomo 21 é que deverá estar em excesso com relação ao seu material para caracterizar a síndrome de Down; não havendo, portanto, a necessidade de uma real Trissomia completa do cromossomo 21. O risco de ocorrência populacional está por volta de 1 para 1000 a 1 para 800 nascimentos vivos. Sem dúvida, vários fatores ambientais tem sido reportados como agentes corroboradores desta síndrome cromossômica, no entanto sabemos que o fator ambiental universalmente reconhecido como favorecedor do evento síndrome de Down, é a idade dos pais, e principalmente a idade materna.

A European Registry of Congenital Anomalies and Twins (EUROCAT) detectou a frequência de portadores de síndrome de Down em 1 para 650 nascimentos, sendo este número dez vezes mais alto em abortos espontâneos no primeiro trimestre de gestação e caracterizou que a observação de 56% de neonatos com síndrome de Down eram produtos de mães com idade igual ou superior a 35 anos (figura 21.6).

O material cromossômico a mais existente nos portadores de síndrome de Down, tem origem paterna em 20% dos casos, e o restante tem sua origem materna; tendo sido detectada a presença do cromossomo extra

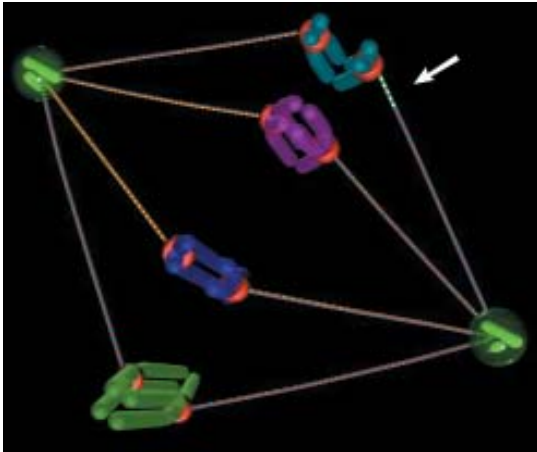


Figura 21.3 - a: Computação gráfica demonstrando a meiose com os cromossomos na linha equatorial. Observe a existência de uma anormalidade do fuso em um dos cromossomos do par superior.

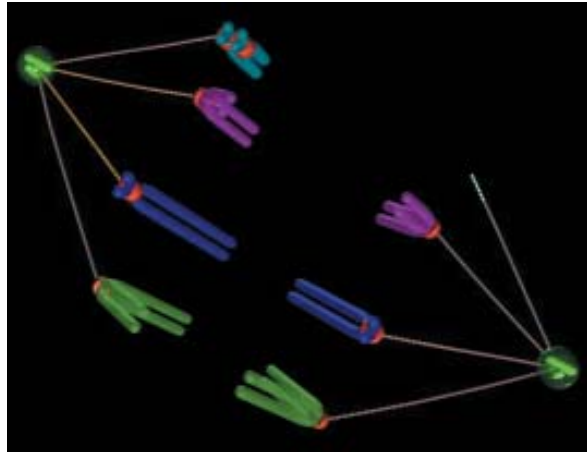


Figura 21.3 - b: Computação gráfica da expressão de uma não disjunção do par cromossômico superior com ruptura do fuso acarretando uma célula trissômica (superior) e uma monossômica (inferior).

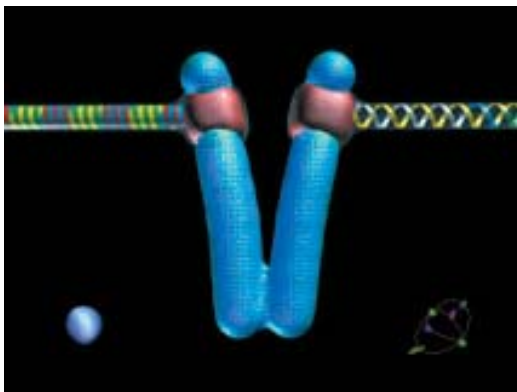


Figura 21.3 - c: Visualização esquemática enfatizando diferença entre segmentos dos fusos que tracionam os cromossomos pareados definida como deficiência das presnilinas 1 e 2.

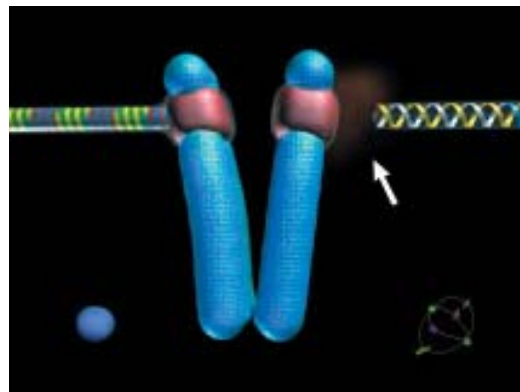


Figura 21.3 - d: Ponto de ruptura do fuso comprometido. Esquema do quadro que gera o mecanismo da trissomia simples por não disjunção.



Figura 21.4 - a: Simulação do momento imediatamente prévio à Translocação Robertsoniana onde os braços curtos de ambos os cromossomos são deletados.

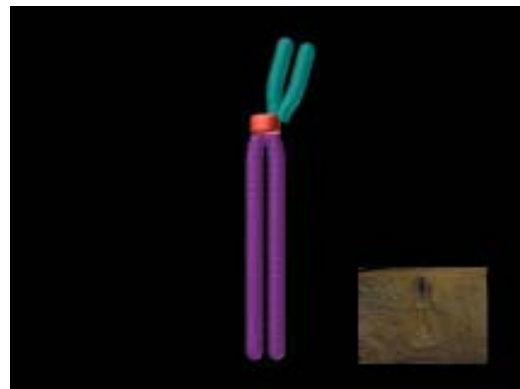


Figura 21.4 - b: Situação que configura praticamente o fim do rearranjo cromossômico de uma translocação robertsoniana, onde os dois braços longos se interligam pelo centromero formando um cromossomo anômalo.

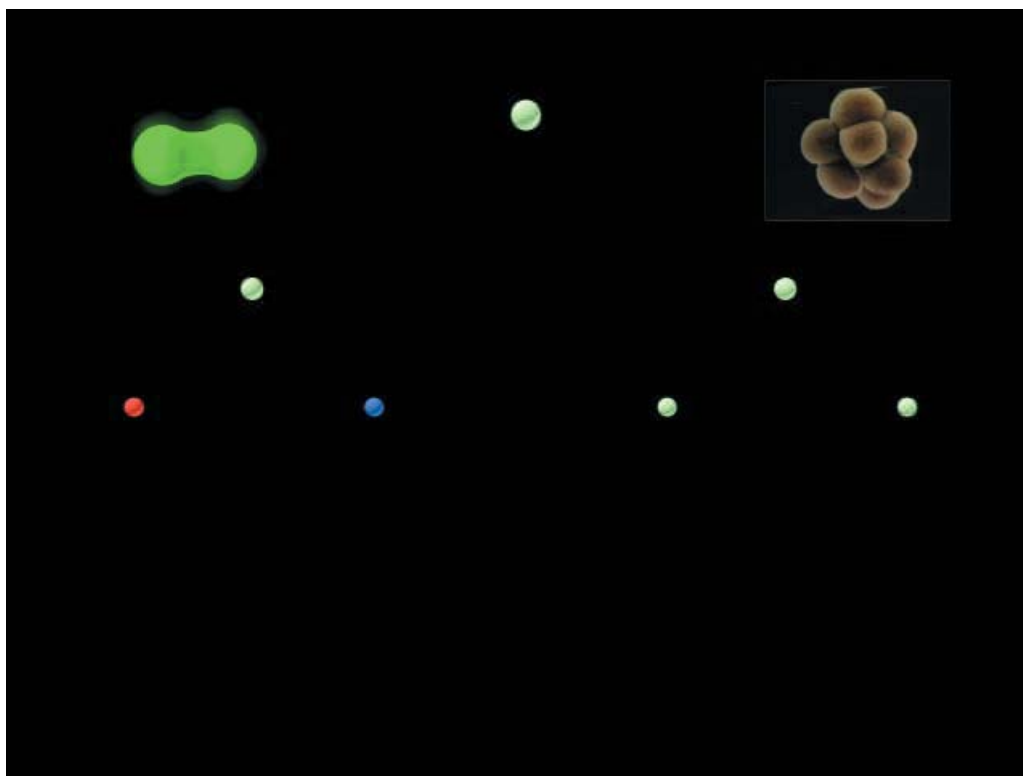


Figura 21.5 - a: ● Célula com 46 cromossomos. ● Célula com 45 cromossomos (Monossomia do cromossomo 21) ● Célula com 47 cromossomos (Trissomia do cromossomo 21). O evento da não disjunção ocorreu na segunda divisão de uma das duas células que se originaram do zigoto.

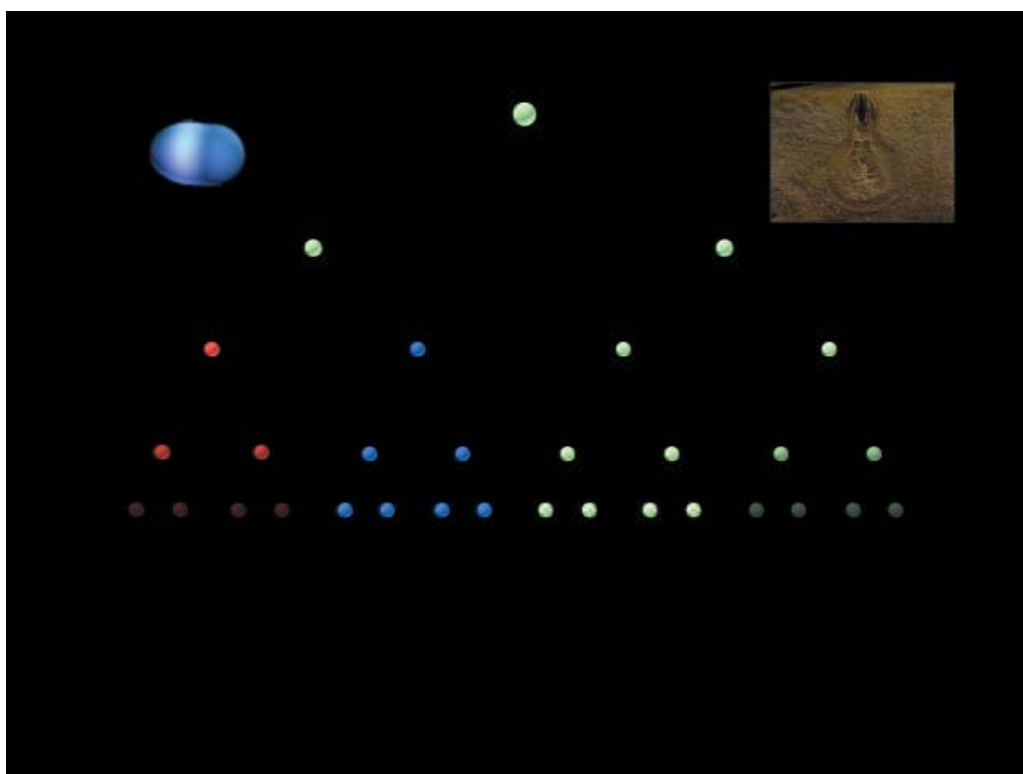


Figura 21.5 - b: Sequência do momento da figura anterior observando-se a composição resultante definida como mosaico de 50% (● 50% e ● 50%).

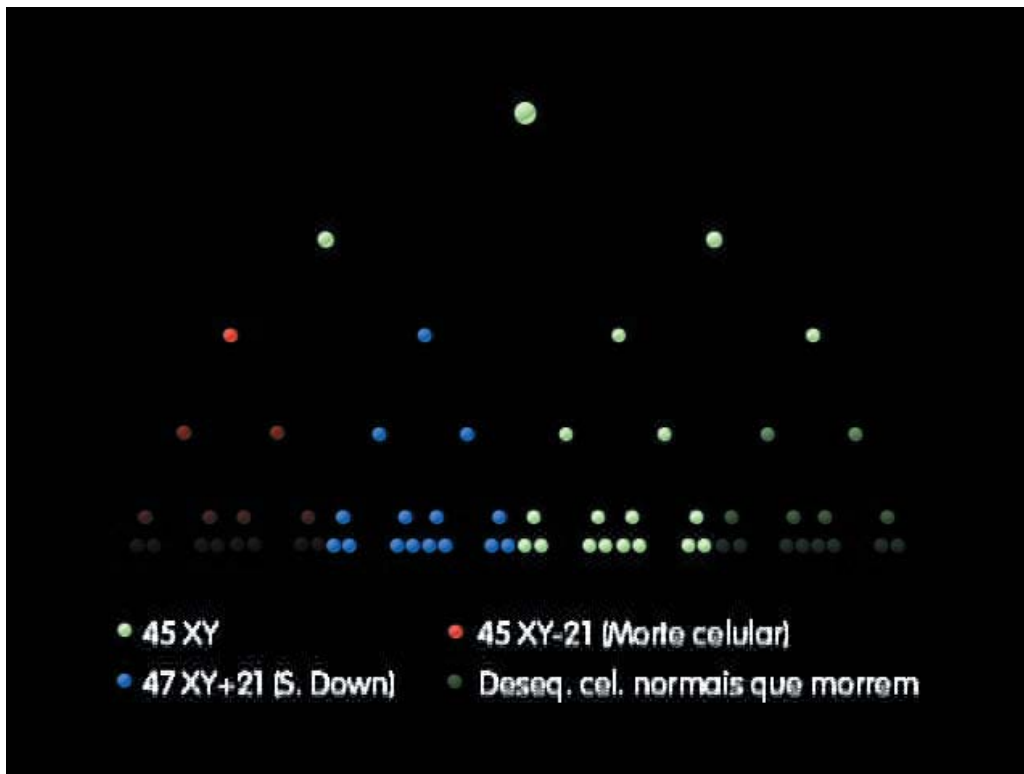


Figura 21.5 - c:

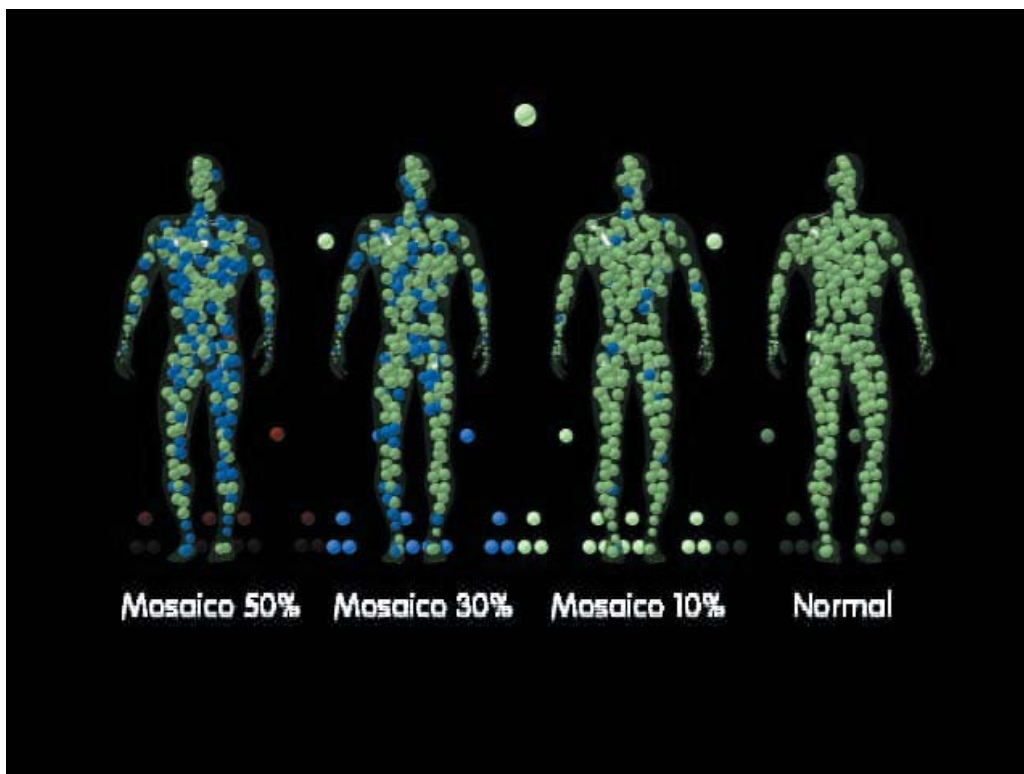


Figura 21.5 - d: Simulação de diferentes percentuais de células trissômicas (azuis) e células normais (verdes) em diferentes frequências de mosaicos.

em 0,27% a 1,3% dos pais de crianças afetadas com mosaicismos de síndrome de Down.



Figura 21.6: A porcentagem da prolifidade na década de 1980 era certamente diferente da atual, entretanto a tabela do senso deste período estabelece claramente a relação da idade materna, frequência de prolifidade e do produto gestacional portador da Síndrome de Down.

O cromossomo 21 representa 1.5% do genoma humano, mede aproximadamente 50 Mb, podendo conter de 500 a 2000 loci gênicos, dos quais menos de 50 são conhecidos. O mapeamento do cromossomo 21 tem sido comparado à estrutura do cromossomo 16 no camundongo MMU16. Esta linhagem que apresenta trissomia do cromossomo 16 tem expressões fenotípicas comparáveis aos dos indivíduos portadores de SD (Figura 21.7).

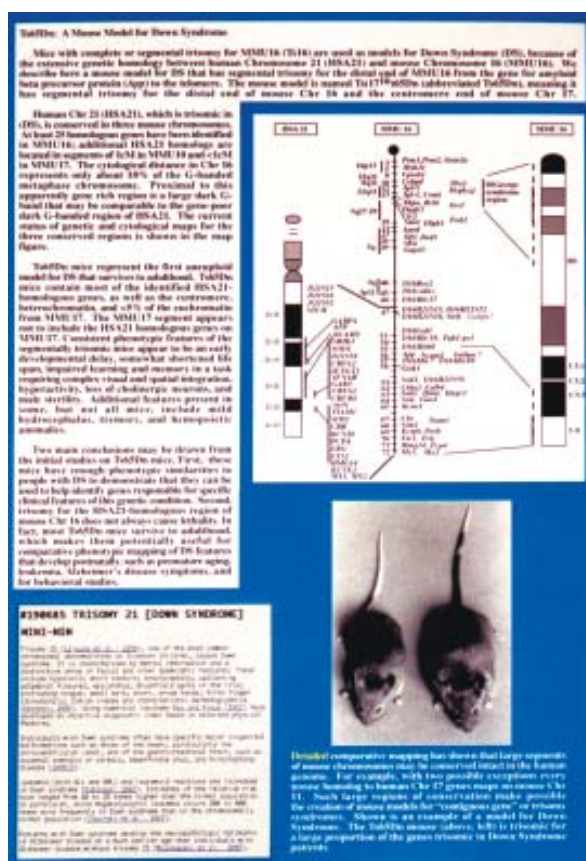


Figura 21.7: Trabalho publicado e apresentado na reunião do MIGDS (American Interest Group of Down's Syndrome) de 1998 onde caracteriza-se o cromossomo homólogo ao 21 humano com um dos modelos de camundongos transgênicos.

Segundo Korenberg (1991) o cromossomo 21 é o menor dos cromossomos humanos e tem sido sujeito de interesse pela sua cópia extra existente nos portadores de SD, considerando-se também que há importantes genes identificados em indivíduos com anomalias de regiões deste cromossomo, facilitando a correlação genótipo/fenótipo, como por exemplo, comprometimento intelectual, risco de cardiopatias congênitas, leucemias e doença de Alzheimer (Figuras 21.8 e 21.9).



Figura 21.8: Estrutura gráfica de sequência de grupo de bandas do braço longo do cromossomo 21.

Figura 21.9: Correlação genótipo-fenótipo da estrutura distal do braço longo do cromossomo 21 há íntima localização de grupo de genes correlacionados com cardiopatia, leucemia, etc.



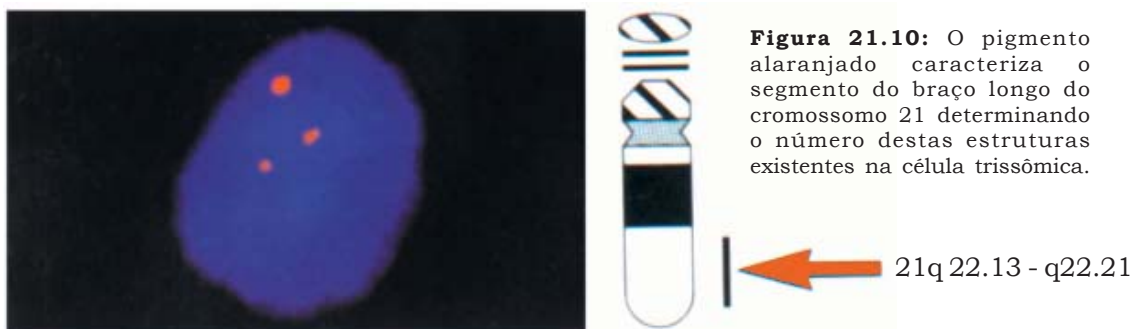
Com os recentes avanços da Biologia Molecular provavelmente muito em breve poderemos fazer o diagnóstico pré-natal, colhendo somente sangue periférico materno, e mais precocemente a partir do pós-momento de nidação, portanto provavelmente entre o décimo e o décimo oitavo dia após a fecundação. No momento, o diagnóstico pré-natal de certeza só pode ser realizado por duas técnicas, a primeira delas por volta da décima segunda semana que é a punção de vilocoreal, e segunda a partir da décima quarta semana, que é a punção do líquido amniótico. Em ambas as situações há a necessidade de se realizar o exame cariotípico do material colhido, e somente a punção de líquido amniótico pode permitir investigação mais ampla de eventuais erros metabólicos e ou defeitos de tuboneural. O estudo ultrassonográfico morfológico fetal muitas vezes pode auxiliar no alerta ao diagnóstico, no entanto há a necessidade de um equipamento de muito boa

resolução e principalmente de um profissional altamente qualificado; e a identificação da translucência nucal maior que 4mm sugere feto com síndrome de Down.

O recém-nascido com síndrome de Down, habitualmente tem sua expressão fenotípica muito clássica, o que permitirá a um profissional habilitado, um diagnóstico com margem de certeza muito elevada, mas a única certeza absoluta será caracterizada com estudo da cariotipagem deste bebê.

Um dos pontos mais importantes é preocupar-se com as condições de vitalidade do recém-nascido, visto que há uma frequência de 50% de cardiopatia congênita nos portadores de síndrome de Down, cuja expressão clínica somente é caracterizada por um sopro cardíaco na metade dos casos, o que justifica uma investigação armada (Ecodopplercardiografia Bidimensional Colorida) em todos os casos.

Em 1994 Korenberg e col. construíram um mapa fenotípico da síndrome de Down com 25 características bem definidas em regiões entre 2 e 20 megabases (Mb) e caracterizaram que a região distal 21q22 em duplicata também contribui com as principais características da síndrome de Down, apesar da grande polêmica sobre a região mínima que é necessária para a expressão do fenótipo síndrome de Down ser considerada ao redor de D21S55. É importante lembrar que deve existir uma interrelação cromossômica implicando e contribuindo com as alterações clínicas e laboratoriais detectadas no portador de síndrome de Down e este fato, é claro, resulta na dificuldade da construção do exato mapa genótipo/fenótipo da síndrome de Down. Tem sido descritos novos marcadores cromossômicos alcançando uma resolução de aproximadamente 2 centiMorgans (cM) conseguindo-se realizar mapas do cromossomo 21 com melhor identificação dos genes, permitindo uma sequenciação gênica mais completa. Esta sequenciação implica em sofisticadas técnicas incluindo hibridização *in situ* com fluorescência (FISH), técnica que permite a detecção de alterações cromossômicas através de sondas específicas de DNA marcadas com substâncias fluorescentes, mesmo em situações onde a célula não está em divisão e sem necessidade de cultura celular, sendo esta tecnologia indicada inclusive para uso em raspados (swabs) de mucosa oral para diagnóstico preciso e rápido da Síndrome de Down; identificações de exons e técnicas de PCR que provavelmente conseguirão identificar e caracterizar todas as expressões do genoma humano (Figura 21.10).



O nosso maior interesse no momento está vinculado aos resultados práticos que estes estudos possam nos auxiliar na ansiedade terapêutica.

As trissomias homólogas à trissomia do cromossomo 21 humano já foram descritas por Andrlé e col. em 1979 em primatas superiores (gorilas e chimpanzés) que na realidade pouco se prestam para modelos de experimentação devido a sua geração ser longa e de pouca prole.

Recentemente vários modelos de camundongos foram identificados e produzidos, dando oportunidade a uma melhor interpretação e viabilização dos processos que envolvem o conhecimento da expressão dos genes responsáveis pela síndrome de Down. Um destes genes DSC1 (*Down Syndrome Candidate 1*) foi detectado como envolvido na expressão do desenvolvimento fetal como sendo um importante candidato implicando na patogênese do comprometimento intelectual e cardíaco dos portadores de síndrome de Down.

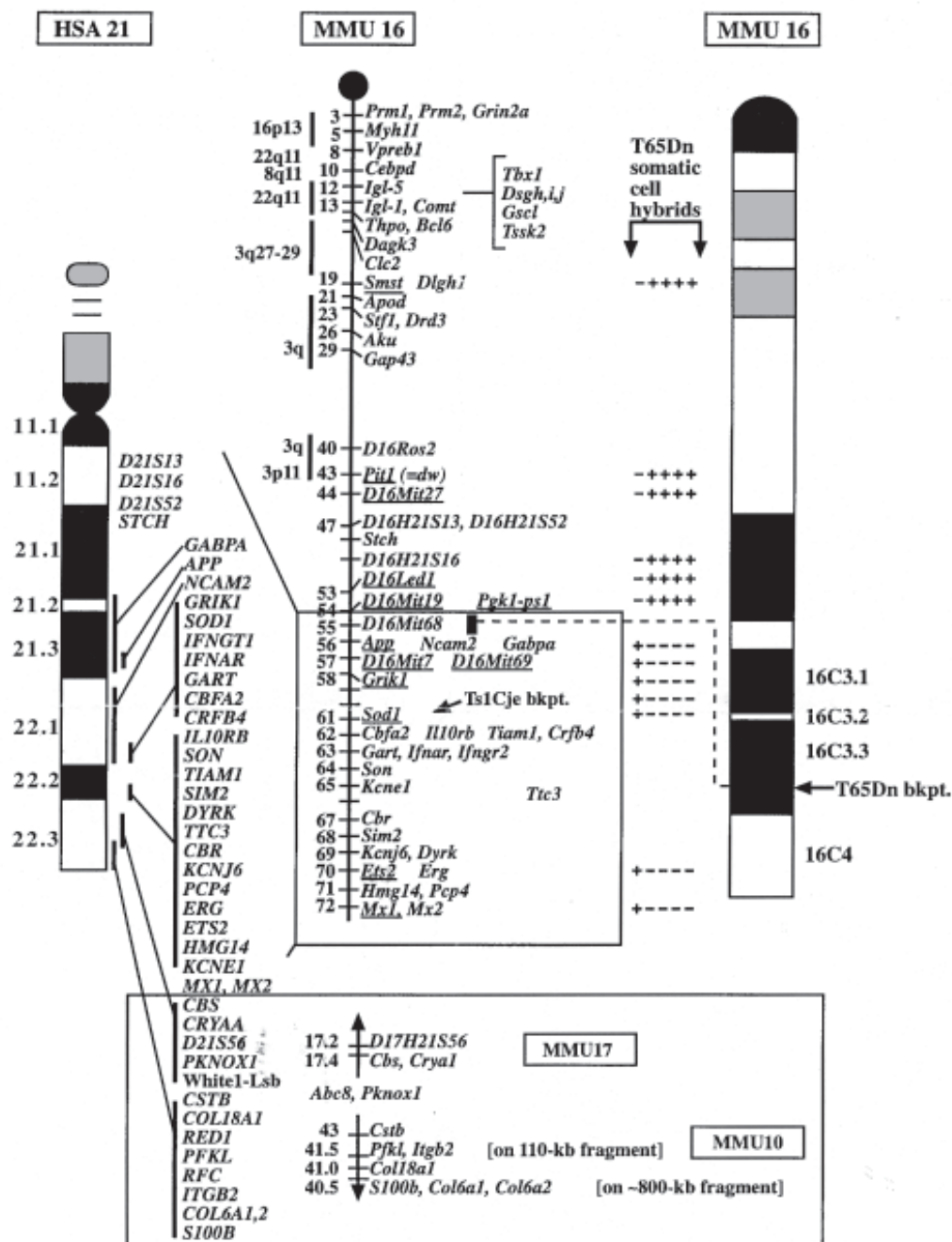
Dos modelos animais para experimentos o primeiro descrito foi o MMU16, camundongo portador da trissomia do cromossomo 16 que em sua porção distal do braço longo congrega uma sequência gênica idêntica à existente na porção distal do cromossomo 21 humano. Entretanto neste cromossomo 16 existem genes que estão aparentemente repetidos no cromossomo 10 e 17 do mesmo camundongo como também dos cromossomos humanos 16, 22 e 3 (Quadro 21.1 e Tabela 21.1).

A segunda modalidade de camundongos que despertou grande interesse foram os transgênicos que contém seguimentos cromossômicos mais amplos (do tamanho de várias megabases) que tem sido clonados com cromossomos artificiais de leveduras YAC, (Yeast Artificial Chromosomes). Mediante técnicas especiais tem-se conseguido produzir camundongos transgênicos que contenham um segmento cromossômico humano de 650 Kb, em que já estivesse contido o gen APP completo de 400 Kb pertencente ao cromossomo 21 humano; este último gene está intimamente relacionado com a indução da proteína β -amilóide e a doença de Alzheimer, locus este determinado por YAC.

Segundo Penrose, as causas da síndrome de Down podem ser divididas em dois grupos:

1. *Causas que dependem da idade materna:* Quando ocorre uma não disjunção na ovogênese (pré-zigótica) dando origem ao portador de síndrome de Down por Trissomia simples. O risco de recorrência, para um segundo filho do mesmo casal é de 4,5% para mães de 45 a 49 anos de idade.
2. *Causas que não dependem da idade materna:* Podem ser de 2 tipos:
 - a) Quando ocorre uma não disjunção pós-zigótica; na mitose do próprio zigoto, dando origem ao portador de síndrome de Down por trissomia simples ou a partir da segunda divisão do zigoto originando várias expressões de mosaicismo. Tratando-se de um acidente na gravidez, o risco de recorrência é desprezível (por volta de 1%) (*ver Capítulo 2 “Entendendo a Prevenção das Dismorfologias e Capítulo 6 “Estudo do Cariótipo humano e principais Cromossomopatias*);
 - b) Quando ocorre uma **Translocação** do cromossomo n.º 21 sobre o n.º 15 dando origem ao portador de síndrome de Down por translocação. Se a translocação já estiver presente no organismo materno, sob a forma equilibrada, o risco de recorrência é de 20%.

Quadro 21.1: Comparação do genótipo do cromossomo 21 humano e de seus homólogos de camundongos transgênicos.



O cromossomo 21 humano (HSA21), o 16 do camundongo (MMU16), o cromossomo 10 e 17 do camundongo (MMU10 e MMU17) se correlacionam em determinados segmentos onde a sigla T65Dn indica a porção do MMU16 que se encontra translocado no camundongo com esta trissomia parcial segmento este, determinado através de YAC.

Tabela 21.1: Localização dos Genes HSA21 e seus homólogos no genoma do camundongo. Segundo Mouse Genome Database.

Localização Cromossômica Humana	Simbologia do Gen Humano	Cromossomo do Camundongo	Distância em cM do Centromero em camundongo	Símbolo do Gene do camundongo	Nome do Gene
21	<i>PCP4</i>	16	68.30	<i>Pcp4</i>	Purkinje cell prote in-4
21q11	<i>D21S13E</i>	16	47.10	<i>D16H21S13e</i>	DNA segment, Chr 16, human D21S13
21q11	<i>D21S52</i>	16	47.10	<i>D16H21S52</i>	DNA segment, Chr 16, human D21S52
21q11.1	<i>STCH</i>	16	47.10	<i>Stch</i>	stress 70 chaperone protein, microsome-associated, 60kd
21q11.2	<i>D21S16</i>	16	47.10	<i>D16H21S16</i>	DNA segment, Chr 16, human D21S16
21q21-22.1	<i>GABPA</i>	16	57.00	<i>Gabpa</i>	GA repeat binding protein, alpha
21q22.1	<i>APP</i>	16	55.60	<i>App</i>	amyloid beta (A4) precursor protein
21q22.1	<i>NCAM2</i>	16	55.60	<i>Ncam2</i>	Neural cell adhesion molecule 2
21q22.1	<i>IFNAR</i>	16	62.80	<i>Ifnar</i>	interferon (alpha and beta) receptor
21q22.1	<i>IFNGR2</i>	16	-1.00	<i>Ifngr2</i>	interferon gamma receptor 2
21q22.1	<i>GART</i>	16	62.80	<i>Gart</i>	phosphoribosylglycinamide formyltransferase
21q22.1	<i>SOD1</i>	16	61.20	<i>Sod1</i>	superoxide dismutase-1, soluble
21q22.1	<i>KCNE1</i>	16	62.00	<i>Kcne1</i>	potassium voltage-gated channel, Isk-related subfamily, member 1
21q22.1-q22.2	<i>CBFA2</i>	16	62.23	<i>Chfa2</i>	core binding factor alpha 2
21q22.1-q22.2	<i>GRIK1</i>	16	57.90	<i>Grik1</i>	glutamate receptor, ionotropic, kainate 1
21q22.1-q22.2	<i>SON</i>	16	64.00	<i>Son</i>	Son cell proliferation protein
21q22.1-q22.2	<i>CRFB4</i>	16	61.00	<i>Crfb4</i>	cytokine receptor family 2, member 4 (ex <i>D16H21S58</i>)
21q22.2	<i>TIAM1</i>	16	67.50	<i>Tiam1</i>	T-cell lymphoma invasion and metastasis 1
21q22.2	<i>SIM2</i>	16	68.6	<i>Sim2</i>	single-minded homolog-2
21q22.2	<i>ERG</i>	16	68.60	<i>Erg</i>	avian erythroblastosis virus E-26 (v-ets) oncogene related
21q22.1	<i>KCNJ6</i>	16	67.00	<i>Kcnj6</i>	potassium inwardly rectifying channel, subfamily J, member 6
21q22.1-q22.2	<i>IL10RB</i>	16	syntenic	<i>Il10rb</i>	interleukin 10 receptor, beta
21q22.2	<i>DYRK</i>	16	69.00	<i>Dyrk</i>	dual-specificity tyrosine-(Y)-phosphorylation regulated kinase
21q22.2-q22.2	<i>TTC3</i>	16	syntenic	<i>Ttc3</i>	tetratricopeptide repeat domain
21q22.3	<i>CBR</i>	16	66.80	<i>Cbr</i>	carbonyl reductase
21q22.3	<i>ETS2</i>	16	68.80	<i>Ets2</i>	E26 avian leukemia oncogene-2, 3' domain
21q22.3	<i>HMG14</i>	16	69.70	<i>Hmg14</i>	high mobility group protein 14
21q22.3	<i>MX1</i>	16	69.70	<i>Mx1</i>	myxovirus (influenza virus) resistance-1
21q22.3	<i>CRYAA</i>	17	17.40	<i>Crya1</i>	alpha crystallin-1
21q22.3	<i>BCE1</i>	UN	---	<i>Bce1</i>	breast cancer, estrogen-inducible
21q22.3	<i>CBS</i>	17	17.40	<i>Cbs</i>	cystathionine beta-synthase
21q22.3	<i>D21S56</i>	17	17.20	<i>D17H21S56</i>	DNA segment, Chr 17, human D21S56
21q22.3	<i>ITGB2</i>	10	36.50	<i>Itgb2</i>	integrin beta 2
21q22.3	<i>CSTB</i>	10	43.00	<i>Cstb</i>	cystatin B
21q22.3	<i>PFKL</i>	10	36.50	<i>Pfkl</i>	phosphofructokinase, liver, B-type
21q22.3	<i>COL6A1</i>	10	35.50	<i>Col6a1</i>	procollagen, type VI, alpha 1
21q22.3	<i>COL6A2</i>	10	35.50	<i>Col6a2</i>	procollagen, type VI, alpha 2
21q22.3	<i>COL18A1</i>	10	45.90	<i>Col18a1</i>	procollagen, type XVIII, alpha 1
21q22.3	<i>S100B</i>	10	35.50	<i>S100b</i>	S100 protein, beta polypeptide, neural
21	<i>REFC</i>	UN	---	----	reduced folate carrier
21	<i>ADARB1</i>	UN	---	----	adenosine deaminase, RNA-specific, B1 (ex RNA [GluR 5 and 6] editing enzyme)
21q22.3-q22.3	<i>PKNOX1</i>	17	syntenic	<i>Pknx1</i>	Pbx/knotted 1 homeobox
21q22.3-q22.3	WHITE1-LSB	17	syntenic	<i>Abc8</i>	ATP-binding cassette 8

I- Síndrome de Down por Trissomia Simples:

Aos casos de síndrome de Down causados por trissomia simples, são relacionados com a idade materna, pois, por algum motivo desconhecido, é na ovogênese que se dá a maioria dos casos de não-disjunção que é favorecida pelo envelhecimento dos ovócitos. Mães, com menos de 30 anos, risco de gerar portador de síndrome de Down é de 2 para 1.000 nascimentos e com mais de 45 anos é de 4%. Nos casos em que há suspeita clínica de síndrome de Down em um recém-nascido, a idade elevada da mãe reforçará essa hipótese, que entretanto somente será aceita depois de confirmada pelo resultado de exame cromossômico do paciente. A trissomia do cromossomo n.º 21 é causada quase sempre por não-disjunção na meiose de um cromossomo do par n.º 21. É um acidente que ocorre na formação do gameta e o mais provável é que o defeito não se repita em outros filhos do mesmo casal.

Assim, esses portadores de síndrome de Down tem 47 cromossomos, pois possuem 3 cromossomos n.º 21 (trissomia). Há dois tipos de trissomia:

- a) *Trissomia regular*. Em que todas as células do indivíduo tem cromossomo extra. Causada por não-disjunção pré-zigótica, na formação do gameta (Figura 21.11);

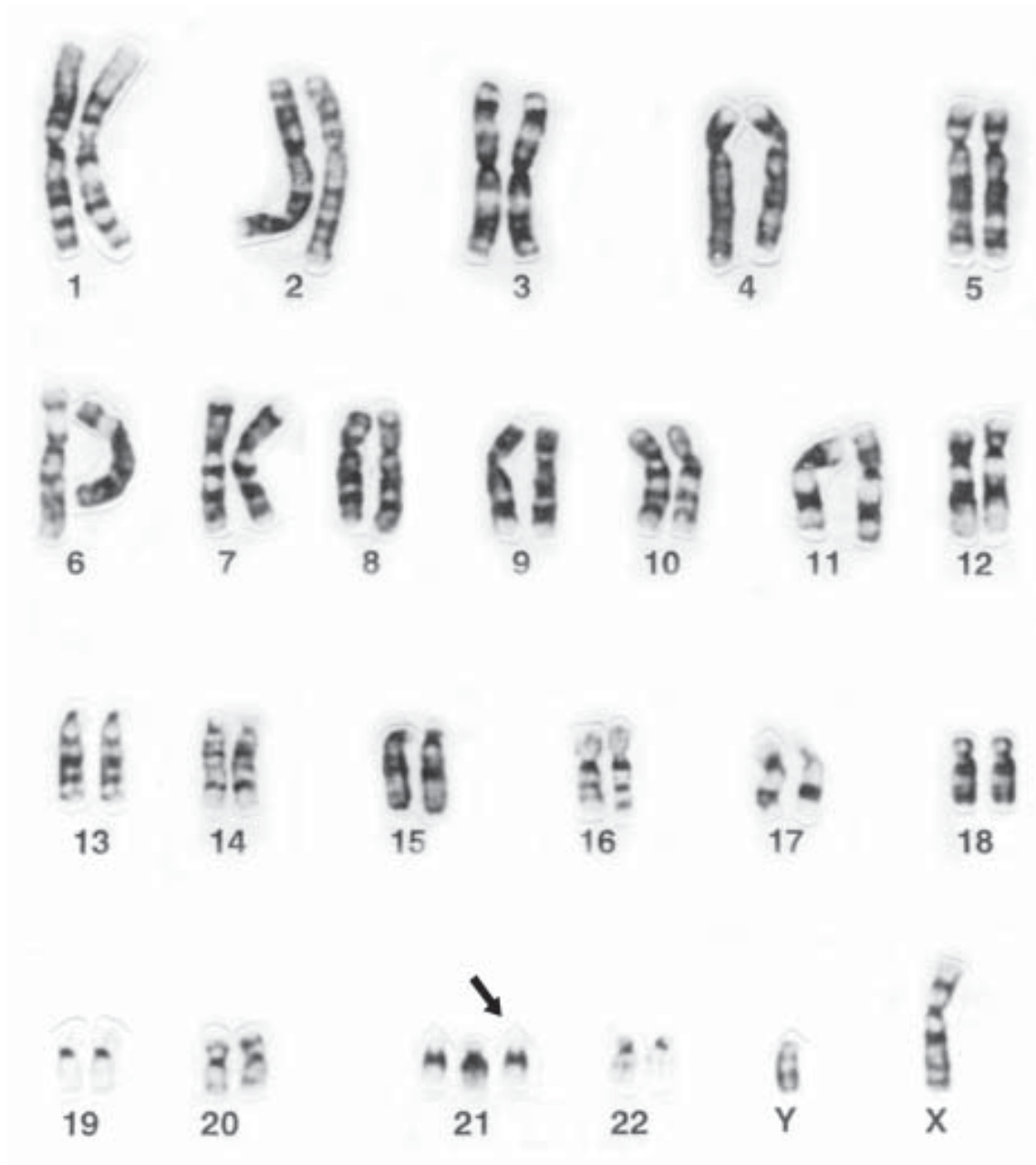


Figura 21.11: Cariótipo montado a partir de fotografia de uma célula com 47 cromossomos, sendo três de número 21 (trissomia 21).

- b) *Trissomia em mosaico*: Apenas algumas células do corpo tem esse cromossomo extra, então as células normais e as anormais formam um mosaico. Causada por não-disjunção na gravidez (pós-zigótica) (Figura 21.12).

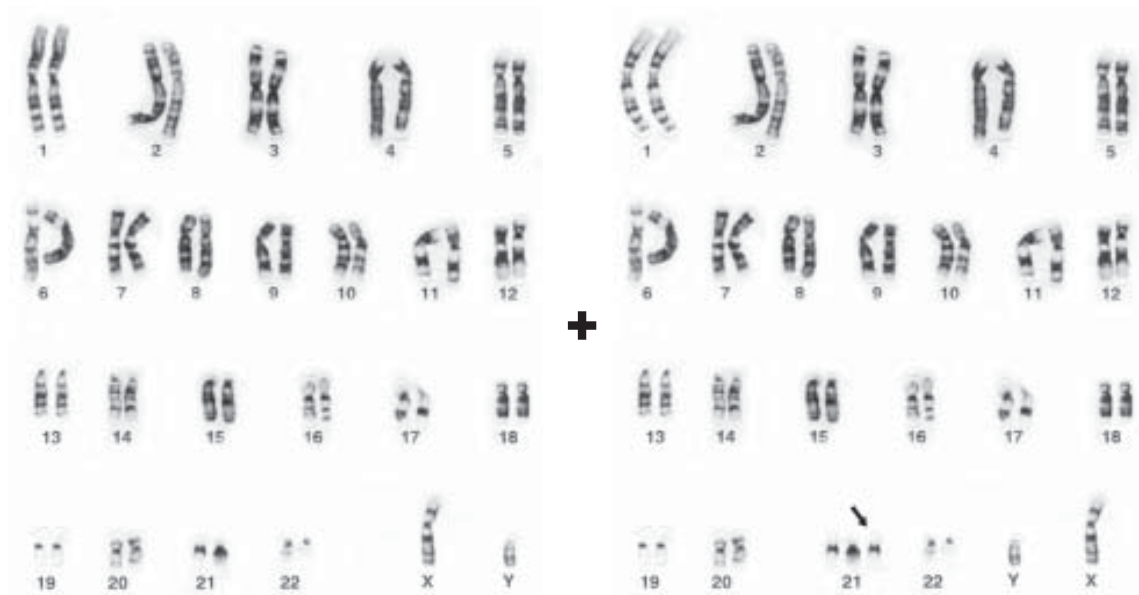


Figura 21.12: - Cariótipo montado a partir de fotografia, célula normal com 46 cromossomos sendo dois de número 21 e outras células apresentando 47 cromossomos sendo três cromossomos de número 21.

Frequências aproximadas de nascimento de portadores de síndrome de Down segundo a idade materna:

A Tabela 21.2 apresenta as frequências ou riscos empíricos de nascimento de crianças com síndrome de Down, que ocorrem às mulheres pertencentes às diversas classes etárias. Essas estimativas aproximadas foram baseadas em trabalhos (revisão em Sachs e col., 1977) em que verificou-se, retrospectivamente, a frequência de portadores de síndrome de Down entre os filhos de mulheres pertencentes a cada classe etária.

Verifica-se que, a partir dos 35 anos, o risco de ter criança portadora de síndrome de Down aumenta gradualmente com a idade materna.

Tabela 21.2	
Idade materna ao nascer a criança	Frequência de afetados por síndrome de Down
Menos de 35 anos	0,1%
De 35 a 39 anos	0,4%
De 40 a 44 anos	1,5%
De 45 a 49 anos	3,5%

II. Síndrome de Down por Translocação:

Os casos de síndrome de Down por translocação são transmitidos geralmente por mães relativamente jovens e normais. Porém a análise do cariótipo dessas mães pouco idosas revela que um cromossomo n.º 15 ou 14 apresenta-se com um segmento sobreposto que é material do cromossomo 21 e dizemos que esta mulher apresenta uma translocação equilibrada, pois ela é normal.

Os braços longos dos dois cromossomos estão unidos por um centrômero, com a perda dos dois curtos. Embora normais, essas mulheres podem originar um filho portador de síndrome de Down, cujo cariótipo apresentará: um cromossomo n.º 15 recebido pelo espermatozóide, dois cromossomos n.º 21 um paterno e outro materno, e um cromossomo translocado n.º 21/15 recebido do óvulo. Mais raramente o cromossomo translocado pode ser o próprio 21, equilibrado em um dos genitores e nesta situação sua prole sempre apresentará uma translocação 21/21 (Figuras 21.13 a/b).

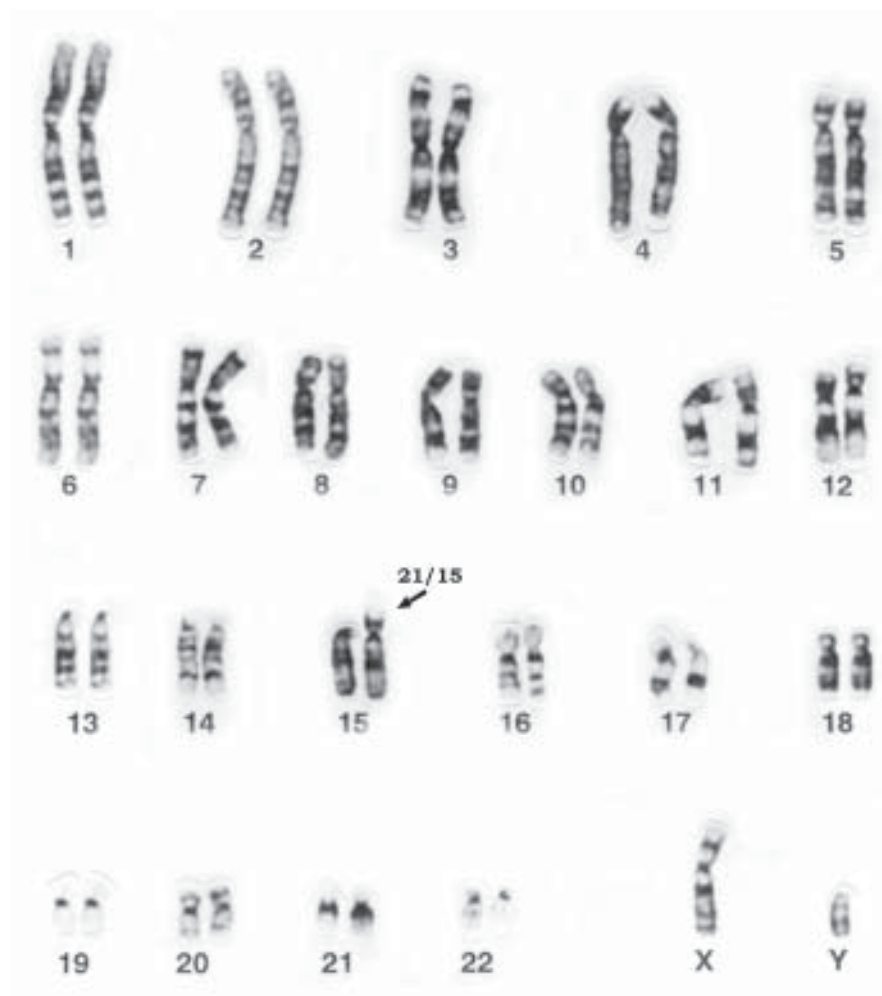


Figura 21.13 a: Cariótipo de um menino portador de síndrome de Down por translocação 21/15.

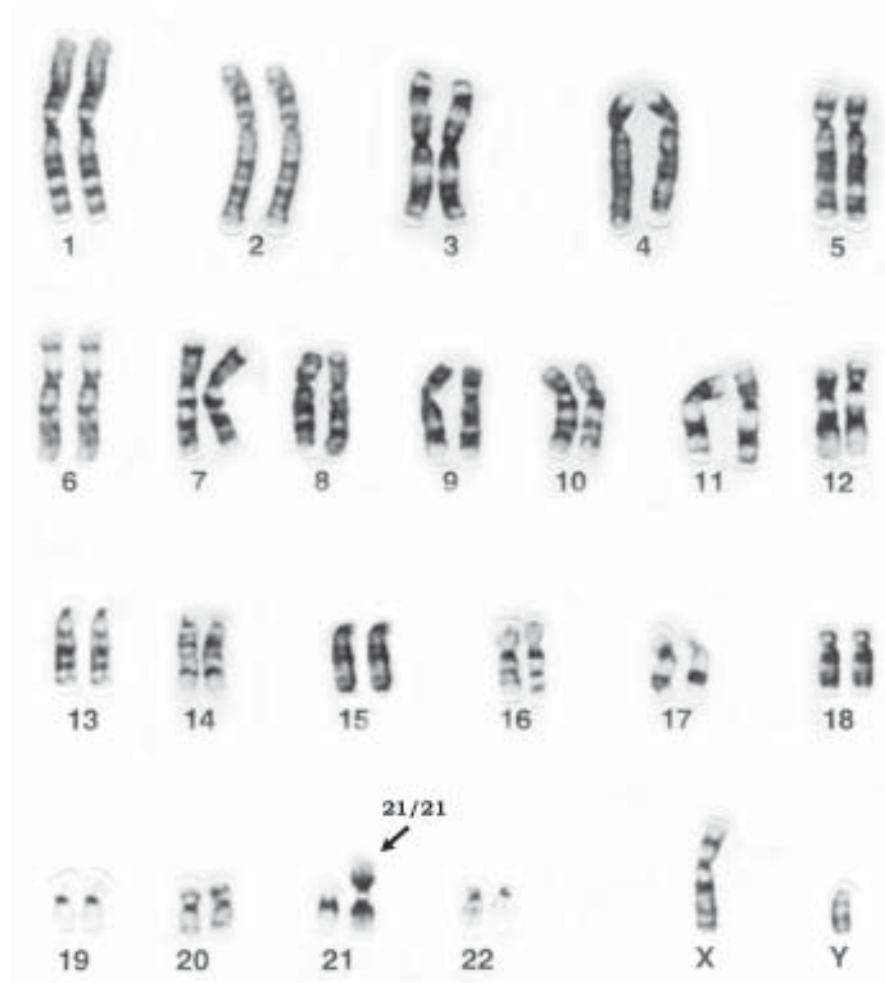


Figura 21.13 a: Cariótipo de um menino portador de síndrome de Down por translocação 21/21.

Origem:

Geralmente o organismo de um dos progenitores já apresenta a translocação, muitas vezes recebida de gerações anteriores. Porém, também pode ocorrer acidentalmente na gametogênese de um dos progenitores. Do ponto de vista prático, é muito importante conhecer o cariótipo dos pais da criança portadora de síndrome de Down, principalmente se são jovens, pois se um deles possuir a translocação, a probabilidade de ter outro portador de síndrome de Down é de 20% a 25% (desde que não seja portador da translocação equilibrada 21/12), desaconselhando-se o casal de ter novos filhos (Figura 21.14).

Procedimento para Aconselhamento Genético na Síndrome de Down:

Deve-se determinar, em cada paciente, se a síndrome de Down ocorre devido à presença de 3 cromossomos livres (síndrome de Down por Trissomia Simples) ou de 2 livres e um translocado (síndrome de Down por Translocação). A Trissomia Simples constitui 96% dos casos de síndrome de Down e



Figura 21.14: Portador de translocação desequilibrada, também chamada de translocação robertsoniana, tendo um total de 46 cromossomos sendo que quantitativamente (material genético) apresenta um exesso de material do cromossomo 21, que está sobreposto a um dos cromossomos 15, portanto expressa a clínica e tem síndrome de Down por apresentar uma triplicata do material cromossômico 21.

geralmente não se repete nos outros filhos do casal, enquanto a Translocação, que constitui 2% dos casos é o tipo que geralmente repete.

O exame citogenético (cariótipo) é fundamental para orientar o Aconselhamento Genético, pois o risco de recorrência difere muito nos dois casos.

1º Caso: *Síndrome de Down por Trissomia Simples:*

Quando a síndrome de Down é causada por trissomia simples, sua origem é um defeito cromossômico ocorrido na linhagem das células reprodutivas de um dos progenitores (não-disjunção pré-zigótica) ou então na própria célula inicial do afetado, que é zigoto (não-disjunção pós-zigótica).

O risco de ter crianças com Trissomia do 21 é de 1 a 2% para mulheres que ultrapassaram os 40 anos, risco ainda desprezível. A recorrência da Trissomia do 21 na mesma irmandade é rara, desde que se trate de trissomia simples (três cromossomos 21 livres), o qual se revela no cariótipo pela presença de 5 cromossomos do grupo G livre nas meninas e 6 nos meninos. Em tal caso, o aconselhamento genético deve ser tranquilizador.

2º Caso: *Síndrome de Down por Translocação:*

Quando o exame de cariótipo do afetado acusar uma translocação do cromossomos 21 sobre o 15 ou 14, deve-se fazer o cariótipo dos pais e conforme o resultado:

- a) Cariótipo dos pais é normal: é um acidente cujo risco de repetição na irmandade é desprezível;
- b) Cariótipo da mãe dá translocação equilibrada D/G: risco de recorrência 20 a 25%, considerado risco muito elevado;

- c) Cariótipo do pai dá translocação equilibrada D/G: risco de recorrência é de 5%.
- d) Quando a translocação equilibrada for G/G (uma sobreposição entre dois cromossomos 21) o risco de recorrência é de 100% (Figura 21.13 b).

EPIDEMIOLOGIA

A SD é a mais freqüente das cromossomopatias que sobrevivem ao período gestacional. Provavelmente 50% dos fetos portadores de cromossomopatias são abortados espontaneamente, sendo no mínimo 25% certamente portadores de trissomias.

A SD ainda permanece como a mais frequente patologia cromossômica, juntamente com a Síndrome do Sítio Frágil do cromossomo X (FRAXA). A SD ocorre em cerca de 1 em cada 600 a 800 nascimentos vivos, havendo referências de 1/350. A maior incidência de SD ocorre na prole de pais cuja faixa etária está acima da 3ª década. No entanto há também um aumento em sua frequência na população mais jovem, já que mães jovens são mais prolíficas (ver figura 21.6).

Uma das dificuldades de estudo epidemiológico em SD está vinculada à imprecisa determinação do diagnóstico ao nascimento. Por exemplo : no período de 1965 a 1974 em Minnesota (USA) somente 48% das crianças portadoras da SD foram confirmadas ao nascimento. (Ao nosso ver trata-se de um absurdo por provável desconhecimento clínico ou então por implicações técnico-jurídicas que só permitem a definição do diagnóstico com a realização do cariótipo, o que em nosso meio seria na grande maioria das vezes impraticável).

Estudando-se as cromossomopatias humanas, principalmente quando são abordadas aquelas relacionadas a “não-disjunção” (fenômeno em que não ocorre a segregação dos cromossomos homólogos na 1ª divisão meiótica, ou das 2 cromátides irmãs na 2ª divisão meiótica ou mitose), observa-se íntima relação do aumento da frequência dos nascimentos dos indivíduos portadores de SD com um progressivo aumento da faixa etária materna, elevando o risco de uma gestação para SD progressivamente à faixa etária materna crescente.

Existe uma correlação entre idade materna e frequência de trissomia do cromossomo 21 ao nascimento (Tabela 21.3), e nos diagnósticos por amniocentese realizados nas mesmas faixas etárias maternas.

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

PRÉ-NATAL

A Síndrome de Down tem sido a patologia genética que mais tem contribuído para o desenvolvimento do diagnóstico pré-natal utilizando-se da análise da bioquímica sérica, da análise do líquido amniótico, de estudo citogenético, da genética molecular e do diagnóstico por imagem.

Tabela 21.3 Incidência de Síndrome de Down e Idade Materna.

Idade Materna	Incidência de Síndrome de Down	Idade Materna	Incidência de Síndrome de Down
20	1 em 2000	35	1 em 350
21	1 em 1700	36	1 em 300
22	1 em 1500	37	1 em 250
23	1 em 1400	38	1 em 200
24	1 em 1300	39	1 em 150
25	1 em 1200	40	1 em 100
26	1 em 1100	41	1 em 80
27	1 em 1050	42	1 em 70
28	1 em 1000	43	1 em 50
29	1 em 950	44	1 em 40
30	1 em 900	45	1 em 30
31	1 em 800	46	1 em 25
32	1 em 720	47	1 em 20
33	1 em 600	48	1 em 15
34	1 em 450	49	1 em 10

As principais indicações do diagnóstico pré-natal são:

- idade dos genitores avançada;
- alterações estruturais cromossômicas equilibradas nos genitores, irmandade com aberrações cromossômicas numéricas ou estruturais;
- reconhecimento de comprometimentos gênicos com manifestações laboratoriais e/ou ultrassonográficas;
- condições diagnosticadas por DNA recombinante;
- determinação e avaliação de dismorfologias.

As principais técnicas utilizadas são:

· **ULTRASSOM MORFOLÓGICO FETAL** - trata-se de uma condição de triagem diagnóstica que avalia principalmente a integridade dos sistemas nervoso, cardíaco, urinário, digestivo e osteo-articular; podendo ter os seguintes sinais sugestivos de feto com SD:

- Membros curtos;
- Pescoço curto e largo (higroma cístico, pele redundante no pescoço e translucência transnucal) (Figuras 21.15 a/b);
- Braquicefalia;
- Ponte nasal baixa;
- Cardiopatia (Figura 21.16);
- Atresia duodenal (Figura 21.17);
- Dedos grossos e curtos (prega simiesca, hipoplasia da 2ª falange do 5º dedo);
- Encurtamento femural;
- Espaço aumentado entre halux e artelhos (Figura 21.18);
- Colelitíase;
- Dilatação Ventricular do Sistema Nervoso Central.



Figura 21.15 a: Translucência transnucal a limite máximo da normalidade.



Figura 21.15 b: Aumento importante da translucência podendo sugerir hígroma cístico pertinente a cromossomopatia.

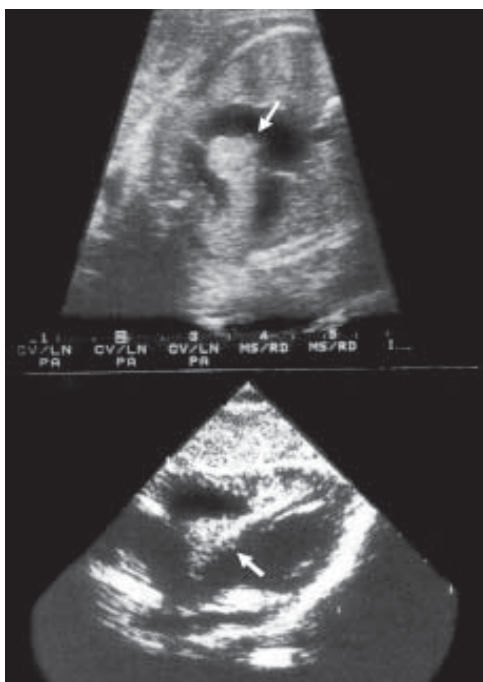


Figura 21.16: Um rastreamento de ultra som morfológico fetal determinando uma estrutura intra-cardíaca (tumor) Rabdormiosarcoma em feto portador de Síndrome de Down.

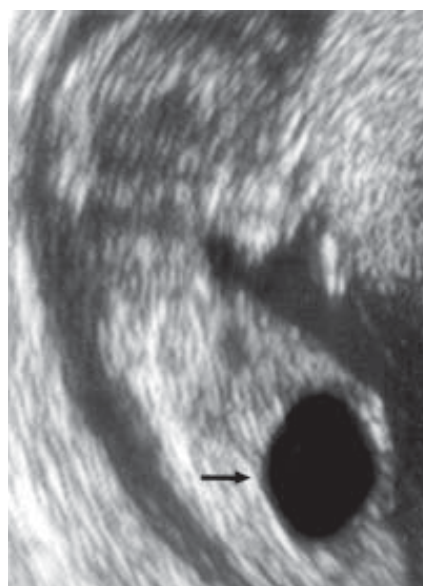
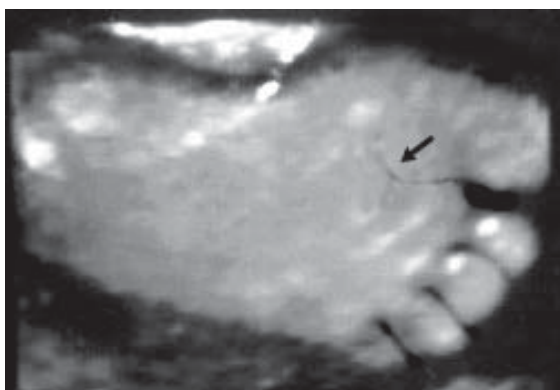


Figura 21.17: Distensão da bolha gástrica detectado em ultra som morfológico fetal de feto com Síndrome de Down e Atresia Duodenal.

Figura 21.18: Expressão do pé de feto portador da Síndrome de Down em imagem montada de ultra som morfológico fetal tridimensional (dermatôglifo).

· **TESTE TRIPLO DE RISCO FETAL** - Avaliação bioquímica baseada na idade materna, relacionando-a com dosagem sérica materna de hormônio gonadotrófico (HCG), estradiol livre (uE3), e alfafetoproteína (AFP). Pode-se evidenciar em gestações com feto portador de SD a redução em cerca de 70% da concentração sérica materna de AFP assim como no líquido amniótico, em relação a gestações de fetos normais. Provavelmente a causa dessa redução é induzida por uma molécula de AFP alterada, ou modificações da sua propriedade de transporte, ou mesmo redução de sua própria síntese a nível da transcrição do RNA mensageiro da AFP hepática, comparados entre feto abortados com SD e normais.

O HCG é um importante marcador sérico da SD resultando de distintas subunidades alfa e beta produzidas por diferentes células placentárias. Durante o segundo trimestre gestacional o betaHCG diminui e a fração alfaHCG aumenta, considerando-se a subunidade livre de betaHCG a mais específica para SD.

O estradiol é derivado do sulfato deidroepiandrosterona (DHEAS), que é produzido nas adrenais fetais e convertido em 16 alfa hidróxi-DHEAS no fígado fetal e metabolizado na placenta. O estradiol sérico materno total é o menor dos marcadores por ter também produção fetal.

Esta análise chega a propor risco de gestação portadora de SD quando existe uma baixa concentração de AFP + elevada concentração de HCG + baixa concentração de uE3.

· **QUANTIFICAÇÃO DA SUPEROXIDODESMUTASE (SOD1)** por imuno-ensaio-enzimático em eritrócitos de fetos com risco de SD. Esta análise pode ser realizada por punção da via umbilical fetal (cordocentese), revelando-se elevada nesses pacientes. Tal dosagem é eficiente para confirmar feto portador de SD com margem de acerto entre 70 a 90%, caracterizando no cromossomo 21 o efeito da dosagem extra deste gene alocado. A determinação desta e de outras enzimas em células fetais circulantes em sangue materno, pode ser a forma mais precoce e de melhor resolubilidade diagnóstica de feto portador de SD.

· **BIÓPSIA DE VILOCORIAL** - descrito em 1968 na Escandinávia por Mohr, podendo ser realizada por via transabdominal ou transcervical via vaginal entre a 7ª e a 9ª semana. A principal vantagem deste método é a possibilidade precoce do estudo citogenético, havendo porém impossibilidade de interpretação dos erros inatos do metabolismo. Tal procedimento pode levar a sangramentos imediatamente após o exame, entre 10 e 30% dos casos, lesões cervicais, raramente abortos, câimbras abdominais, hematomas, podendo ocorrer risco de infecção fetal e uterina levando ao aborto espontâneo. O risco de aborto espontâneo após este exame sem infecção varia entre 0,5 e 1%, sendo importante salientar que abortos espontâneos ocorrem em 15% de todas as gestações (Figura 21.19).

· **CORDOCENTESE** - além da já referida dosagem da SOD1 considerada eficiente para confirmar feto portador de SD, pode ser realizado o exame citogenético, dosagens séricas fetais de eventuais substratos bioquímicos (como por exemplo 21 hidroxilase e metabólitos estrogênicos). Sua principal

desvantagem implica na necessidade de excelente experiência na micropunção do cordão umbilical fetal e no momento tardio da realização deste.

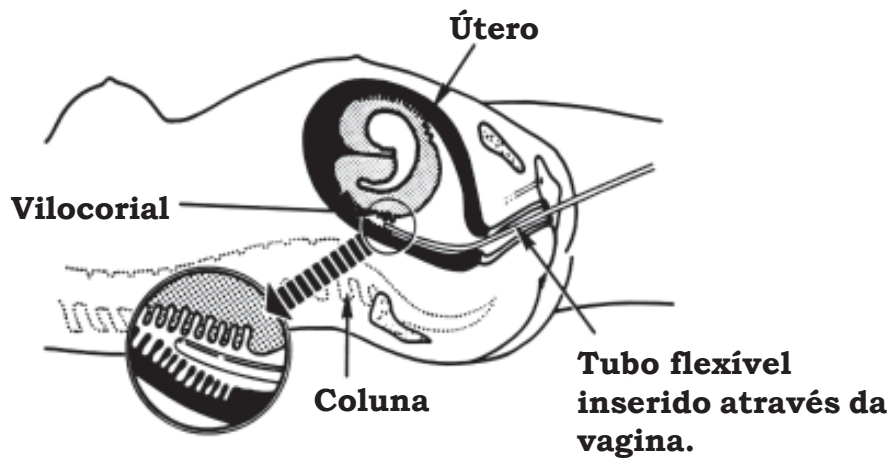


Figura 21.19: Esquema da punção biópsia do vilocorial Trans Vaginal

- **DOSAGEM DA BETA-GLICO-PROTEÍNA** específica da gravidez (SP1) que é uma proteína sinciotrofoblástica, detectada no sangue materno e no líquido amniótico até a 34ª semana gestacional. Esta proteína pode ser detectada no líquido amniótico a partir da 10ª semana, sendo demonstrada a baixa concentração de SP1 em fetos com SD antes da 19ª semana.

- **AMNIOCENTESE** - descrita na sua forma clássica em 1960 e progressivamente aprimorada. Pode ser colhida prematuramente, a partir da 12ª semana, que oferece adequadas condições para análises citogenéticas atingindo melhor sucesso técnico na 16ª semana. Tal técnica possibilita diagnóstico de erros metabólicos por alteração da biossíntese enzimática principalmente da 21 hidroxilase, acidemia metil-malônica, argino-succinúria, acidemia propiônica, mucopolissacaridose, citrulinemia e outros. Sua melhor indicação é na 16ª semana, e o maior risco é a isoimunização materno-fetal que pode ocorrer de 3% a 12% (Figura 21.20).

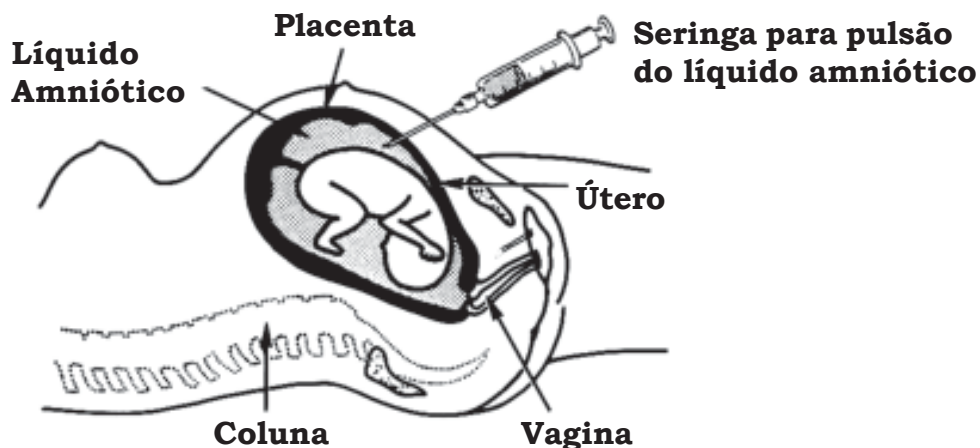


Figura 21.20: Esquema da Amniocentese por punção transcutânea abdominal. Atualmente este exame é concomitante a ultrasonografia e a agulha tem ponta ecogênica que auxilia sua boa visualização permitindo dirigir a coleta evitando riscos fetais e ou maternas.

· **FETOSCOPIA** - exame realizado principalmente para avaliar parâmetros dismórficos que podem passar despercebidos no ultrassom morfológico-fetal tais como alterações tegumentares das genodermatoses e mais especificamente as hamartoses.

EM RECÉM-NASCIDOS

O reconhecimento clínico da SD no neonato é difícil em certas circunstâncias, quando um edema periorbitário bilateral, uma bossa sero-sanguinolenta ou o aspecto pletórico (ou edemaciado) podem desviar a atenção do médico. A hipotonia muscular e a diminuição do reflexo de Moro encontram-se em 80% a 85% dos casos, tais sinais são indicativos de imaturidade do sistema nervoso central, podendo ocorrer em prematuros sem SD.

Para dirimir essas dificuldades, vários autores analisaram grupos de portadores da SD e designaram os sinais mais importantes para o diagnóstico no recém-nato. Hall, em 1966/64 aponta dez sinais de fácil verificação como cardinais por ocorrerem em mais de 40% dos afetados. São os seguintes, com suas respectivas incidências:

- Ausência do reflexo de Moro: 85%;
- Hipotonia muscular generalizada: 80%;
- Face achatada: 90%;
- Fenda palpebral oblíqua: 80%;
- Orelhas displásicas (pequenas, com rotação, implantação ou forma anômala): 60%;
- Pele abundante no pescoço: 80%;
- Prega palmar transversa única: 45%;
- Hiperelasticidade articular: 80%;
- Pelve displásica: 70%;
- Displasia da falange média do quinto dedo: 60%.

Na amostra estudada desse autor, 87 % dos pacientes apresentaram 6 ou mais dentre esses 10 sinais clínicos, o que permitiu que se alcançasse 6 sinais cardinais associados a sinais secundários.

Entre outros autores, Mello da Silva, após um estudo prospectivo de 19 recém-natos portadores de SD, escolheu 7 sinais como cardinais. São eles, com suas respectivas frequências:

- Hipotonia muscular: 90,9%;
- Prega palmar transversa única (uni ou bilateral): 59%;
- Prega única no quinto dedo (uni ou bilateral): 18,1%;
- Sulco entre o hálux e o segundo artelho (uni ou bilateral): 77,2%;
- Pele abundante no pescoço: 82%;
- Fenda palpebral oblíqua: 100%;
- Face achatada: 86,3%.

Cada um desses sinais (exceto a prega única do quinto dedo) ocorre em mais de 45% dos afetados. Conclui o autor que a existência de 3 ou mais sinais desses 7 sinais cardinais em um recém-nato indica necessariamente uma investigação mais cuidadosa, para a qual ele selecionou 5 outros sinais auxiliares, que são os seguintes, com suas frequências:

- Epicanto: 68%;
- Micrognatia: 90%;
- Nariz pequeno e/ou ponte nasal achatada: 86%;
- Hiperelasticidade articular: 81%;
- Orelhas displásicas: 81%.

A frequência de sinais clínicos em diferentes faixas etárias, a saber, de 15 dias a 1 ano, de 1 a 5 anos e acima de 5 anos foram estudadas e observou-se que os seguintes sinais se atenuaram ou tenderam a desaparecer: hipotonia muscular, língua protuída, pele abundante no pescoço e diástase dos músculos retos do abdome. Outros sinais tornam-se mais frequentes com a idade, como língua fissurada, braquidactilia (mais evidente), fronte enrugada e pés pequenos.

Os sinais que permanecem estáveis são os seguintes: Fenda palpebral oblíqua, palato ogival, manchas de Brushfield (alterações multifocais de pigmentação na íris), orelhas displásicas, pênis pequeno, criptorquidia e hipotonia, além dos sinais dermatoglíficos, (palmares, plantares, digitais, além da prega palmar transversa única e sulco entre o hálux e o 2º artelho) que são determinados pelo índice de Walker. Observa-se também alterações específicas como indicadores em 95% dos pacientes com suspeita de SD, com 99% de confiabilidade.

ASPECTOS CLÍNICOS DA SÍNDROME DE DOWN

Os primeiros sinais no berçário são:

1. Hipotonia muscular 0
2. Diminuição do reflexo de Moro 0
3. Face que lembra uma origem oriental 0

As características dessa síndrome são as seguintes:

1. Comprometimento intelectual (principal característica) 0
2. Perímetro cefálico diminuído (Microcefalia) 0
3. Índice cefálico maior que 82: 0

Índice cefálico ou craniano é calculado:

$\frac{\text{diâmetro transversal} \times 100}{\text{diâmetro antero-posterior}}$

1. Occipital achatado 0
2. Fácies achatada: 0
3. Capacidade imitativa, joviais, cooperativos e afetuosos 0
4. Fissuras palpebrais oblíquas: 0
5. Prega no canto dos olhos (epicanto): 0
6. Estrabismo: 0
10. Movimento involuntário do globo ocular (nistagmo): 0
11. Manchas de Brushfield 0
12. Nariz pequeno e achatado, ponte nasal baixa em consequência da hipoplasia do osso nasal: 0
1. Olhos afastados (telecanto): 0
2. Ângulo da boca voltado para baixo: 0
3. Língua grande – Protusa (hipotonia): 0
4. Língua fissurada (escrotal): 0

5. Palato estreito (ogival): 0
6. Cavidade bucal pequena (micrognatia, microstomia): 0
7. Dentição: erupção irregular e tardia: 0
8. Orelhas mal formadas (disfórmicas):
 - a) orelha pequena: 0
 - b) hélice superior enrolada: 0
 - c) implantação baixa: 0
22. Baixa resistência às infecções (comumente tem processos pulmonares): 0
23. Blefarite (inflamação das pálpebras): 0
24. Pescoço:
 - a) curto: 0
 - b) longo: 0
 - c) pele abundante: 0
25. Desenvolvimento físico retardado. Baixa estatura: 0
26. Sopro cardíaco: 0
27. Diástase dos retos abdominais: 0
28. Hérnia umbilical: 0
29. Pênis pequeno / grande: 0
30. Criptorquidia: 0
31. Mãos e pés pequenos e largos: 0
32. Hiperextensão articular: 0
33. Dedos curtos (braquidactilia): 0
34. Clinodactilia do dedo mínimo: 0
35. Prega única 5º dedo esquerdo: 0
36. Prega única 5º dedo direito: 0
- Prega simiesca (uma única prega palmar transversal) na mão direita: 0
37. Idem na mão esquerda: 0
- Grande espaço entre hálux e segundo artelho direito: 0
38. Idem, esquerdo: 0
39. Sindactilia: 0
40. Instabilidade rótulo-femural: 0
41. Instabilidade atlanto-axial: 0
42. Colelitíase 0
43. Dilatação dos ventrículos laterais do SNC 0

Apesar de muitos pacientes com síndrome de Down apresentarem grande longevidade, a esperança de vida dos afetados é menor do que a dos normais, em consequência de defeitos cardíacos, leucemia e maior susceptibilidade a infecções: 12 a 18 anos em média na década de 50. Entretanto, com o arsenal terapêutico atualmente à disposição dos médicos, a probabilidade de sobrevivência dos pacientes está aumentada, tendo decaído bastante uma das principais causas de óbito desses casos: a pneumonia e a broncopneumonia.

As crianças com síndrome de Down apresentam um comprometimento variável, de leve a grave, havendo muita diferença entre um e outro, conforme a bagagem genética que possuem e a estimulação ambiental, considerada como “oportunidade social”.

Qualquer etnia, credo ou condição social e econômica pode e tem riscos iguais de terem prole afetada. Ainda, crianças com pouca estimulação se desenvolvem bem, enquanto outras com muita estimulação não se desenvolvem igualmente. Conforme o potencial da bagagem genética, a estimulação precoce favorece um melhor desenvolvimento. (ver capítulo 27 e 28)

• **Aspectos Clínicos mais frequentes:**

- Comprometimento intelectual: 100%;
 - Hipotonia muscular: 99%;
 - Fissura palpebral oblíqua: 90%;
 - Occipito achatado: 80%;
 - Mãos largas, dedos curtos: 70%;
 - Clinodactilia do 5º dedo: 50%;
 - Epicanto: 40%;
 - Defeitos cardíacos: 50%;
 - Microcefalia: 85%;
 - Baixa estatura: 60%;
 - Orelhas de implantação baixa: 50%;
 - Orelhas displásicas: 50%;
 - Prega única transversa: 40%;
 - Instabilidade rótulo-femural: 10%;
 - Instabilidade atlanto-axial: 15%;
 - Hiperextensão articular: 80%;
 - Aumento de vascularização retiniana: 90%.
- (Figuras 21.21 a 21.32).



Figura 21.21 a: Mão de feto com Síndrome de Down



Figura 21.21 b: Diferença de mãos caracterizando a prega única da mão da direita

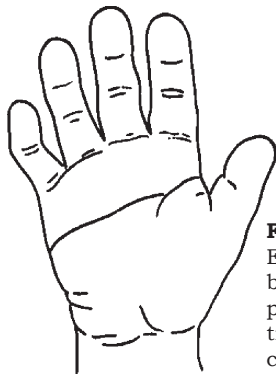


Figura 21.21 c: Esquema da braquidactilia com prega única e clinodactilia.



Figura 21.21 d: Mão de portador de Síndrome de Down sem prega única transversa e hipoplasia da 2ª falange do 5º dedo determinado pela prega única deste definindo a hipoplasia de 2ª falange levando a clinodactilia.



Figura 21.22: Síndrome de Down característica clínica da hipotonia.



Figura 21.23: A Síndrome de Down expressa em 3 gerações.



A



B

Figura 21.24: A expressão clínica variada da Síndrome de Down. A- Trissomia simples sem tratamento. B- Mosaico de 10% das células comprometidas, estimulada normalmente com escolaridade e alfabetização normal.



Figura 21.25: Hindú com Síndrome de Down, fotografada no Congresso Internacional de Síndrome de Down em Jerusalém, Israel.



Figura 21.26: Síndrome de Down em portador de Albinismo



Figura 21.27: Síndrome de Down em diferentes etnias / origem:

A e B- Indígenas brasileiros com Síndrome de Down.

C e D- Síndrome de Down na raça branca.

E- Síndrome de Down na raça negra.

F- Mestiça branca com oriental portadora da Síndrome de Down.

G- Oriental com Síndrome de Down.

H e I- Mulato e mulata com Síndrome de Down.



Figura 21.28:
Gemelaridade com Síndrome de Down.
A- Gêmeos do mesmo sexo mas “diferentes” dizigóticos com síndrome de Down por não disjunção (trissomia simples).
B- Generalidade dizigótica por trissomia simples.



Figura 21.29:
Hipotonia facial com discreta protusão lingual e pseudo heterocromia de iris, nenhum pigmento sobre a iris da direita.



Figura 21.30:
Pescoço curto, epicanto e ponte nasal baixa com pequena displasia auricular típicos do fenótipo facial de Síndrome de Down.



Figura 21.31: Ancião com mais de 70 anos portador da Síndrome de Down, operado de catarata bilateral; esboçando a inclinação para baixo das comissuras labiais



Figura 21.32 a/b/c: Situações de “Flash” de portadores da Síndrome de Down.

Manifestações Orais:

- Maxilar com crescimento menor;
- Palato ogival;
- Macroglossia relativa com protusão (pseudomacroglossia);
- Língua fissurada;
- Fissuras nos cantos dos lábios (quelite);
- Doença periodontal;
- Hipodontia ou Oligodontia;
- Geminação, fusão de dentes e microdontia;
- Implantação irregular dos dentes;
- Erupção atrasada;
- Queda precoce dos dentes;
- Incisivos centrais em meia lua;
- Incisivos laterais conóides;
- Hipocalcificação;
- Maloclusão dentária;
- Comprometimento da ATM (instabilidade);
- Cáries: prevalência reduzida;
- Doença Periodontal.

● Aspectos Clínicos - Uma Revisão -

Vários foram os protocolos sugeridos para o acompanhamento clínico do portador de SD, dentre estes, o protocolo de atendimento dos portadores de SD configurado pela experiência clínica em São Paulo foi definido com a união das propostas de Brasília pelos Dr. Dennis Alexander Burns e Dr. Zan Mustacchi **NA SUSPEITA CLÍNICA:**

- Ecodopplercardiografia bidimensional colorida;
- ECG (eletrocardiograma)
- Raio X de tórax;
- TSH, T3 e T4;
- Ultrassonografia de abdômen global;
- Ultrassonografia de sistema nervoso central;
- Fundo de olho;
- B.E.R.A. (Audiometria de Tronco Cerebral);
- Eventual Avaliação com especialistas;
- Iniciar estimulação precoce (Fonoaudiologia, Terapia Ocupacional e Fisioterapia).

Durante o primeiro ano:

- Colher Cariótipo;
- Investigar órgãos neurosensoriais, oftalmológicos e otorrinolaringológicos;
- Urina tipo I;
- Hemograma com plaquetas;
- Ca, P e fosfatase alcalina;
- Imunização complementar (além daquela “imposta” pelo governo);
- Rever avaliação com: Cardiologista, Neurologista, Ortopedista e Endocrinologista se necessário.

- a) Atraso do desenvolvimento pré e pós natal, com peso e estatura geralmente baixos ao nascer. Em relação ao desenvolvimento pós-natal, o atraso é mais evidente a partir do sexto mês de vida;
- b) Baixa estatura; a altura média dos adultos afetados é de 158 cm para homens e 154 cm para mulheres, chegando a atingir estatura de 1,75 m, notando-se atualmente estaturas progressivamente maiores;
- c) Frouxidão ligamentar correlacionada a instabilidades articulares;
- d) Hipotonia muscular: classicamente é descrita na literatura, a hipotonia dos músculos esqueléticos estriados no grupo Down, relacionada ao retardo no desenvolvimento motor e às hérnias umbilicais e inguinais, além das diástases dos músculos retos abdominais. O mesmo tipo de repercussão ocorre nos aparelhos que apresentam musculatura lisa, como na árvore tráqueo-brônquica em que a hipotonia da musculatura lisa diminui o potencial bronco-espástico, determinando a menor frequência de asma brônquica na SD. É nessa musculatura que se apoia o epitélio pseudo-estratificado cilíndrico ciliado, que vibra, produzindo o movimento do muco gerado pelas células caliciformes. O muco tem funções de umidificação, filtro, aquecimento e defesa imunológica. Uma provável diminuição das vibrações ciliares pode também decorrer da hipotonia da musculatura lisa, caracterizando uma alteração na inter-relação do conjunto epitélio respiratório e sua musculatura, favorecendo um acúmulo de secreção, e produzindo meio adequado, por estase, para a proliferação bacteriana.

Há evidências de casos de hipoplasia pulmonar, hipertensão pulmonar, com ou sem CPCg e apnéia de sono; esta última podendo estar vinculada a um maciço-facial hipoplásico incluindo estenose de coana, hipoplasia mandibular, alterações das dimensões da cavidade oral e pseudomacroglossia com hiperplasia do sistema linfóide (adenoidites) e a hipotonia laringo-faríngea, comumente contribui para este tipo de comprometimento. Estes fatores quando associados a infecções sofrem repercussões das alterações imunitárias, tais como deficiência tímica, diminuição de células T, disfunções de células “Killer”, deficiência dos subclones de IgG, diminuição de células fagocíticas quimioluminescentes com um comprometimento envolvendo o zinco, baixa resposta à antígenos polissacarídicos, diminuição da produção da interleucina 2 e alteração das moléculas de adesão (*ver Capítulo 22-“Alterações Imunológicas na Síndrome de Down”*).

ASPECTOS ESPECÍFICOS EM SÍNDROME DE DOWN

· SISTEMA CARDÍACO - Em 1894 Garrod fez a primeira descrição de CPCg em um indivíduo portador de SD. Uma em cada vinte crianças que nascem com defeito cardíaco tem trissomia do cromossomo 21, comparado com 0,3 % do evento em crianças sem cromossomopatia. Além disso cerca de 70% dos comprometimentos do coxim endocárdico associam-se a Síndrome de Down.

A mal formação cardiovascular encontra-se presente em cerca de 40% das crianças afetadas com esta síndrome. O defeito do canal atrioventricular comparece com 43%; a comunicação interventricular, com 32%, 10 % tem comunicação interatrial tipo fossa oval, 6 % com tetralogia de Fallot, 5% com

persistência do canal arterial, cabendo 4 % a outros tipos de malformações menos frequentes.

Há uma forte associação entre defeito septal ventricular e trissomia do 21, o que não é observado nas outras anormalidades cromossômicas. Este fato leva à especulação de que há algum importante comprometimento da função, no crescimento, na migração ou da aderência celular na embriogênese do coxim endocárdio, que é determinado pelos genes do cromossomo 21 provavelmente relacionadas com o aumento das adesinas (Figuras 21.33 a/b e 21.34 a/b/c/d).

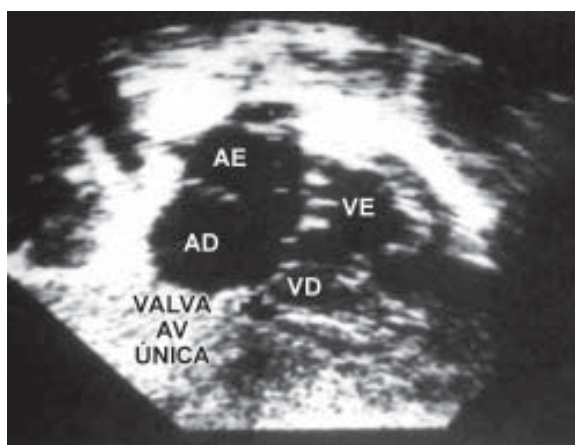


Figura 21.33 a: Imagem ecocardiográfica bidimensional em posição subxifóide, quatro câmaras mostrando o defeito septal tipo ostium primum, valva AV única.

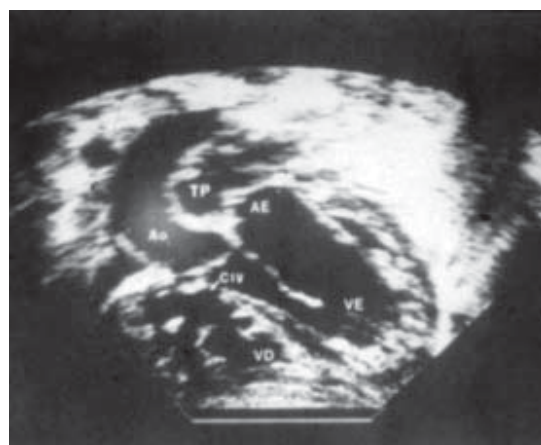


Figura 21.33 b: Ecocardiograma bidimensional em projeção subxifóide e, um paciente portador de comunicação interventricular perimembranosa.

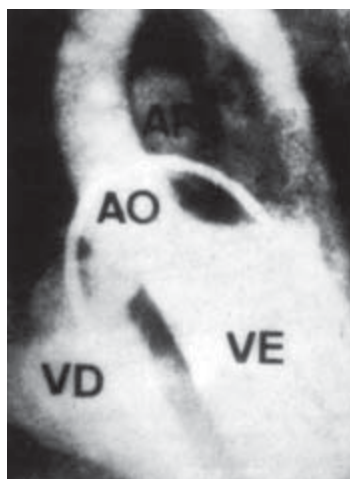


Figura 21.34 a: Ventriculograma esquerdo em projeção hepatoclavicular, demonstrando um defeito da porção perimembranosa, com opacificação do VD, através do defeito septal

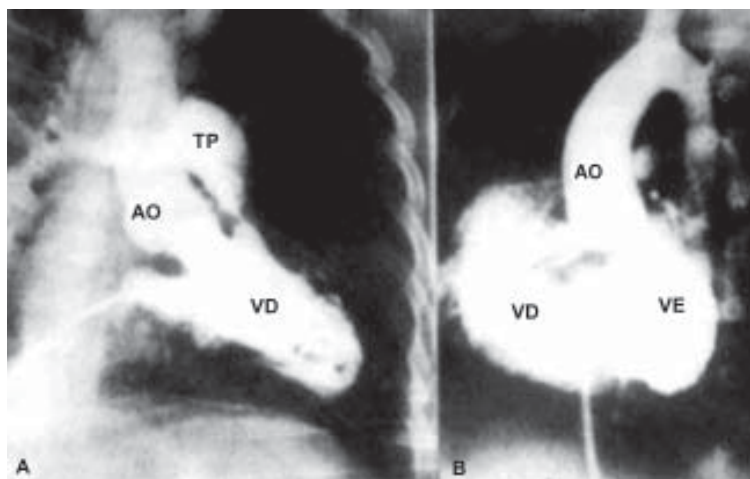


Figura 21.34 b: Cineangiografia de um paciente com tetralogia de Fallot e valva AV única. a) injeção de contraste em VD evidenciando estenose infundíbulo valvar pulmonar e opacificação da aorta através do ventriculograma esquerdo, opacificação do VD e aorta. A imagem negativa central corresponde à valva AV única.



Figura 21.34 d: Baqueteamento com cianose de extremidade por cardiopatia cianótica.

Figura 21.34 c: Portador de cardiopatia cianótica.

· SISTEMA OSTEOARTICULAR - Os ângulos acetabular e ilíaco apresentam-se diminuídos ao exame radiológico em pacientes portadores de SD. Displasia acetabular é encontrada em 60% a 70% dos casos; instabilidade rótulo-femural em 12% dos casos, dos quais cerca de 50% têm manifestações de deslocamentos gerando quadros de luxações que têm indicação cirúrgica. Em uma amostra de 16 pacientes a correção clínica com adequada evolução ambulatorial ocorreu em 86% dos casos. Pés planos 95% (Figuras 21.35 a/b/c/d/e).



Figura 21.35 a: Expressão da dismorfologia da pelve



Figura 21.35 b: Inspeção dinâmica da luxação rótulo-femural

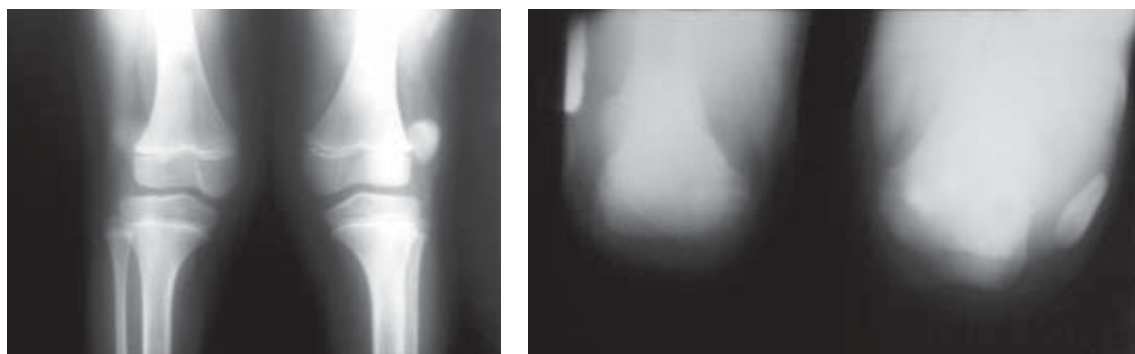


Figura 21.35 c/d: Aspectos radiológicos da luxação de rótula



Figura 21.35 e: Pés planos. Raio X dos pés com carga em Síndrome de Down

Em 1963, Spitzer e colaboradores relataram o deslocamento anterior da 1ª vértebra cervical (atlas) sobre a 2ª (áxis) em portadores de aberrações cromossômicas do 21. veremos a seguir uma abordagem dirigida a este evento.

· **SISTEMA ENDÓCRINO-METABÓLICO** - No sistema endócrino a tireóide é o órgão que vem sendo alvo de melhores estudos. Willians em 1971 discutia provável etiologia auto-imune com encontro de anticorpos específicos tireoidianos nos portadores de SD e em suas mães.

Lejeune (1988) propõe a correlação do metabolismo dos monocarbonos ao comprometimento mental e fenômenos vinculados a hipotireoidismo em SD, além de definir alterações de sensibilidade deste mesmo grupo ao metotrexate e à atropina.

A alteração da função tireoidiana poderia estar vinculada ao desenvolvimento anômalo da glândula, resultando em infiltrado linfocitário, inflamatório, quadro sugestivo de atividade de desordem auto-imune correlacionado com deficiência do sistema dos linfócitos T.

Em 40 casos de crianças entre 2 meses e 14 anos avaliados endocrinologicamente, 25 apresentaram quadro laboratorial compatível com hipotireoidismo (62,5%); enquanto Friedman e colaboradores evidenciam a frequência de disfunções tireoidianas entre 2% a 63% nos indivíduos portadores de SD.

Por existir evidências de que o timo em SD tem uma involução vinculada ao zinco, Napolitano tentou correlacionar o hipotireoidismo à deficiência de zinco que foi encontrada na população com SD por Milunsky, Hackley e

Astet e esta hipótese pode ter um embasamento devido à normalização do eixo hipofisário-tireoidiano se restabelecer com complementação de zinco nesta população de SD com hipotireoidismo que é terciário devido a uma disfunção do T3 reverso (rT3) que a nível hipotalâmico não transmite informações adequadas à hipófise que por sua vez passa a hiperestimular a tireóide com o aumento do TSH. Há referências de hipertirotropinemia idiopática.

Outras manifestações endocrinológicas estão vinculadas a manifestações do comprometimento da glândula pituitária apresentando alteração da secreção do hormônio de crescimento, deficiência adrenal em cerca de 50%, alterações vinculadas aos hormônios gonadais em 27% com criptorquidia e por apresentarem um eixo pituitário-gonadal aparentemente normal, muito provavelmente devem ter suas funções gonadais preservadas. As mulheres apresentam ciclo menstrual regular, variando entre 22 e 33 dias com período menstrual por volta de 4 dias, havendo várias referências de fertilidade. Uma macrogenitossomia costuma estar presente a partir da adolescência, devendo-se neste caso excluir-se outras etiologias desta manifestação incluindo-se a hipótese de hipotireoidismo e hiper胡萝卜素emia que é frequente. Raros casos de fertilidade masculina foram descritos, mas acreditamos que este evento não é tão frequente quanto a fertilidade feminina por falta de oportunidade social de tal forma que as meninas sofrem violência sexual e muitas vezes acabam engravidando.

Há evidências de manifestações de “diabetes mellitus” tipo 1, doença de Graves, doença celíaca, falência adrenal, hipoparatiroidismo, hepatite crônica ativa, tireoidite de Hashimoto, tireoidite linfocítica crônica, “alopecia areata” e vitiligo convergem na fundamentação do componente auto-imune significativo na relação do gene HLA e de SD, gene esse que está localizado no braço curto do cromossomo 6 com maior histocompatibilidade de classe II no alelo DQAO301 associado a tiroidites autoimunes (Figura 21.36).



Figura 21.36: Alopecia Areata em portador da Síndrome de Down que apresenta hipotireoidismo com TSH elevado, reações anti-tireoglobulínicas positivas e anti-corpo anti-microsomal positivo.

Hábitos nutricionais definidos por erros dietéticos são o principal fator do desenvolvimento de obesidade nesta população. A concentração do colesterol foi significativamente baixa e a da Beta-lipoproteína significativamente alta na população com SD, achado este associado a alto risco de arteriosclerose prematura, que estranhamente não são evidenciados em SD. Provavelmente a falta deste comprometimento possa ser explicado devido a estes pacientes falecerem antes de que se possa detectar a arteriosclerose. Zamorano et. al. (1991) descrevem “locus” na região 21q11 - qter que codifica informação para receptores de lipoproteínas de baixa densidade provavelmente atuando como controlador do metabolismo lipídico.

Estudos “pós-mortem” enfatizam a ausência de ateromas e menor incidência de arterosclerose em pacientes com SD em relação a população normal.

O encontro de baixa concentração de selênio em pacientes portadores de SD foi descrito como relacionado a alterações da atividade glutathione-peroxidase eritrocitária podendo portanto existir um vínculo com as propriedades nutricionais e antioxidantes eventualmente relacionados ao envelhecimento prematuro e quadros específicos de demência, motivo pelo qual Annerén (1989) sugere suplementação de selênio nesses indivíduos. Além disso, Storm (1990) descreve hiper-carotenemia, correlacionada com proteção à agressão oxidativa as células em SD.

Os indivíduos portadores de SD habitualmente já apresentam uma deficiência pondero estatural pré-natal que continua até por volta dos 5 anos, permanecendo no 2º DP com relação aos não-portadores de SD. Entretanto, quando utiliza-se parâmetros de curvas pertinentes a portadores da síndrome sem comprometimentos que competem com fatores indutores da baixa estatura (cardiopatias, mal formações digestivas, doenças crônicas, etc) suas curvas praticamente sobrepõe-se a da população sem a síndrome. Por apresentarem a massa corporal pequena e crescimento menor do que as crianças “normais”, os pacientes de SD requerem menos calorias e nutrientes para o seu metabolismo energético, ocorrendo obesidade em adolescentes quando consomem similar quantidade energética que uma criança “normal” na mesma faixa etária, estando esta também relacionada a hipoatividade física.

A velocidade de ganho ponderal é deficiente entre 6º e 18º mês de idade, resultando em desníveis de 22% da expectativa da população “normal”. O ganho estatural é melhorado após correção cirúrgica da eventual cardiopatia, e com adequada orientação e nutrição.

· SISTEMA HEMATOLÓGICO - Os portadores de SD podem apresentar qualquer tipo de comprometimento dos componentes hematopoiéticos, no entanto, quatro são as anormalidades mais específicas deste grupo. A primeira delas é a mielo-displasia transitória na infância. A segunda é a macrocitose eritrocítica. A terceira é o aumento da suscetibilidade à leucemia. A quarta é o aumento da suscetibilidade à leucemia megacariocítica aguda.

A policitemia ocorre com relativa frequência principalmente pela cardiopatia ou por problemas respiratórios acarretando hipoxemia quando o estímulo da eritropoiese é estabelecido.

É comum o encontro de macrocitose que acontece em cerca de 65% dos portadores de SD, quando deve ser feito o diagnóstico diferencial com: doença hepática crônica, hipotireodismo, deficiência de ácido fólico, deficiência de vitamina B12, anemias hemolíticas, displasias medulares, toxicidade por anticonvulsivantes e hiperhidratação celular.

Podem ocorrer transformações malignas em células progenitoras plaquetárias (megacariocíticas) sendo que a trombocitopenia pode ser encontrada nos recém-nascidos com SD devendo ser diferenciada da mesma situação em CPCg ou coagulação intravascular disseminada, e necessariamente excluída a possibilidade de mielo displasia ou leucemia congênita. A situação oposta, definida como trombocitose, é frequentemente associada a uma desordem transitória mieloproliferativa.

As anormalidades dos granulócitos se caracterizam pela evidente suscetibilidade a agentes infecciosos virais e bacterianos que decrescem com a idade e aparentemente está envolvida com defeitos de fagocitose e atividade bactericida. Uma das principais enzimas conversoras intraeritrocitária é a SOD1, que tem sua concentração intra-eritrocitária aumentada em 50% em portadores de SD em relação aos eritrócitos de indivíduos normais.

O excesso da atividade da SOD1 tem sido implicado como um dos principais fatores da alteração bactericida dos granulócitos em SD. A SOD1 é uma enzima que tem um importante papel na resposta da ingestão bacteriana pelos granulócitos. Seria de se esperar que o excesso de produção da SOD1 fosse benéfico, no entanto, o excesso da atividade da superoxidodesmutase decresce a concentração intracelular do ânion superóxido e esse desequilíbrio pode influir com fatores de defesa intracelular a determinados patógenos. Estudos avaliando a função granulocítica em pessoas com SD revelaram algumas similaridades com a função granulocítica de Doença Granulomatosa Crônica. Incluindo baixos níveis de ânion superóxido comprometendo a ingestão bacteriana. Desta forma pode ser desenvolvido maior potencial de infecções por "*Staphylococcus aureus*" e "*Candida albicans*".

Assim como a SOD1, a atividade da glutathione peroxidase também está significativamente elevada nesta população, bem como nos pacientes com doença de Alzheimer. Como ambas as enzimas eritrocitárias estão intimamente envolvidas com radicais superóxidos e peróxidos de hidrogênio, sua alteração pode gerar danos e envelhecimento celular além de doenças degenerativas. Estas alterações são relacionadas a significativa elevação dos processos de consumo de oxigênio vinculados a SD e doença de Alzheimer (DA); além da elevação da peroxidação lipídica descrita em cérebros de fetos portadores de trissomia do cromossomo 21 (similar ao caracterizado no modelo animal de camundongo com trissomia do 16). Atenção especial deve ser dada ao aumento da sensibilidade ao citostático metotrexato.

· SISTEMA NEUROLÓGICO - Apesar de se saber que o peso da massa encefálica de portadores de SD ao nascimento é praticamente normal, durante a infância ele somente atinge $\frac{3}{4}$ do seu peso esperado (Schapiro et.al.,1989), indicando plasticidade ou velocidade de maturação neuronal reduzida e limitadas. É observada também uma configuração caracterizada por lobos

frontais pequenos, lobos occipitais encurtados, redução secundária dos sulcos e cerebelo pequeno.

Encontramos em cerca de 20% dos neonatos com SD uma ampla expressão de dilatação dos ventrículos laterais os quais não manifestam nenhuma propedeutica compatível com sinal de hidrocefalia e portanto foram classificados como portadores de dilatação ventricular do tipo “*ex-vacuum*”; acreditamos que essa situação ocorra em virtude do próprio comprometimento do número e tamanho das células neuronais, e ainda, nada pode ser afirmado quanto às repercursões futuras do aprendizado cognitivo deste grupo específico. Propusemos que o encontro da dilatação ventricular do SNC em exames de ultrasonografia morfológica fetal, seja outro sinal para alertar esta possibilidade diagnóstica (Figura 21.37).



Figura 21.37: Pequena dilatação dos ventrículos laterais do SNC-Ex Vacuum em Síndrome de Down.

Tanto o desenvolvimento neuronal como o dos dendritos chegam a atingir uma importante redução quanto ao número e quanto ao volume, o que aparentemente sugere uma parada da plasticidade deste sistema com degeneração e progressiva formação de placas senis. O principal componente destas placas proteicas é um amnioácido peptídeo amiloidogênico Beta/A4. Este elemento é derivado da proteína precursora beta amilóide (APP) encontrada na Doença de Alzheimer; porém com a atividade normal dos marcadores enzimáticos colinérgicos, acetilcolintransferase e acetilcolinesterase, que são neuro-transmissores sinápticos (Figuras 21.38 a/b).

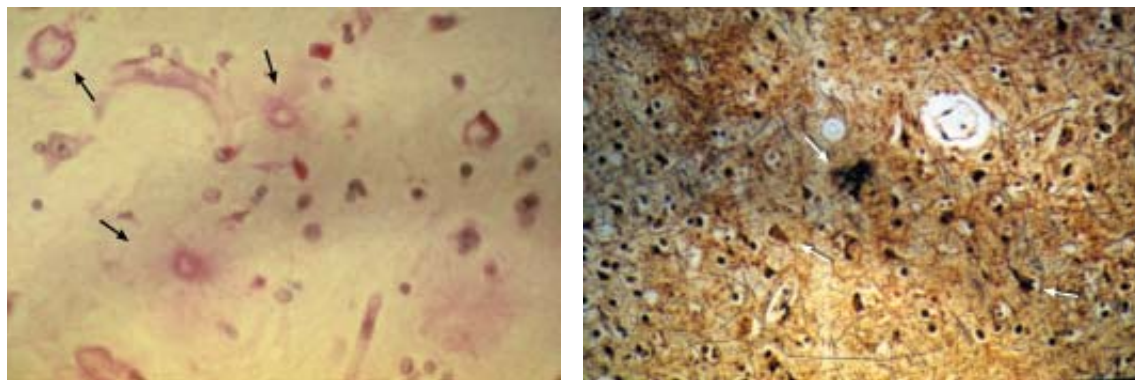


Figura 21.38: Cortes histológicas do SNC demonstrando lesões do tipo placas senis de degeneração neurofibrilar do tipo β Amilóide encontradas na doença de Alzheimer e na Síndrome de Down com manifestações clínicas *Like Alzheimer*.

Com o progredir da idade ocorrem alterações específicas com decréscimo dos marcadores colinérgicos e nor-adrenérgicos que são vistos tanto em SD como na Doença de Alzheimer. Uma vez que os neurônios colinérgicos da parte anterior da base do cérebro parecem estar ligados ao aprendizado e memória, sua degeneração pode ter um papel na perda da memória da DA, esta última ocorrendo de 15% a 51% da população com SD; também encontrada no modelo animal da trissomia do cromossomo 21 humano que é expresso pela trissomia do cromossomo 16 do camundongo MMU16.

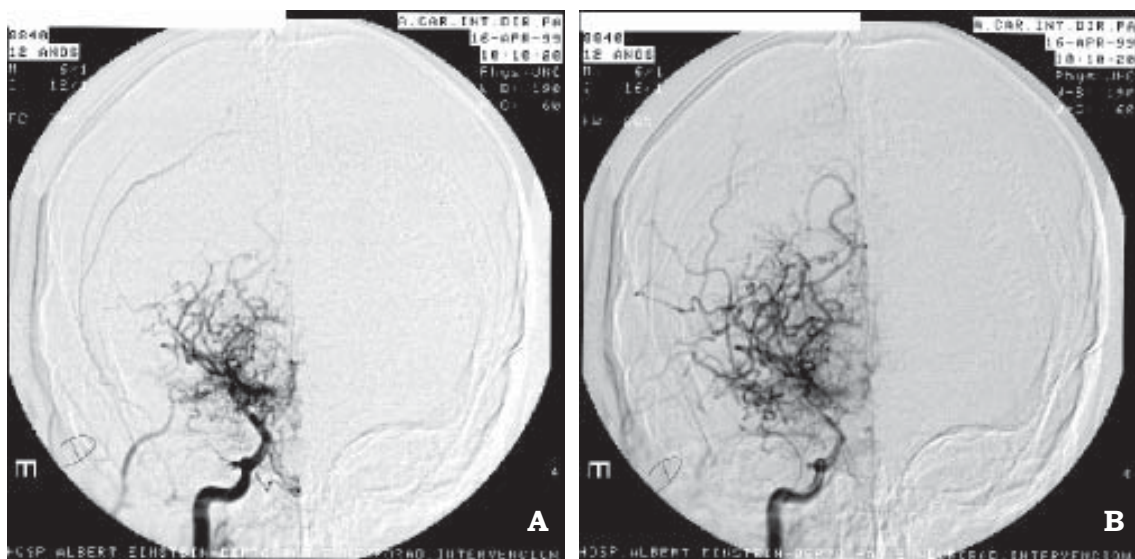
A patogênese do comprometimento intelectual na SD foi relacionada com o metabolismo de monocarbonos, efeitos bioquímicos da hiperdosagem da SOD1, da CBS, S100 betaproteína, fosfofrutokinase (PFKL), disfunções tireoidianas com elevação de TSH e redução de rT3 (T3 reverso), e síntese de purinas, no sistema nervoso central.

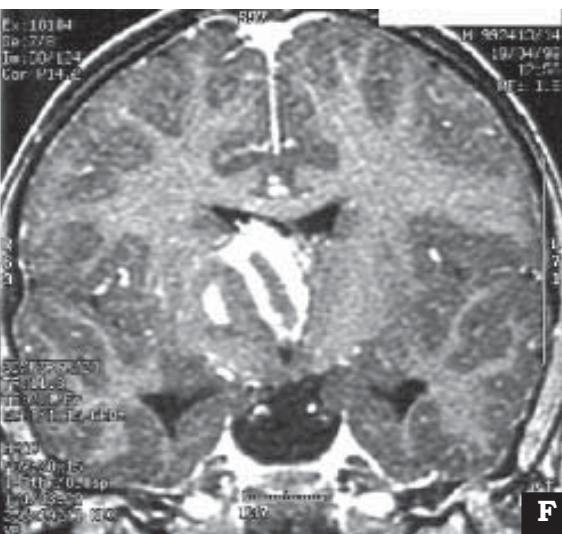
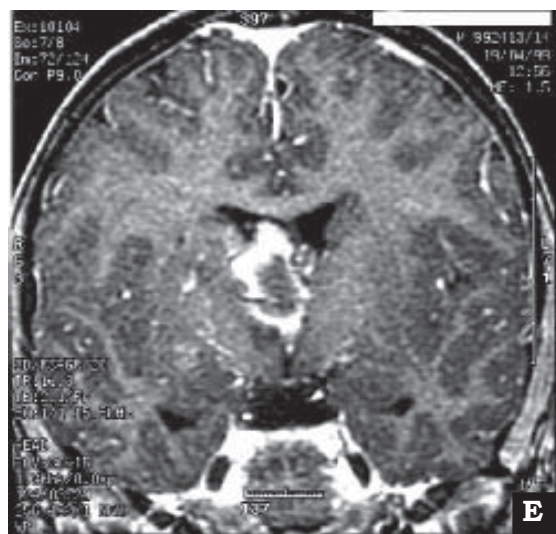
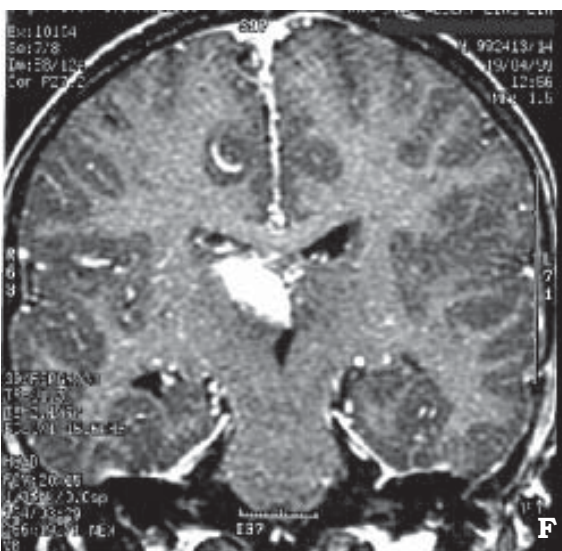
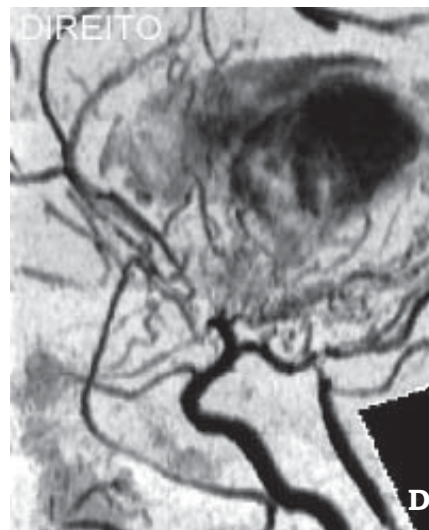
Cerca de 8,1% dos portadores de SD apresentam distúrbios convulsivos, dos quais 40% se manifestam antes do 1º ano de idade com quadros de espasmos infantis tônico-clônicos além de mioclônicos.

Tangye e outros (1979) observaram eletroencefalograma (EEG) normal em SD, mesmo na população com manifestações epiléticas (nestes últimos 72% apresentavam anormalidade de EEG com expressões de distúrbios corticais difusas). Aparentemente os quadros epiléticos são mais comuns nos portadores de SD com CPCg.

Manifestações de acidentes vasculares cerebrais são mais freqüentes associam-se a infecções ou stress agudo, expressando-se com a síndrome Moya-moya que por sua vez acarreta lesões motoras do tipo hemiplegias ou hemiparesias (Figuras 21.39 a/b/c/d/e/f/g/h).

O desenvolvimento neuropsicomotor acompanha uma curva-padrão de forma paralela, dentro dos limites inferiores da normalidade, até o final do 6º mês de idade e a partir de então, observa-se de forma gradativa uma defasagem que passa a ser, como já referido, evidente no tocante à linguagem. Observamos as evidentes diferenças do desenvolvimento na Tabela 21.4.





GENÉTICA BASEADA EM EVIDÊNCIAS – SÍNDROMES E HERANÇAS

Tabela 21.4 : DESENVOLVIMENTO: SÍNDROME DE DOWN X CRIANÇA NORMAL		
	<i>DOWN</i>	<i>NORMAL</i>
Sorrir	2 meses	1 mês
Rolar	8 meses	5 meses
Sentar	10 meses	7 meses
Rastejar	12 meses	8 meses
Engatinhar	15 meses	10 meses
Ficar em pé	20 meses	11 meses
Andar	24 meses	13 meses
Palavras	16 meses	10 meses
Sentenças	24 meses	21 meses
Comer:		
Mão	12 meses	8 meses
Talheres	20 meses	13 meses
Toilette:		
Vesical	4 anos	2 anos e 8 meses
Intestinal	3 anos e 6 meses	2 anos e 5 meses
Vestuário:		
Despir	3 anos e 4 meses	2 anos e 8 meses
Vestir	4 anos e 9 meses	3 anos e 11 meses

ARTICULAÇÃO ATLANTO-AXIAL E SÍNDROME DE DOWN. INSTABILIDADE CERVICAL EM PORTADORES DA SÍNDROME DE DOWN

Em 1963, Sptizer e cols, relataram o deslocamento anterior da 1ª vértebra cervical (atlas) sobre a 2ª (áxis) em portadores de aberrações cromossômicas do 21. (FIGURA VI-1 e VI-2). A partir dessa data, preciosas descrições têm surgido e aumentado, cada vez mais, o arsenal de conhecimento sobre esta síndrome, na tentativa de elucidar questões concernentes a todas as alterações fenotípicas e funcionais, e objetivando explicações plausíveis que, reunidas, possam justificar vários aspectos da trissomia. A grande finalidade deste estudo é, sem dúvida, melhorar a qualidade de vida do grupo Down, pois ao se promoverem medidas preventivas, tais como realização periódica de radiografias cervicais laterais antes de liberar o paciente para a prática desportiva, evitam-se acidentes que poderiam desencadear quadros neurológicos, produtores de deficiência neuro-motora dos membros.

Os estudos sobre a articulação atlanto-axial (deslocação, instabilidade, subluxação e luxação) adquiriram maior ênfase, nos últimos anos, devido aos regulamentos do Departamento das Olimpíadas Especiais, relativos à participação de portadores de síndrome de Down em atividades desportivas. Com esses conhecimentos, poder-se-á permitir, a esta população, uma melhor integração na sociedade com maiores possibilidades de recreação, assim como dar condições de aprimoramento e aperfeiçoamento a todas as suas potencialidades. Ao se realizarem avaliações neurológica e radiológica de portadores da referida síndrome, para possível liberação para os esportes,

tanto a pediatria quanto o hebiatra ou mesmo o clínico geral certificar-se-ão , com maior segurança, se seus paciente apresenta ou não, instabilidade atlanto-axial e/ou atlanto-occipital. Não é preciso salientar qual seria a frustração de um profissional da área da saúde, sabendo que seu paciente portador de trissomia do 21 sofreu injúria neurológica, consequente a algo prevenível. Preconiza-se, também, e é relevante no momento, considerar dados relativos ao portador da síndrome em questão que apresenta instabilidade atlanto-axial. Nestes casos, numerosas precauções devem ser estabelecidas, e exames periódicos radiológicos e reurológicos devem ser realizados.

Considerando que na anatomia regional paralela à apófise odontóide existe uma grande rede vâsculo-nervosa, além do comprometimento compressivo da medula, resultante de um acidente propiciado pela instabilidade, podem ocorrer distúrbios de manifestações cerebelares por compressão vascular. Por isso acreditamos ser de extrema valia advertir, considerando que esta etiologia nem sempre é lembrada em momentos oportunos.

HISTÓRICO

Em 1983, Pueschel avaliou 236 pacientes com síndrome de Down, compreendendo uma faixa etária dos 2 aos 28 anos, e realizou mensuração, em milímetros, desde a face posterior/inferior do arco anterior do atlas à superfície adjacente anterior do processo odontóide, e comparou com um grupo-controle. A frequência de instabilidade atlanto-axial observada na população com síndrome de Down foi de 17% . O Autor concluiu que se devem realizar rotineiramente, para tal população, com idade igual ou superior a 2 anos, radiografias da espinha cervical, para que se estabeleçam os devidos cuidados médicos e cirúrgicos.

Também no mesmo ano, Joseph P. Kennedy Jr. criou e financiou as Olimpíadas Especiais, que constituíram o maior programa de treinamento e competição desportiva envolvendo deficientes. As recomendações propostas para participação nos eventos foram as seguintes:

- 1) Os atletas das Olimpíadas Especiais afetados pela síndrome de Down devem ser afastados dos treinamentos desportivos e atividades competitivas que, por sua natureza, provoquem uma hiperextensão , flexão máxima e pressão direta sobre o segmento superior da coluna cervical, até que sejam examinados para detectar instabilidade atlanto-axial.
- 2) Os indivíduos com síndrome de Down diagnosticados com instabilidade atlanto-axial devem ser afastados, de forma permanente , da participação no grupo de atividades desportivas proibidas pelas Olimpíadas Especiais.

Também se recomendava o afastamento temporário dos indivíduos portadores de trissomia-21, de todo tipo de atividades violentas para o pescoço, enquanto não se realizassem exames para observação detalhada da articulação atlanto-axial, através de radiografias cervicais e avaliação médica.

Os que tivessem risco de instabilidade atlanto-axial, deveriam ser afastados das atividades desportivas que exigem exercícios violentos da coluna cervical. Em 1984, o comitê de medicina desportiva da Academia Americana de Pediatria publicou um relato sobre a incidência notavelmente elevada de instabilidade atlanto-axial entre indivíduos com síndrome de Down, evidenciada por radiografias laterais do pescoço, o que constitui predisposição para deslocamento da espinha cervical com subsequente compressão do cordão espinhal. Enfatiza também uma série de recomendações específicas, que tiveram inspiração nas proposições, já mencionadas anteriormente, feitas pela Fundação Kennedy. As recomendações foram as seguintes:

- 1) Todos os indivíduos com síndrome de Down que desejam participar de práticas desportivas e que apresentam risco para um possível traumatismo cervical ou craniano devem ser submetidos a exame radiológico lateral cervical, em posição neutra, em flexão e em extensão.
- 2) Se a distância entre a apófise odontóide do eixo e o arco anterior do atlas ultrapassar 4,5mm, ou se o processo odontóide for anormal, deve-se proibir sua participação em esportes e o paciente deve ser submetido a exames regulares.
- 3) Até investigação posterior, não são indicadas radiografias de repetição nos indivíduos sem comprometimento da articulação atlanto-axial avaliados na primeira consulta.
- 4) As pessoas com subluxação ou luxação e sinais neurológicos devem ser afastadas de toda atividade violenta, e deve-se considerar uma possível estabilização cirúrgica.
- 5) Pacientes que não apresentam sinais evidentes de instabilidade atlanto-axial podem participar em todo tipo de atividade esportiva, não havendo necessidade de seguimento, a menos que surjam sinais ou sintomatologia novo.

Mencionava também uma avaliação rotineira sistemática para todos os portadores da síndrome de Down, aos 5 ou 8 anos de idade.

Nesse mesmo ano, Takahashi e cols. descreveram dois casos de deslocação atlanto-axial sintomática, em portadores da síndrome de Down. Um dos pacientes exibia sinais de compressão do cordão espinhal e tinha um ossículo terminal; o segundo queixava-se de dores cervicais e apresentava deslocação ântero-inferior marcada do atlas sobre o eixo. Os autores discutem a causa da deslocação atlanto-axial em portadores de trissomia do 21. Fazem referências aos pesquisadores Tishler e Marder, que primeiro sugeriram a existência de uma frouxidão do ligamento transversal, como parte integrante da frouxidão ligamentar generalizada, podendo, desta forma, explicar tal fato. No estudo realizado por Takahashi e cols., houve referência às anormalidades do processo odontóide como prováveis causadores de uma perda significativa da estabilidade da articulação atlanto-axial. Em suas

investigações, 57% dos portadores da síndrome de Down, revelaram tais alterações no eixo, e os Autores relatam a presença de sinais de compressão do cordão espinhal. Citam também o trabalho de Semine e cols. (1978), que detectaram 12% de indivíduos Down com subluxação e 6% com anomalias no processo odontóide.

Concluem, os Autores que a frouxidão ligamentar em associação com anomalias do processo odontóide, nos portadores da síndrome em análise, sem dúvida, apresentam elevado risco de deslocação e possível compressão do cordão espinhal. Quanto ao tratamento, indicam fusão posterior de C1 e C2 na posição de redução máxima, percebendo ser esse o método de maior sucesso, com complicações mínimas.

Em 1987, Moore e cols., relataram o caso de uma criança com síndrome de Down que apresentou sintomatologia progressiva de compressão do cordão espinhal depois de submetida a cirurgia cardíaca. Diante disso, salientam que, durante o ato anestésico, meticulosa atenção deve ser dada ao posicionamento dessas crianças, sendo necessário evitar hiperextensão, para não promover trauma da medula e/ou dos nervos periféricos. A hipotonia muscular e a frouxidão ligamentar das articulações explicam a maior incidência da subluxação atlanto-axial neste grupo (Figura 21.40).



Figura 21.40: Raio X caracterizando luxação entre C₁ e C₂ com distância de 13mm entre o bordo anterior da apófise odontóide e o bordo posterior do arco anterior de C₁ (atlas).

Salientam os Autores que o diagnóstico de subluxação atlanto-axial pode ser feito mediante radiografias laterais, em flexão e extensão do cordão espinhal superior. Uma distância entre o processo odontóide (eixo) e o arco anterior (atlas), maior que 4,5mm indica instabilidade anormal e subluxação da junção. Nestes casos, recomendam proceder-se a tomografia computadorizada e mielografia, para avaliar o grau de compressão medular.

Novamente Pueschel, em 1988, justificou a realização de radiografias da coluna cervical em portadores da síndrome de Down, alegando que:

- 1) A maioria dos pais está ciente da maior incidência de tal patologia, neste grupo; contudo quando se submetem estes indivíduos às radiografias

cervicais, investigando anormalidades desse segmento, consegue-se afastar, com maior segurança, qualquer alteração e tranquilizar os familiares, permitindo ao paciente praticar esportes.

- 2) Por provável desconhecimento s respeito dos aspectos morfológicos, funcionais e evolutivos da articulação atlanto-axial, as autoridades das Olimpíadas Especiais não correlacionavam o aparecimento de lesão medular cervical com tais achados. As investigações mais detalhadas destes aspectos, entretanto, têm lançado mais luz para o melhor entendimento da patologia do grupo Down.
- 3) Como boa parcela dos indivíduos trissômicos-21 são incapazes de manifestar verbalmente sintomas pertinentes, faz-se necessário detreminas o risco destes pacientes com avaliações rediográficas, tomográficas, neurológicas e naurofisiológicas.
- 4) Ressalta-se a validade dos exames periódicos, pois, segundo alguns autores, a lesão promovida pela instabilidade atlanto-axial pode ser progressiva no grupo Down.
- 5) Considera-se instabilidade atlanto-axial se o intervalo entre C1 e C2 for igual ou superior a 5mm; quanto maior esta distância, maior o risco de compressão medular, obviamente (Figura 21.41).



Figura 21.41: Imagens montadas de ressonância nuclear magnética mostrando duas situações: uma sem lesão medular e outra com importante trauma medular com desvio de C_1/C_2 .

Davidson, em 1988, apresentou um resumo de casos clínicos estudados por vários pesquisadores em que ocorriam anomalias cervicais. Nos 31 pacientes portadores da síndrome de Down, de 5 a 28 anos, detectaram-se:

- 1º) 11 pacientes com intervalo entre a 1ª e a 2ª vértebra cervical igual ou superior a 10 mm;
- 2º) 6 pacientes com intervalo entre a 1ª e a 2ª vértebra cervical igual ou superior a 7 mm;
- 3º) 4 pacientes com intervalo entre a 1ª e a 2ª vértebra cervical igual ou superior a 5 mm;

- 4º) 3 pacientes com hipoplasia de odontóide;
- 5º) 6 pacientes com ossículo terminal;
- 6º) 1 paciente com luxação irreductível.

Concluiu o Autor que, primeiramente, a frouxidão ligamentar generalizada, encontrada no paciente Down, também inclui os ligamentos do segmento superior da coluna cervical, especificamente o ligamento transversal do atlas; não existem provas conclusivas de que as alterações morfogênicas da apófise odontóide constituam risco para a luxação; as avaliações radiográficas cervicais laterais, para detecção de instabilidade atlanto-axial, não são conclusivas para afastar tendência a luxação; os sinais neurológicos precedendo a luxação estavam presentes, na maior parte dos indivíduos; ênfase importante deve ser dada aos achados de comprometimento neurológico, e os exames radiográficos cervicais serão de grande valia para captar qualquer anormalidade.

Em 1989, Selby verificou a porcentagem de anormalidade atlanto-axiais detectadas pelas radiografias, e encontrou os seguintes índices de positividade: em flexão-14%; em extensão-10%; neutra-11%.

DISCUSSÃO

A primeira advertência que deve ser feita quanto ao problema das alterações morfológicas ou funcionais da articulação atlanto-axial no grupo Down, refere-se à educação, informação e conscientização de familiares e profissionais que optaram por dedicar-se ao aprimoramento de integração da população com síndrome de Down, tanto em instituições de ensino, quanto de tratamento. Todos devem necessariamente conhecer os riscos, os sinais e a prevenção desses eventos, que, infelizmente, ainda são desconhecidos por alguns profissionais da área médica. A falta de informações muitas vezes os leva a assumir integralmente a responsabilidade do diagnóstico, tratamento e complicações. Quando as manifestações clínicas não são relacionadas e elucidadas, comumente acarretam severas intercorrências, por medidas intempestivas no manuseio do paciente.

Lesões do processo odontóide podem ser traumáticas ou congênitas; fraturas do processo odontóide podem ocorrer usualmente na base, estendendo-se ligeiramente abaixo da margem inferior visível do processo odontóide. Por outro lado, anomalias congênitas, tais como falência da fusão do processo odontóide e a apófise odontóide bífida, são também comuns, e isto não deve ser confundido com fraturas, nas quais se requer uma terapêutica apropriada diferente (Figura 21.42).

Fraturas usualmente têm traçados em corte irregular nos locais de separação traumáticas, enquanto a falência da fusão congênita é associada com uma margem lisa. Ambas as situações apresentadas podem determinar deslocação do processo odontóide e compressão do cordão espinhal entre a

margem superior da face posterior do corpo da segunda vértebra cervical e a face anterior do arco posterior do atlas.



Figura 21.42: Fratura de apófise odontóide em tomografia e montagem tridimensional computadorizada.

A compressão ocorre com a cabeça em flexão e desaparece com a cabeça em extensão. Deslocação do odontóide abaixo do ligamento transverso ocorre em casos de processo odontóide congenitamente hipoplásico, mas outros fatores podem estar também envolvidos.

Deslocação do odontóide pode também ser vista em síndrome de Down e em artrite reumatóide, que é uma doença de característica auto-imune, na qual, pela presença de ligamentos frágeis, traumas muitas vezes insignificantes podem acarretar a instabilidade da articulação atlanto-axial e/ou fraturas do processo odontóide.

A deslocação incide em 12 a 31% dos indivíduos Down; a sintomatologia, porém, é detectada em 10 a 15%, e é atribuída a uma frouxidão do ligamento atlantal transverso. Fatores apontados como prováveis geradores de deslocação, são ainda: malformações do odontóide, displasia das junções atlanto-axial lateral e atlanto-occipital.

Há uma correlação positiva entre frouxidão de no mínimo 24 ligamentos, que estão envolvidos na integridade e equilíbrio dinâmico das articulações occipito-atlantal, occipito-axial e atlanto-axial, cuja estrutura é integrada por músculos e ligamentos, e a instabilidade ou subluxações das primeiras vértebras cervicais (Figura 21.43).

Na grande maioria das vezes, a fratura da base do processo odontóide pode ocorrer como resultado de trauma contundente, no entanto, sabe-se que esforços físicos agudos e intensos que acarretam uma hiperflexão e hiperextensão, principalmente no grupo Down, reconhecidamente hipotônico, podem resultar em manifestações clínicas sugestivas de tais fraturas que, quando ocorrem, podem levar o fragmento deslocado a prejudicar a medula espinhal.

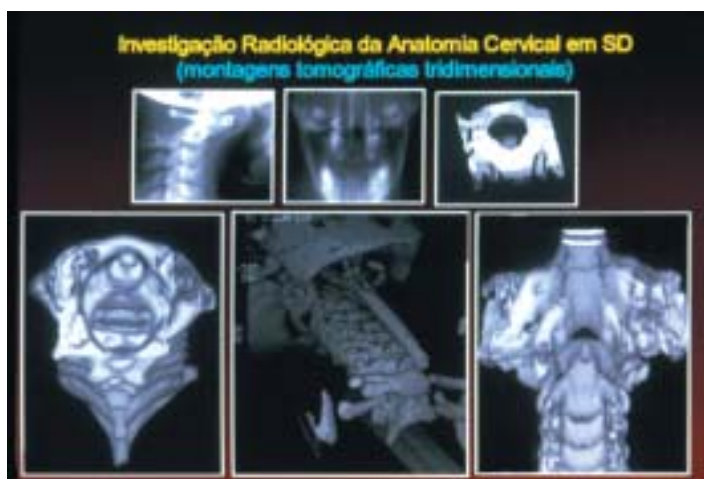


Figura 21.43: Diagnóstico por imagens da investigação de frochidão ligamentar da articulação cervical occipito-atlanto-axial.

Em quase todos os casos, a fratura pode ser instável e a dinâmica harmônica, observada à radioscopia, particularmente em visão lateral, permitirá a demonstração da instabilidade, expressada pela movimentação anormal do atlas sobre a áxis (Figuras 21.44 a/b).



Figura 21.44 a: Fratura de apofise odontóide que ocorreu após “cambalhota”.

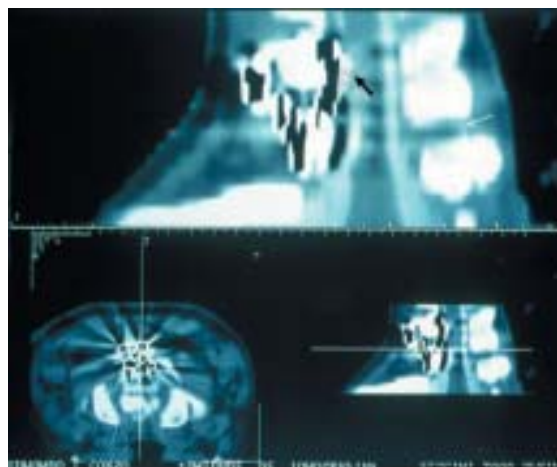


Figura 21.44 b: Tentativa ineficaz de fixação com fios metálicos a fratura havendo evidente manutenção de injúria medular.

TABELA VI-1

SINAIS E SINTOMAS DA MIELOPATIA CERVICAL

- envolvimento do trato piramidal.
- distúrbio da modalidade da espinha cervical.
- dores cervicais.
- anormalidades cervicais.

- distúrbios da bexiga/reto.
- nistagmo.
- fraqueza dos músculos faciais.
- parada respiratória.
- cefaléia.
- parestesia.
- vertigem.

Em alguns casos detecta-se apenas torcicolo, em um quadro de comprometimento neurológico, sem miclopatia cervical.

Salientamos que o grupo em questão, já bem definido, apresenta alta incidência de anomalias congênitas, levando-o frequentemente a internações, muitas vezes, prolongadas. Nessas internações solicitam-se, rotineiramente, exames complementares como, por exemplo, coleta de sangue periférico, eventualmente realizada por veia jugular em lactentes. Esse procedimento exige imobilização e fixação que, quando abruptas, podem desencadear distúrbios obstrutivos das artérias vertebrais. Estas dão origem à artéria Basilar que, por sua vez, tem um principal ramo cerebelar (PICA – Artéria Cerebelar Pósterio-Inferior), levando a um componente cerebelar importante. Esse mesmo processo pode ocorrer nos atos cirúrgicos, principalmente os prolongados, que envolvem correção anatômica, digestiva ou cardíaca. Por serem de maior porte, essas cirurgias requerem longa manipulação e manutenção anestésica. O mesmo pode ocorrer durante a manobra da investigação de rigidez da nuca.

O diagnóstico é feito, na grande maioria das vezes, com radiografias cervicais laterais, em posição neutra, em extensão e em flexão, sendo que, nas duas últimas incidências, extrema cautela deve ser observada, já que tais posições facultam agravo neurológico em articulação atlanto-axial instável. Além disto, preconiza-se a realização de radiografia em posição neutra, para afastar deformidades congênitas do processo odontóide, e assim proceder-se às radiografias em hiperextensão e hiperflexão. A alta frequência de fraturas ou instabilidade desses segmentos sem alterações neurológicas surpreende os neurologistas, motivo pelo qual a radiografia cervical de frente com boca aberta faz-se necessária, e esta, por sua vez, deve ser muito bem interpretada por neuro radiologista experiente. Somente repetir radiografias cervicais quando houver presença de apófise odontóide bífida, para afastar retardo de maturação óssea da mesma. Controlar uma única vez, após 1 ano. Neste período fazer prevenção com colar cervical, para situações de risco.

Há uma discussão quanto aos parâmetros da mensura da distância entre o processo odontóide (áxis) e o arco anterior (atlas), que deve variar entre 3 a 4,5mm. Quando esta medida é ultrapassada, configura-se um grande risco de compressão da espinha cervical, principalmente em hiperflexão, e tem-se a melhor indicação para investigação.

TABELA VI-2

SINAIS DE COMPRESSÃO MEDULAR DO NÍVEL CERVICAL

- mistura de defeitos neuromotores mais elevados e mais baixos.
- perda de habilidade dos movimentos.
- hiperreflexia das extremidades inferiores.
- torcicolo.

Quanto à incidência da instabilidade atlanto-axial no grupo Down, os achados de vários pesquisadores variavam de 9 a 31%.

TABELA VI-3

INCIDÊNCIA DA INSTABILIDADE DE ATLANTO-AXIAL

Autor	%
Cooke	10-20
Côm.Med.Desp.	10-20
Martel	9-31
Pueschel (1983)	17
Pueschel (1988)	14,6
Semine	18
Spitzer	9,31
Tishler	9,31
Mustacchi 1990	16

Com relação ao tratamento, a cirurgia torna-se imperativa, especialmente nos casos de mielopatia cervical e as seguintes técnicas são propostas:

- 1) **FIXAÇÃO POSTERIOR DO ATLAS** - Não há correlação entre redução da deslocação e resultado cirúrgico, mas é evidente o valor dessa fixação, mesmo quando a completa redução não é concluída (Figura 21.45 a/b/c/d/e/f).



Figura 21.45 a: Fixação posterior com fio metálico de C₁ a C₃ devido a fratura de apofise odontóide pós “cambalhota” em portador da Síndrome de Down.



Figura 21.45 b: Ruptura do fio metálico que fixa a articulação atlanto-axial.



Figura 21.45 c/d: Segunda tentativa de fixação da articulação atlanta-axial devido a fratura de apofise odontoide cujos fios metálicos utilizados nesta fixação presionavam a medula por alcançar o canal medular e consequentemente, apresentando a persistência dos sinais de compressão medular.



Figura 21.45 e/f: Terceira intervenção cirúrgica onde elaborou-se uma fixação ampla entre o occipito e a coluna cervical, com barras metálicas gerando uma importante limitação da movimentação cervical mas contendo a estrutura sem riscos de nova injúria medular.



- 2) DESCOMPRESSÃO POSTERIOR – Não deveria ser efetuada, pois promove instabilidade e tem efeito mínimo em resolver a compressão anterior do cordão espinhal.
- 3) ODONTOIDECTOMIA TRANSORAL – Parece ser o melhor tratamento quando a redução não é concluída.

No entanto, ressaltamos que a definição da conduta terapêutica será sempre determinada pela equipe neurocirúrgica que assistirá o caso, visando necessariamente a melhor adequação caso a caso.

· SISTEMA GASTROINTESTINAL - As anomalias do trato digestivo da SD têm uma ocorrência importante. O refluxo gastro esofágico e as constipações intestinais ocorrem em cerca de 80%. Cerca de 3% a 7,5% apresentam atresia duodenal que em 65 % dos casos se associa à obstrução jejunal ou ileal, podendo ocorrer também atresias digestivas altas com ou sem fistulas

traqueoesofagianas, Doença de Hirshprung (aganglionose em 2% de SD), ânus imperfurado, estenose do piloro, pâncreas anular, diafragma intraduodenal, vícios de rotação e colecistolitíase. Verificou-se a presença de cálculos de vesícula biliar em 27 pacientes (3,28%) comparando-se à incidência descrita na população como um todo (0,07%). Estes dados caracterizam a prevalência de cálculos de vesícula biliar em portadores de síndrome de Down (a distribuição das probabilidades da frequência de cálculo de vesícula biliar em síndrome de Down está dentro do intervalo de 95%, entre 3,6% e 7,7%). As correlações realizadas vieram a excluir, na amostra estudada, algumas etiologias comumente descritas para colelitíase e, provavelmente, vincula o fenômeno da colelitíase a mecanismos fisioembriopatológicos, ligados à hipotonia e estase do conteúdo da vesícula biliar (e/ou redução na velocidade do seu esvaziamento). Assim como o surpreendente fato de encontrarmos a nível macroscópico e microscópico nas visículas pela colecistectomia lesões ulceradas, sem ter tido queixas de dores pregressas, permite-nos enfatizar uma evidente redução da sensibilidade dolorosa nestes pacientes (Figura 21.46 a/b/c/d/e/f/g).

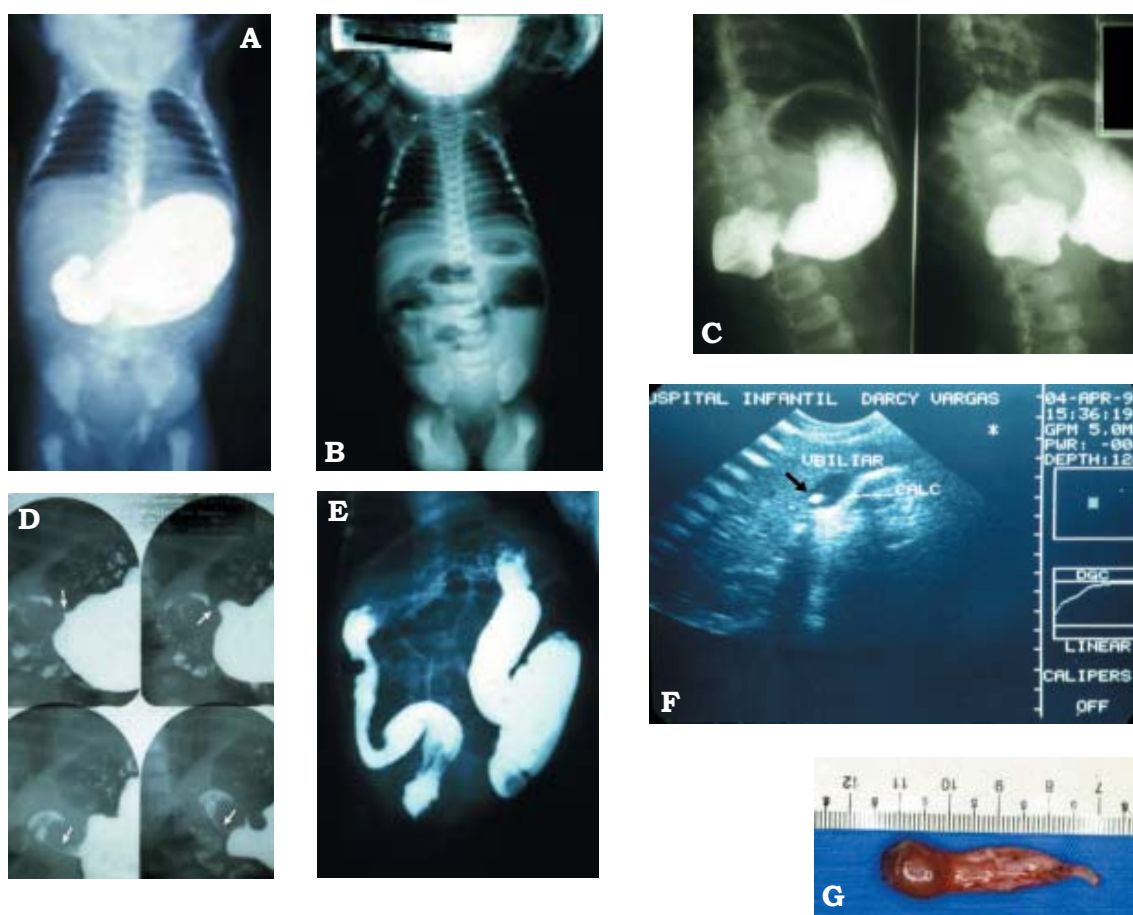


Figura 21.46: Anomalias gastro-intestinais na Síndrome de Down.

A- Atresia Duodenal; B-Atresia ilial; C- Pâncreas Anular;

D- Estenose Hipertrófica do Píloro; E- Megacolon;

F- Ultrassom com colelitíase;

G- Peça anatômica de Colecistectomia por litíase.

· **SISTEMA OTORRINOLARINGOLÓGICO** - As obstruções de vias aéreas superiores são progressivamente reconhecidas nas crianças portadores de SD, e isto ocorre devido às principais bases anatomofisiológicas dos desvios fenotípicos do trato respiratório alto e baixo. A predisposição à hipoventilação está necessariamente vinculada à hipotonia e relacionada com, por exemplo, rinorréias crônicas (de caráter infeccioso ou alérgico) e desenvolvimento anômalo do maciço crânio-facial, acarretando obstruções do oronasofaringe. Cerca de 50% dos portadores de SD apresentam este tipo de obstrução de vias aéreas superiores. Em 90% deles, esta se associa à hipoxemia gerando desconforto e incoordenação dos movimentos respiratórios, podendo ocorrer completa obstrução alta, requerendo então intervenções.

Várias podem ser as causas vinculadas às síndromes hipóxicas nos portadores de SD. Além das CPCg, que podem ser severas, temos a desproporção do rinofaringe aliada à frequente hipertrofia do sistema linfóide, mais o aumento das adenóides e das amígdalas como causa de situações produtoras de distúrbios e apnéias do sono, podendo relacionar-se também a etiologia da hipertensão pulmonar.

A deficiência auditiva têm sido negligenciada pelos clínicos, principalmente em se tratando deste comprometimento na população de lactentes, com diagnóstico assessorio de deficiências com comprometimento intelectual por fatores genéticos tais como SD. As otites médias recidivantes são sem dúvida nenhuma a maior causa da hipoacusia, evidentemente associada à maior frequência de anormalidades anatomo-fisiológicas dos órgãos do sistema otorrinolaringológico encontrados na Síndrome de Down. Estas anomalias compreendem pavilhão auricular e conduto auditivo externo menores, estreitos e com mais pelificação do que o normal, mal-formação dos ossículos da orelha média, encurtamento das espirais cocleares, desordens vestibulares, diferenças nos receptores neurosensoriais otológicos evidenciadas após estimulações do VIII par craniano por reduzida e incompleta mielinização dessas estruturas.

Pacientes portadores de Síndrome de Down apresentam alterações a nível sensorial auditivo, quando investigados audiológicamente através de “Audiometria de respostas elétricas evocadas de Tronco Cerebral” (B.E.R.A., “brainstem evoked response audiometry”). O “BERA” consiste na pesquisa dos potenciais auditivos evocados nos diversos pontos da via auditiva ao longo do Tronco Cerebral. São estes potenciais que, evidenciados em ondas registradas, apresentam latências aumentadas em SD. Consequentemente pela perda neurosensorial, ocorre potencialmente uma dificuldade de linguagem, que obviamente já sofre limites pelas alterações dismorfogenéticas do maciço facial da SD, e especialmente pelo intrínseco comprometimento intelectual próprio da Síndrome (*ver capítulos 26 e 27*).

· **ASPÉCTOS OFTAMOLÓGICOS:** A acuidade oftamológica pode estar comprometida desde o primeiro ano de vida, para a qual há uma importante indicação da avaliação especializada rotineira no berçário, visto que, cataratas, glaucomas e outras mal formações poderão ser identificadas. as anomalias numéricas dos vasos retinianos ocorrem em mais de 90%, e estas não determinam expressão clínica deletéria. Os vícios de refração ocorrem em

cerca de 70% dos casos, miopias, dacrinocistites e blefarites também tem sido descritas. O epicanto, a fissura palpebral oblíqua, o nistagmo, o estrabismo e as manchas de Bruchfield são frequentemente observados e fazem parte da investigação rotineira para identificação do diagnóstico. A acuidade visual deve ser investigada anualmente pelo risco de cataratas silenciosas expressarem-se durante o desenvolvimento da criança (Figuras 21.27 a/b/c/d/e/f/g).

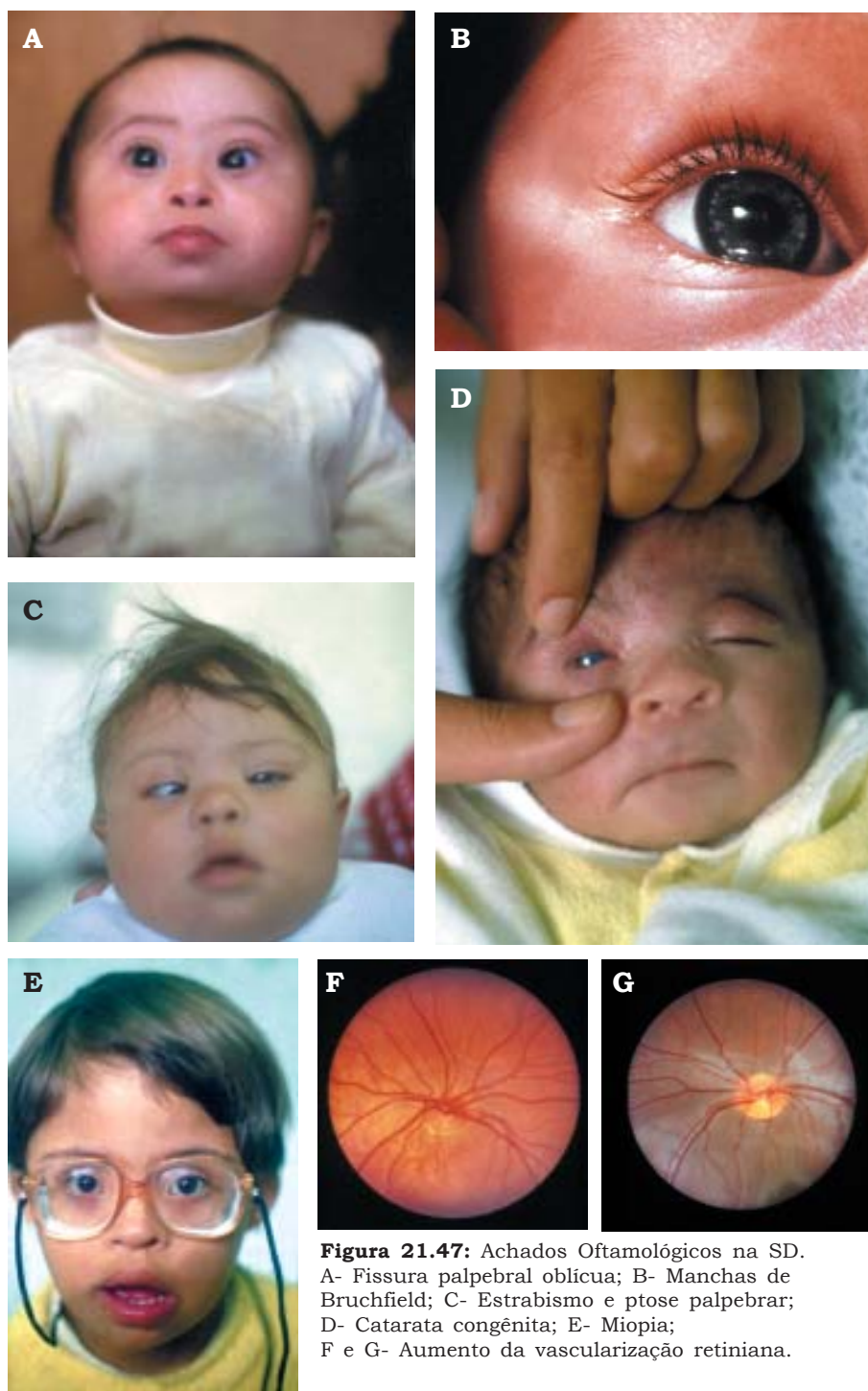


Figura 21.47: Achados Oftamológicos na SD.
A- Fissura palpebral oblíqua; B- Manchas de Bruchfield; C- Estrabismo e ptose palpebral; D- Catarata congênita; E- Miopia; F e G- Aumento da vascularização retiniana.

• ASPECTOS ODONTOLÓGICOS: Frostad e cols. (1971) consideram que os estudos de portadores da trissomia do 21 indicam que os complexos parâmetros crânio-faciais são significativamente menores do que nos grupos controles normais na maior parte das dimensões lineares estudadas, com ossos cranianos mais delgados, diploe ausente muitas vezes e depressões digitais da lâmina cortical interna, bem marcantes.

Frente à complexidade dos fatores de crescimento envolvidos e à dificuldade de modelos experimentais para melhor conhecimento e compreensão destas anomalias, é interessante observar que existe uma doença induzida experimentalmente por vírus em hamsters, que tem certas características da síndrome de Down, clinicamente representada por ossos faciais finos, anomalias dentárias, frouxidão nas articulações e proporção crânio-facial infantil até a idade adulta (*ver capítulo 19 “Odontologia e Genética”*) (Figuras 21.48 a/b/c/d/e/f).

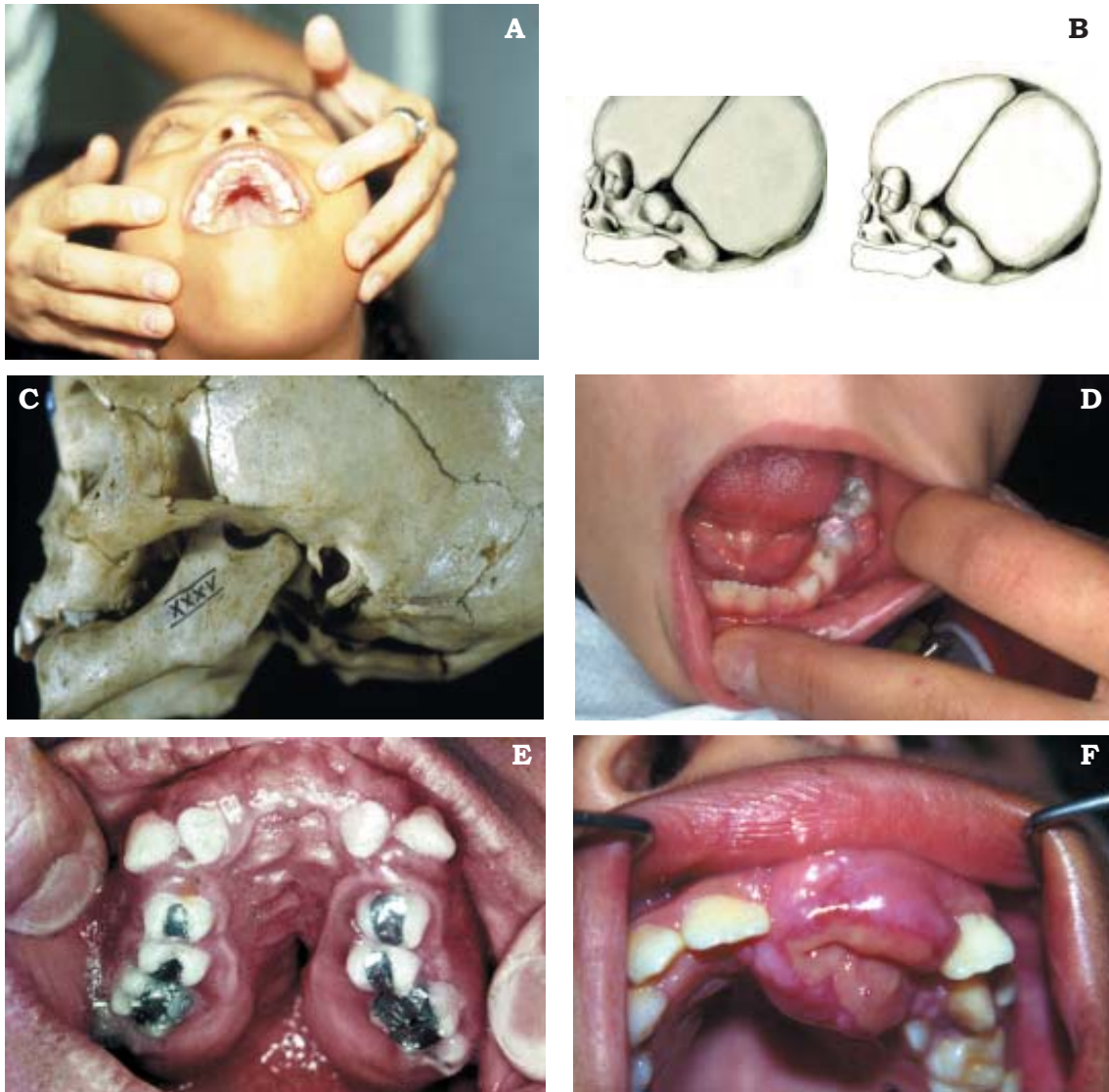


Figura 21.48: Achados Odontológicos na SD.

A- Palato Ogival; B- Retrognatismo ou prognatismo; C- Instabilidade da ATM; D- Periodontopatias; E- Fibromatose Gingival; F- Mixoma Gingival.

1) Tecidos Moles:

- Língua:
 - Língua nesses pacientes é caracterizada por ser maior, aceitando-se que esta macroglossia é relativa (pseudo-macroglossia pela hipotonia), provocando deslocamento dos dentes e da mandíbula, mordida aberta, respiração bucal e palato alto;
 - Língua fissurada – favorece deposição de restos alimentares, gerando halitose e cáries;
 - Hipertrofia papilar;
 - Língua geográfica.
- Úvula:
 - Úvula bífida com ocorrência de 4%.
- Lábios:
 - Abertura bucal;
 - Respiração bucal;
 - Irritação e fissuras nos cantos dos lábios;
 - Queilite angular;
 - Deve-se avaliar a associação com fungos como *Candida Albicans*, bactérias, hipovitaminoses entre outros fatores;
 - “Boca em carpa”.

- Problemas Periodontais:

Perdas dentárias prematuras foram atribuídas a degeneração óssea, alteração oclusal e bruxismo.

A causa desta alta frequência de problemas periodontais relatada poderia ser atribuída a uma maior susceptibilidade à doença devido a um erro nos mecanismos auto-imunes. Também a alta frequência de doença periodontal pode ser atribuída a uma pobre higiene bucal.

2) Dentes:

Quanto às anomalias dentárias observadas, pode-se afirmar que estas são muito prevalentes na dentição permanente em pacientes com síndrome de Down, ocorrendo com uma frequência cinco vezes maior do que na população normal.

Na dentição decidua, o dente mais comumente ausente é o incisivo lateral; na permanente são o terceiro molar, segundos pré-molares e incisivos laterais.

Os portadores da síndrome de Down apresentam, em geral, uma hipodontia ou oligodontia e ausência bilateral de dentes correspondentes.

Conóides e oligodontia (anadontia parcial) podem também ser observados na displasia ectodérmica hereditária que, dependendo da sua expressividade, apresentará maior envolvimento do que nos portadores da síndrome de Down.

Podem ocorrer fusões de dentes temporários e geminações, sendo que os pré-molares permanentes apresentam anomalias na morfologia coronária.

Os caninos são dentes mais afetados quanto a forma e tamanho.

3) Cárie:

A prevalência de cárie é extremamente baixa nos portadores dessa síndrome comparados a indivíduos com retardo mental e população normal em geral; também observa-se giroversão na dentição decídua e anomalia de posição.

4) Erupção:

A erupção dos dentes decíduos e permanentes das crianças portadoras da síndrome de Down é variada e muitas vezes retardada. A sequência eruptiva encontra-se alterada, podendo, muitas vezes, erupcionar os molares antes dos incisivos.

5) Oclusão:

Apresentam maloclusão dentária predominando a classe III de Angle, mordidas cruzadas posteriores, pseudoprognatismo e mordida aberta anterior; também apresentam hipofunção da mandíbula por hipotonia dos músculos faciais, além da existência de outros fatores extrínsecos como a pressão da língua; processo este vinculado a hipotonia do músculo orbicular do lábios e a hipoplasia maxilar.

6) Articulação Têmporo-Mandibular:

Relativo à articulação têmporo-mandibular, Mustacchi e cols. em 1983, observaram que estes pacientes são mais susceptíveis ao comprometimento articular, sendo conhecido que os portadores da síndrome de Down têm hipotonicidade generalizada dos músculos.

Tentando minimizar este problema, os autores preconizam e enfatizam a necessidade do aleitamento materno (sucção), como um modo de prevenir subluxações têmporo-mandibulares, a integridade anátomo-fisiológica local, como também ao bom desenvolvimento da musculatura do sistema mandibular.

7) Saliva:

É detectado um significativo crescimento do pH, assim como da concentração dos íons sódio, cálcio e bicarbonato, com um fluxo diminuído da parótida, elevação do ácido úrico e creatinina e aumento inespecífico da atividade da esterase.

8) Hábitos Bucais:

Finn define os hábitos como pressões desequilibradas que são exercitadas nos rebordos alveolares muito maleáveis e ainda imaturos das crianças, produzindo um deslocamento dos dentes e mudanças nas oclusões.

Estes aspectos são de interesse multidisciplinar, sendo que o odontólogo observa mais detalhadamente as alterações estruturais bucais.

Respiração bucal é também observada em muitos pacientes com trissomia do 21 e como consequência, os dentes ântero-superiores se deslocam, avançam e os lábios permanecem abertos.

O hábito de ranger ou apertar os dentes (bruxismo, bricomania) disseminado entre crianças e adultos, pode ser observado na síndrome de Down às vezes precocemente; produzindo desgastes dentários e dor na articulação têmporo-mandibular (ATM).

A atuação do dentista é também de fundamental importância para a correção das alterações oclusais e prevenção de problemas articulares. Portanto, o evidente progresso da odontologia contribuirá efetivamente para uma melhor saúde bucal destes pacientes.

Perguntas a um Geneticista

O nascimento de uma criança é um acontecimento muito esperado e jubiloso. Por vezes, contudo, não traz consigo toda a alegria desejada: o bebê não é normal. Após um exame cuidadoso, o pediatra conclui que ele tem síndrome de Down. O que significa isto? Como aconteceu? Quando? Por quê? As perguntas mais frequentes feitas pelos pais de uma criança afetada pela síndrome de Down, durante uma sessão de Aconselhamento Genético, vem listadas a seguir:

1. O que é a síndrome de Down?
2. Nós fizemos alguma coisa errada para que nosso bebê tenha nascido com a síndrome de Down?
3. O que causa a síndrome de Down?
4. O médico pode ter se enganado no diagnóstico?
5. O fato de uma criança ter síndrome de Down se relaciona à idade materna?
6. Então por que há tantas mães jovens com filhos portadores de síndrome de Down?
7. Alguma coisa aconteceu durante a gravidez que poderia ter causado a síndrome de Down?
8. A possibilidade de ter uma criança com síndrome de Down se relaciona com o número de vezes que a mãe tenha engravidado?
9. A síndrome de Down é contagiosa?
10. Pode ser causada por doença venérea?
11. Podemos ter outra criança com este problema?
12. As outras pessoas de nossa família correm o mesmo risco?
13. Há alguma maneira de se saber antes do nascimento se o bebê tem a síndrome de Down?
14. Como explicar à família e às outras pessoas o que há com nosso bebê?

A Síndrome de Down: A COMUNICAÇÃO DO DIAGNÓSTICO

A síndrome de Down é uma das anomalias cromossômicas mais frequentes encontradas e, apesar disso, continua envolvida em idéias errôneas, sendo que muitos profissionais, principalmente da neonatologia, encontram dificuldades em lidar com esse diagnóstico.

Um dos momentos mais importantes no processo de adaptação da família que tem uma criança com síndrome de Down é aquele em que o diagnóstico é comunicado aos pais, pois esse momento pode ter grande influência em sua reação posterior (Figura 21.49 a/b/c/d/e).

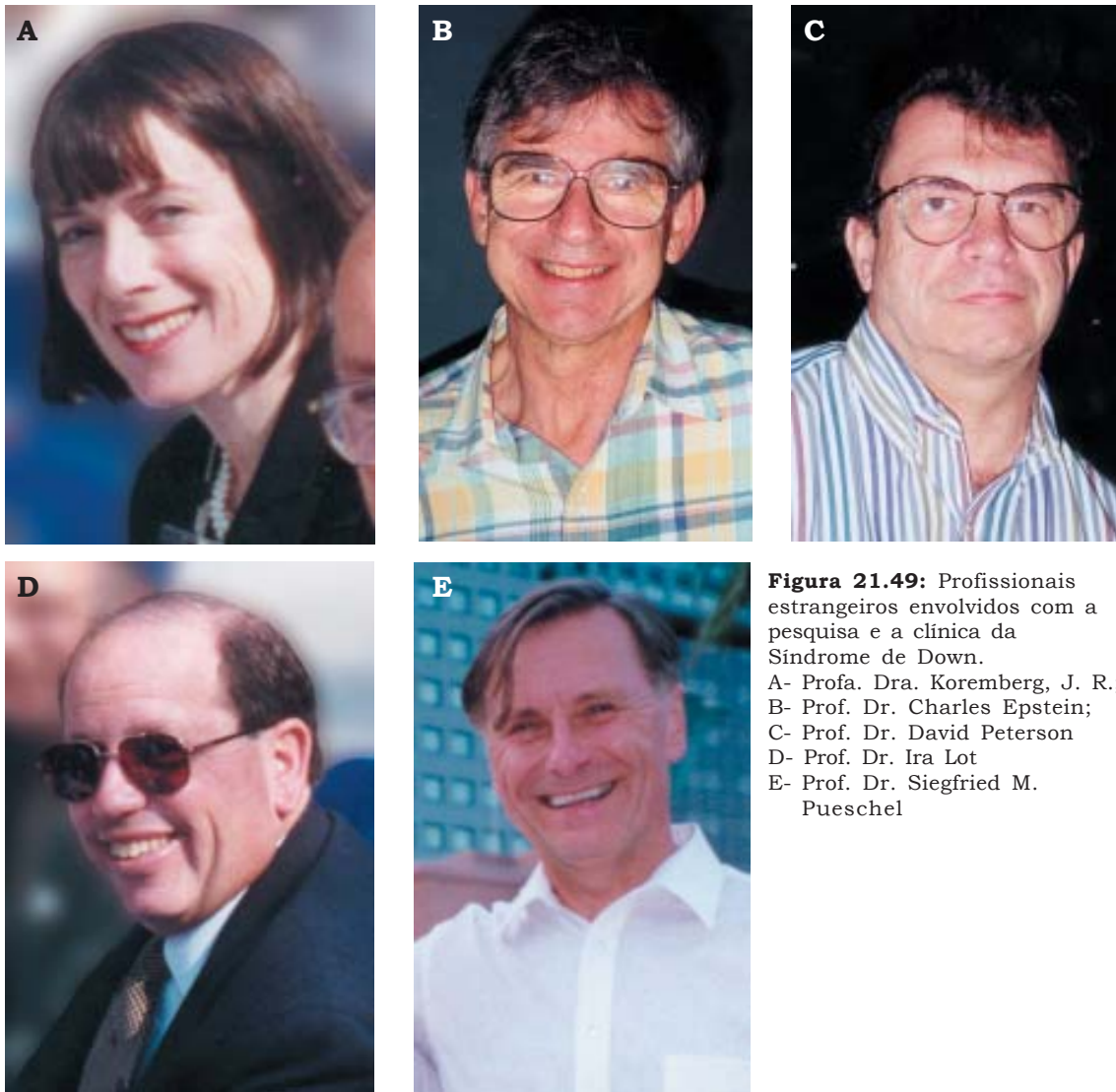


Figura 21.49: Profissionais estrangeiros envolvidos com a pesquisa e a clínica da Síndrome de Down.
 A- Profa. Dra. Koremberg, J. R.;
 B- Prof. Dr. Charles Epstein;
 C- Prof. Dr. David Peterson
 D- Prof. Dr. Ira Lot
 E- Prof. Dr. Siegfried M. Pueschel

Ao contrário de outras anomalias congênitas, a síndrome de Down pode não ser claramente perceptível para os pais, e cabe ao médico decidir quando comunicar o diagnóstico, que deverá ser o mais breve possível.

A própria dinâmica da situação, em que estão envolvidos fatores emocionais dos pais e do médico, não permite que seja traçado um esquema rígido de conduta para o atendimento dos pais no momento de transmitir o diagnóstico. Entretanto, vários autores levantaram alguns aspectos que parecem ser importantes para um melhor encaminhamento da situação (*ver capítulo 29*).

Dizer aos pais que seu filho não é normal é uma tarefa angustiante, e é fundamental que os profissionais que trabalham na neonatologia estejam preparados técnica e emocionalmente para amenizar o choque inicial e serem contínuos da angústia vivenciada pelos pais no momento do diagnóstico.

Muitos pais queixam-se da conduta dos médicos que, ao transmitir a notícia, deixam-nos sós com seu desespero. Quando o profissional que comunica o diagnóstico diz apenas “Seu filho é portador de síndrome de Down”, sem dar outras informações e não fornecendo apoio, acentua mais o

desespero e a desorientação, gerando revolta. Os pais ficam à mercê de suas próprias fantasias, geralmente ligadas à imagem mais negativa que o termo síndrome de Down suscita – uma pessoa da qual nada se deve esperar – e, além disso, encontrando muita dificuldade para obter informações corretas. As imagens imaginárias certamente acarretam abalos muitas vezes com grandes sequelas matrimoniais. *Ver Capítulo 3 “Anamnese, Exame Clínico Dirigido e Parâmetros Antropométricos dos Desvios Fenotípicos”* (Figuras 21.50 a/b/c).



Figura 21.50 a: Retrato falado de um portador de síndrome de Down, cuja descrição foi dada ao desenhista por **escrito**.



Figura 21.50 b: Retrato falado de um portador de síndrome de Down, cuja descrição foi dada ao desenhista por **informação verbal complementada**.



Figura 21.50 c: Retrato “imaginário” de um portador da síndrome de Down, desenhado por um leigo.
“Muito provavelmente, é a verdadeira imagem social impregnada na mente de muitos leigos”, caracterizando a marginalização social.

Um dos fatores que podem influenciar a reação dos pais é o tempo que transcorre desde o nascimento e a confirmação do diagnóstico até o momento em que este chega ao conhecimento dos pais. A maioria dos estudos conclui que a conduta mais adequada é informar os pais tão logo o diagnóstico seja confirmado.

Vários estudos realizados revelam a preferência dos pais, especialmente das mães, de receber a notícia o mais breve possível. A maioria das mães que consideraram adequada a forma com que receberam o diagnóstico, encontram-se entre aquelas que souberam entre o 5º e o 30º dia do nascimento, embora muitos manifestem preferência por receber no primeiro dia.

A demora na comunicação da notícia pode dificultar a aceitação do diagnóstico. Geralmente, durante a gravidez, os pais esperam uma criança sadia, que realize seus sonhos. Um filho representa uma continuação de si mesmo e nas fantasias os pais planejam o futuro da criança, o que farão juntos e como a criança vai se desenvolver. Muitas dessas fantasias são projeções das ambições dos próprios pais. Quanto mais tardia for a transmissão do diagnóstico, mais se prolongará a fantasia de que a criança é a realização de seus desejos (*ver capítulo 29*)

Quando recebem o diagnóstico, todas essas fantasias acabam, tornando-se difícil para os pais comunicar a parentes e amigos que a criança tem a síndrome, quando já haviam comunicado que ela é normal. A comunicação imediata auxilia também os pais a manter as expectativas num nível realístico e também assegura seu direito de saber se algo está errado com seu filho.

Outro Aspecto importante na comunicação do diagnóstico é para quem ele é transmitido. Muitas vezes a notícia é dada só ao pai ou à mãe, sendo sua tarefa transmitir ao cônjuge, o que é uma tarefa muito difícil. A maioria dos pais prefere que a notícia seja transmitida ao casal, pois assim poderão estar juntos desde o início e partilhar esse momento de angústia, proporcionando apoio emocional um ao outro.

É aconselhável que a criança esteja presente na ocasião da transmissão da notícia, e que haja uma atitude de aceitação por parte do médico. É importante para os pais verem o médico segurando a criança e brincando com ela. Isso torna mais fácil para o casal a aceitação da criança.

Para os pais, um dos pensamentos mais assustadores é o de ter de enfrentar a marginalização que existe em relação à pessoa portadora da síndrome de Down.

Nesse sentido, o profissional, com uma atitude de aceitação, pode amenizar a situação, mostrando outros caminhos e possibilidades.

Geralmente, quem transmite o diagnóstico é o médico Obstetra ou pediatra. Quando os pais conhecem o médico, a comunicação é mais fácil; porém, mais importante do que quem comunica o diagnóstico, é como essa comunicação é feita.

A disponibilidade emocional do médico, a abertura para responder perguntas dos pais, podem facilitar esse momento. É muito importante que o médico seja capaz de ouvir e apoiar, oferecendo as informações de acordo com a solicitação do casal.

Pode ser difícil decidir sobre a quantidade de informações a serem transmitidas. Por um lado, é importante que os pais tenham uma visão

adequada da síndrome e suas implicações; por outro lado, pode não ser conveniente fornecer muita informação nesse momento em que os pais estão muito ansiosos.

Muitas vezes o médico tem apenas uma entrevista com o casal, então essa ocasião deve ser aproveitada para informar tanto quanto possível. Geralmente, há interesse dos pais em conhecer outras famílias que tenham filhos dos pais em conhecer outras famílias que tenham filhos com síndrome de Down e também necessitam saber dos recursos que a comunidade oferece, como clínicas e escolas reconhecidamente dirigidas à proposta de adequar a atenção.

Dispondo de algumas informações, a família não se sentirá totalmente desorientada e poderá procurar os recursos existentes quando necessitar.

Nem sempre os pais estão em condições emocionais de assimilar tudo o que lhes é dito nessa fase inicial, portanto, podem ser planejadas entrevistas posteriores, em que possam conversar sobre suas dúvidas e dificuldades em relação a si mesmos, à criança e aos cuidados de que ela necessita além de um adequado suporte psicodinâmico familiar.

As pessoas diferem quanto à sua reação diante dos fatos, assim é impossível prever, com exatidão, como uma família vai reagir ao nascimento de uma criança com síndrome de Down. Porém, ser informada de que seu filho é portador é sempre um choque para os pais.

A maioria dos pais é incapaz, no primeiro momento, de acreditar no que lhes está acontecendo. Esse momento de choque tem duração variável, pode desaparecer e voltar, mas é uma experiência comum a quase todos os pais de crianças com síndrome de Down.

A dificuldade em aceitar a situação leva a uma tentativa de negação do diagnóstico, gerando expectativas irreais em relação à criança e fazendo com que surjam planos inadequados às suas necessidades. A intensidade da negação varia consideravelmente, dependendo, em parte, de quanto a síndrome é perceptível. Esse período de negação pode não ocorrer e, pode durar anos quando ocorre, tornando mais difícil a adaptação à realidade e a possibilidade de serem oferecidos cuidados adequados à criança. Ao nascer a criança com síndrome de Down, os pais sentem a perda da criança sadia imaginada. Aceitar a tristeza que advém dessa perda e permitir-se viver um período de luto pode auxiliar os pais a se libertar disso e pensar no filho que tem, para que seja possível estabelecer um vínculo efetivo com ele, aceitando-o como ele é, apesar de suas limitações. *“Perder um tio, uma tia, um pai, uma mãe, um irmão é perder o passado; perder um filho (mesmo que seja “o filho esperado”) é perder o futuro”.*

Um período de reações emocionais profundas, dificuldades e insegurança ocorre logo após o nascimento. É natural que depois os pais comecem a se adaptar à situação. Aos poucos vão se sentindo mais seguros, tornam-se menos inclinados a ver a síndrome e mais inclinados a ver a criança.

A maneira como cada casal se adapta à situação varia muito. Isso depende das experiências anteriores, dos recursos internos e dos mecanismos de defesa utilizados, mas a maioria dos casais atinge essa adaptação.

É importante que os profissionais envolvidos na orientação inicial de pais de crianças com síndrome de Down desenvolvam a habilidade de proporcionar assistência adequada nessa etapa mais difícil da situação, pois

isso pode ter uma influência decisiva no ajustamento e adaptação subsequentes (Figura 21.51).



Figura 21.51: Influência da adaptação, assistência, vínculo e capacitação. A esquerda Instrutora Fernanda e a direita Campeã de natação das Olimpíadas Especiais Renata.

O Processo de Aceitação do Comprometimento:

“Todos os pais tem uma expectativa de como gostariam que os filhos fossem. O diagnóstico de que a criança tem um comprometimento intelectual vem romper bruscamente essa expectativa. O processo da aceitação do comprometimento é doloroso e acompanhado por sentimentos de luto e pesar. Ocorre em cinco etapas: negação, raiva, negociação, depressão e aceitação. Estas etapas também ocorrem quando estamos frente a outras situações difíceis e irreversíveis”.

1ª Etapa - NEGAÇÃO:

As pessoas tem dificuldade de enfrentar situações irreparáveis. Os pais não conseguem aceitar a idéia de que seu filho é comprometido intelectualmente.

- Ele não é deficiente mental, só não consegue ler. Tem muitas gripes, mas o resto é normal.
- Ele é normal, só que não consegue aprender nada. Acho que é preguiça.
- Meu filho não é retardado, o grau dele é menor.

2ª Etapa – RAIVA:

As pessoas percebem que a situação em que se encontram é irreversível sentem raiva. Os pais apresentam sentimentos de ódio, inveja e ressentimento diante do comprometimento intelectual de seus filhos.

- Quando vejo que ele não consegue ler dá desespero, dá raiva.
- Às vezes chego a chorar de tanto nervoso. Estou com a minha cabeça que já não funciona mais como antes.
- Quando uma pessoa tem uma criança assim, dá nos nervos.

3ª Etapa – NEGOCIAÇÃO:

As pessoas tentam, de todas as maneiras, eliminar os fatos irreversíveis. Os pais se dispõem a qualquer esforço para tornar seu filho uma criança normal.

- Já fiz promessa para todos os santos para ver se ele aprende a ler.
- A gente vai indo ao psicólogo e se esforçando e vai conseguir que ele fique normal.

4ª Etapa – DEPRESSÃO:

O reconhecimento da própria impotência, diante de fatos irreversíveis, leva à tristeza e à depressão. Os pais percebem a deficiência como real e imutável, e surgem sentimentos de forte perda.

– Sinceramente, já fiz de tudo, mas não adiantou. Seu comportamento não é fácil.

– Desculpe eu ter chorado, mas fico triste quando falo a respeito.

– Eu fico triste de ver o meu filho desse jeito, diferente dos outros.

5ª Etapa – ACEITAÇÃO:

As pessoas encontram novas formas de conviver com a situação na qual se encontram. É possível aos pais tolerar as limitações de seus filhos comprometidos, apreciar suas habilidades e ajudá-los, de forma criativa, a se desenvolverem.

– Eu fico orgulhosa quando ela faz alguma coisa.

– Acho que ela pode ficar melhor, mesmo se não aprender a ler.

O MÉDICO E A SÍNDROME DE DOWN: AS ATITUDES ESTÃO MUDANDO?

Uma visão geral de atitudes de pediatras, neurologistas infantis e cirurgiões pediátricos em relação a Síndrome de Down foi comparada com um estudo similar relatado em 1975. Um médico contemporâneo seria muito mais “agressivo” ao tratar de uma criança com Síndrome de Down que apresentou anomalias tais como atresia duodenal ou cardiopatia congênita. Poucos médicos recomendariam (hoje) internação em instituições, uma pessoa com Síndrome de Down, a maioria espera que tais indivíduos possam, produtivamente passar suas vidas adultas em condições domiciliares “abrigadas”.

Mudanças positivas nas atitudes dos médicos durante os últimos 15 anos foram influenciadas por grupos de defesa de pais, decisões judiciais e estudos mostrando que as derradeiras habilidades sociais e intelectuais de crianças com Síndrome de Down são maiores que as anteriormente supostas despertando e impondo estas mudanças. A mais importante variação associada com tal atitudes era a idade do médico. Quanto mais velho, mais provavelmente ele ou ela seria contrário ao tratamento ativo ao indivíduo com Síndrome de Down. Estas descobertas sugerem que deve-se aumentar a educação dirigida em cursos universitários e de complemento de formação médica no campo de deficiências e bioéticas a fim de promover bem-informada a defesa do deficiente.

Apesar da maioria de médicos ter limitado contato com Síndrome de Down, a maioria dos pediatras estão diretamente envolvidos com cuidados destas crianças, uma vez que eles são responsáveis pela confirmação de diagnósticos, conselhos aos pais e provisão de acompanhamento regular. Como mal formações congênitas são comuns na Síndrome de Down, o cirurgião pediátrico é frequentemente solicitado para reparar anomalias estruturais nestas crianças. Neurologistas infantis são consultados para avaliar crianças com Síndrome de Down, pelo atraso no desenvolvimento, preconceitos sociais, convulsões, comprometimentos intelectuais e obviamente distúrbios motores que podem ser complicadores.

Decisões críticas precisam ser feitas por pais por ocasião do nascimento, quando trauma e descrença interferem com decisões racionais feitas em nome do menor Síndrome de Down (*ver Capítulo 29 “Algumas Contribuições da Psicologia para a Questão da Deficiência”*). Pelo fato do conselho de profissionais, especialmente médicos, ter um maior impacto no futuro do paciente e da família, uma avaliação e revisão ética de atitudes atuais seria útil no desenvolvimento curricular para programas de treinamento pediátrico. Há cerca de 30 anos atrás, maioria de médicos aconselhavam os pais a institucionalizar o menor com Síndrome de Down o mais precoce possível. À aqueles com atresia duodenal ou cardiopatia congênita ou outras mal formações significativas era permitido morrer sem internação. Estas decisões resultaram de falta de conhecimento sobre o potencial dos indivíduos com Síndrome de Down.

Neste ínterim, mudanças sociais importantes ocorreram e influenciaram significativamente o tratamento de pessoas com Síndrome de Down e outras disfunções desenvolvidas. Estas mudanças incluem os grupos de defesa de pais, num movimento geral em relação a permitir à todas as crianças conduzirem uma vida normal e tornarem-se integradas na sociedade; principalmente alicerçadas no poder da influência das Cortes Judiciais, assim como ocorreu na decisão de Baby Doe (processo que condenou pais de portador da Síndrome de Down que nascera com atresia digestiva e que não lhe foi dada a oportunidade de correção cirúrgica por opção exclusivamente dos pais, acarretando o óbito da criança).

Para determinar mudanças necessárias das atuais atitudes de pediatras, neurologistas infantis, e cirurgiões pediátricos e outras especialidades médicas e paramédicas é preciso que haja uma franca interferência de grupos de pais e profissionais, impondo e caracterizando o potencial de diferenciação existente em cada uma das crianças com Síndrome de Down.

Atualmente, a tendência é inclui-los em todas as oportunidades de educação, saúde, lazer e profissionalização, obviamente adaptada e dirigida caso a caso (Figuras 21.52 a/b/c/).



Figuras 21.52 a/b/c: Situações do cotidiano que sociabilizam e estimulam “incluem”.



REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ALMOND,P.S.; ADOLPH,V.R.; STEINER,R.; HILL,C.B.; FALTERMAN,K.W.; ARENSMAN,R.M. Calculous disease of the biliary tract in infants after
2. ANNERÉN, G., & EPSTEIN, C.J.. "Lipid peroxidation and superoxide dismutase-1 and glutathione peroxidase activities in trisomy 21 fibroblasts". *Pediatric Research (USA)*, nº 1, vol 21, pg. 88-92 , 1987.
3. ANNERÉN, G., GEBRE-MEDHIN, M. & GUSTAVSON, K.H. Increased plasma and erythrocyte selenium concentrations out decreased glutathione peroxidase activity after selenium supplementation in children with Down Syndrome. *Acta Paediatrica Scandinavia*, v.78, pg 789-884, 1989.
4. ANNERÉN,G.; GARDNER,A. e LUNDIN,T. "Increased glutathione peroxidase activity in patients with Alzheimer's disease/senile dementia of Alzheimer's type". *Acta Neurologica Scandinavica*, vol.73, pg.586-589, 1986.
5. AUGHTON,D.J. ; GIBSON,P.; CACCIARELLI,A. ; Cholelithiasis in infants with Down Syndrome. *Clin-Pediatr-Phila.Nov*; 31(11), pg. 650-652, 1992.
6. AVANZINI,M.A. ; SODERSTROM,T. ; WAHL,M. ; PLEBANI,A. ; BURGIO,G.R.; HANSSON,A. IgG subclass deficiency in patients with Down's syndrome and aberrant hepatitis B vaccine response". *Scandinavian Journal of Immunology*. Vol. 28, pg. 467-470 , 1988.
7. AYNACI,F.M. ; ERDURAN,E. ; MOCAN,H. ; OKTEN,A. ; SARP KAYA,A.O. ; Cholelithiasis in infants with Down syndrome: report of two cases.: *Acta-Paediatr*. 84(6), pg. 711-2 , 1995.
8. BALKANY,T.J.; DOWNS,M.P.; JAFEK,B.W.; KRAJICEK,M.J. Hering loss in Down syndrome: A treatable handicap more common than generally recognized. *Clin Pediatr*. Vol. 18, pg.116-118 , 1979.
9. BOUÉ, A. & MULLER, F. , The fetus as patient. IN: Boué,A. , eds. *Fetal Medicine* . US: Oxford University Press , 1995 , cap.1 , pg. 4-19 .
10. CHAD,K. ; JOBLING,A. ; FRAIL,H. ; Metabolic rate: a factor in developing obesity in children with Down Syndrome? *Am J Ment Retard*. V. 95(2), pg. 228-35, 1990.
11. CRONK, C.E.; Growth of children with Down's Syndrome *Pedrs.*, V.61, pg. 564-568, 1978.
12. DARNULE,A.T. ; GREENBERG,F. ; WARRINGTON,R.E. ; ALPERT,E. Superoxide dismutase levels in amniotic fluid [letter]. *Prenat-Diagn*. 10(11), pg. 757 , 1990 .
13. DAVIDSSON, T. M; Costa, S. C. A. Ts65Dn - A Mouse Model of Down's Syndrome - in *Les Medeles Animaux de Maladies Humaines Génétiquement Déterminées*. Annales de L'Intitut Pasteur - Actualités 1999.
14. DAVIDSSON, M.T.; SCHMIDT, C.; REEVES, R.H.; IRVING, N.G.; AKESON, E.C.; HARRIS, B.S.; and BRONSON, R.T. Segmental Trisomy as a mouse model for Down Syndrome. IN: Epstein, C.J. eds. *The phenotypic mapping of Down Syndrome and other aneuploid conditions*. NY: Wiley-Liss, 1993, v.384, pg 117-133.
15. DONOVAN, J.M., CAREY,M.C. , Physical-Chemical Basis of gallstone formation. *Gastroenterology clinics of North America*, v. 20, nº 1, pg 47-66, 1991.

16. DORNER,K. ; GAETHKE,A.S. ; TOLKSDORF,M. ; SCHUMANN,K.P. ; GUSTAMNN,H. Cholesterol Fractions and triglycerides in children and adults with Down's syndrome. *Clinica Chimica Acta Elsevier*, V. 142, pg. 307-311, 1984.
17. DOWN,J.L. Observations on an ethnic classification of idiots. *London Hospital. Clinical Lectures and Reports*, V.3, pg. 259-262, 1866.
18. EPSTEIN,C. Aneuploidy and Morphogenesis IN:Epstein,C.J. eds.. *The Morphogenesis of Down Syndrome* , Wiley-Liss, pg.1-18 , 1991 .
19. FISCHER-BRANDIES,H.; Cephalometric comparison between children with and without Down's syndrome. *Eur J Orthod.* v. 10, pg. 255-263 , 1988.
20. FLOREZ,J., Neurologic abnormalities , IN: Pueschel,S.M. eds. *Biomedical Concerns in persons with Down Syndrome*. NY:Paul H.Brooks , 1992 , cap. 16, pg. 159-174 .
21. FOLSOM,R.C. ; WIDEN,J.E., WILSON,W.R. Auditory brain-stem Responses in Infants with Down's Syndrome. *Arch Otolaryngol.* vol 109, pg. 607-610, 1983.
22. FRANCESCHI,M. ; COMOLA,F. ; PIATTONI,F. ; GUALANDRI,W. ; CANAL,N.; Prevalence of dementia in adults patients with trisomy 21. *Am J Med Genet Suppl.* V. 7, pg 306 , 1990.
23. GARRE,M.L.; RELLING,M.V.; KALWINSKI,D.; DODGE,R.; CROM,W.R.; ABROMOVITCH,M. ; PUI,C.H. ; EVANS,W.E. ; Pharmacokinetics and toxicity of methotrexate in children with Down syndrome and acute lymphocytic leukemia. *The Journal of Pediatrics.* V. 111, pg. 606-612 , 1987.
24. GROSHEK, A.. "The abnormality of tryptophan metabolism in children with mongolism". *Archives of Disease in Childhood*,1962; 37, 17-20.
25. HOLTZMAN,D.M. ; BAYNEY,R.M. ; LI,Y.W. ; KHOSROVI,H. ; BERGER,C.N.; EPSTEIN,C.J. ; MOBLEY,W.C. Dysregulation of gene expression in mouse
26. HUMMEL,J.T.; RUSK, A.C.M.; ANDREWS, D.F. Red cell superoxide dismutase, glutathione peroxidase and catalase in Down syndrome patients with and without manifestations of Alzheimer disease. *American Journal of Medical Genetics* Wiely-Liss, Inc, V. 35, pg. 459-467, 1990 .
27. JAGIELLO, G.M.; FANG, J.S.; DUCAYEN, M.B.; SUNG, W.K. Etiology of Human Trisomy 21. IN: Pueschel, S.M.; Tingey, C.; Rynders, J.; Crocker, A.C., Crutcher, D.M. eds. *New perspectives on Down Syndrome*. Baltimore, Paul H. Brookes, 1987, cap.1, pg 23-45.
28. JERUSALINSKY, A. *Psicanálise e desenvolvimentos infantil*. Porto Alegre. Artes Médicas, 1989;
29. KELLY,A.J. ; WATHEN,N.C. ; RICE,A. ; ILES,R.K. IND,T.E. ; CHARD,T.LOW Low levels of amniotic fluid pregnancy specific beta-1-glycoprotein in Down's syndrome. *Early-Hum-Dev Elsevier.* 37(3), pg. 175-178 , 1994 .
30. KORENBERG, J.R. Down Syndrome Phenotypic Mapping. IN: Epstein, C.J. eds. *The Morphogenesis of Down Syndrome*. NY, Wiley-Liss, 1991, pg 43-52.
31. KORENBERG,J.R. Toward a molecular understanding of Down Syndrome. IN: Epstein,C.J. eds. *The phenotypic mapping of Down Syndrome and other aneuploid conditions* , NY:Wiley-Liss , 1993, pg 87-115.

32. KORENBERGER, J.R. Toward a molecular understanding of Down Syndrome . IN: Epstein, C.J. eds. The phenotypic mapping of Down Syndrome and other aneuploid conditions . NY: Wiley-Liss , 1993 , pg. 94 e 102 .
33. LEJEUNE, J. Pathogénie de la débilité de l'intelligence dans la trisomie 21 Annales de Génétique, v.34, pg.55-64, 1991
34. LEJEUNE, J. et.al., Function Thyroïdienne et Trisomie 21 exxes de TSM et deficit en rT3. Annales de Génétique, v.31, 3pp, pg 137-143, 1988.
35. LEJEUNE, J. Pathogenesis of mental impairment in trisomy 21. Ann-Genet. 1991; 34(2): 55-64.
36. LEVIN, S. ; NIR, E. MOGILNER, B.M. T-system immune-deficiency in Down syndrome . Pediatrics. V. 56, pg.123-126 , 1975 .
37. LEVITT, G.A. ; SILLER, C.A. ; HESSELLS, J.M. ; Prognosis of Down's syndrome with acute leukaemia. Arch-Dis-Child. 65(2), PG. 212-6 , 1990.
38. LEVY, J. Gastrointestinal Concerns IN: Pueschel, S.M. eds. , Biomedical Concerns in Persons with Down Syndrome. , Baltimore: Paul H. Brooks, 1992 , cap 11 , pg. 119 .
39. LEVY, J. The gastrointestinal tract in Down Syndrome IN: Epstein, C.J. eds. The Morphogenesis of Down Syndrome . NY: Wilwy-Liss , 1991 , pg.245-256 .
40. LUBIN, B.A.; CAHN, S.; SCOTT, M., Hematologic Manifestations. IN: Biomedical Concerns in Persons with Down Syndrome. Baltimore, Paul H. Brookes, 1992, cap 21, pg 233-257.
41. MANNONI, M. A criança retardada e a mãe. São Paulo, Martins Fontes, 1985;
42. MARINO, B., Cardiac aspects. IN: Pueschel, S.M. eds. Biomedical Concerns in Persons with Down Syndrome. Baltimore, Paul H. Brookes, 1992, cap. 9, pg 91-104.
43. MENDEZ, A.A.; KERETZ, D.; McEWEN, G.D. Treatment of Patellofemoral Instability in Down's Syndrome. Clin. Orthop. Rel. Res. Number 234, pg 148-158, sept 1988.
44. MILLER, M. ; COSGRIFF, J.M. ; Hematological abnormalities in newborn infants with Down syndrome. Am J Med Genet. V. 16 , pg. 173 , 1983 .
45. MOGILNER, J.G. ; DHARAN, M. ; SIPLOVIC, L. Adenoma of the gallbladder in childhood. J Ped Surg. V. 26 , pg. 223-224, 1991 .
46. MOORHEAD, P.S. ; NOWELL, P.C. , MELTMAN, W.J. ; BATTIPS, D.M. ; HUNGERFORD, D.A. , Chromossome preparations of leukocytes cultured from peripheral blood. Exp.Cell.Res. , V.20 , pg. 613-6 , 1960 .
47. MORRIS, A.F. ; VAUGHAN, S.E. ; VACCARO, P. ; Measurement of neuromuscular tone and strength in Down's syndrome children. J Ment Defic Res. 26, PG.41-46, 1982.
48. MUELLER, R.F. & YOUNG, I.D. Emery's Element's of Medical Genetics. NY: Churchill Livingstone, 9º ed., 1995, c.1 pg 1-8.
49. MULLER, R.F. E YOUNG, I.D. Emery's Element's of medical genetics. NY: Churchill Livingstone, 9ª ed. , 1995 , cap.15, pg. 193-205 .
50. MUSTACCHI, Z. & Rozone, G. Síndrome de Down: Aspectos Clínicos e Odontológicos. CID Editora Ltda., São Paulo, 1990;
51. MUSTACCHI, Z. , Anomalias genéticas. IN: Chipkevitch, E.; eds. Puberdade e adolescência. SP, Edit. Roca, 1995, c.22, pg 421-444.

52. MUSTACCHI, Z. e ROZONE, G., A clínica da Síndrome de Down , IN: Mustacchi, Z. eds. Síndrome de Down - aspectos clínicos e odontológicos. SP: Cid Editora, 1990, c.2, pg 51-94.
53. MUSTACCHI, Z. et all. Didatic Model on Computer Graphics to the Understanding of the Down Syndrome Cause Mechanisms. Abstract of "Internacional Conference The Joy of Living", Jerusalem, Israel, October 19-21, 1999;
54. MUSTACCHI, Z. et all. The Prejudice of Imagination Characterized by a Composite Picture on the Pre-Concept Image of Down Syndrome. Abstract of "Internacional Conference The Joy of Living", Jerusalem, Israel, October 19-21, 1999;
55. MUSTACCHI, Z. et all. Weight and Height Profile of a Group of 4,360 Down Syndrome Patients Analysed in Brazil. Abstract of "Internacional Conference The Joy of Living", Jerusalem, Israel, October 19-21, 1999;
56. MUSTACCHI, Z. O pediatra e a criança portadora de deficiência - Síndrome de Down , protocolo de acompanhamento In: Congresso Paulista de Pediatria, VI . SP, 1994 Anais.
57. MUSTACCHI, Z., Determinantes sociais da Deficiência Mental IN: Mustacchi, Z. eds. Síndrome de Down - aspectos clínicos e odontológicos. SP: Cid Editora, 1990, pg 15-20.
58. MUSTACCHI, Z.; Incidência em Síndrome de Down, aspectos específicos de diagnóstico: Genético clínico e laboratorial. Universidade de São Paulo, Faculdade de Ciências Farmacêuticas - Curso de pós graduação em farmácia, Área de análises clínicas e toxicologia. Orientadora: Profa. Dra. Rita de Cassia Stocco dos Santos. São Paulo - Brasil. 1996;
59. MUSTACCHI,Z. Síndrome de Down e hipertireoidismo. In: Congresso Brasileiro de Pediatria , XXVI , SP , 1989 , Anais .
60. MUSTACCHI,Z. E ROZONE,G. Comentários Gerais. IN: Mustacchi,Z. eds. Síndrome de Down-aspectos clínicos e odontológicos. SP: Cid Editora, 1990, cap.9, pg.220-231.
61. MUSTACCHI,Z. E ROZONE,G., Tireóide e Síndrome de Down. IN: Mustacchi,Z. eds., Síndrome de Down- aspectos clínicos e odontológicos. SP: Cid Editora, 1990, cap.3, pg.100-118.
62. NADEL, L., (ed) The psychology of Down syndrome. New York. National Down Syndrome Society, 1988;
63. neonatal extracorporeal membrane oxygenatio. J.Perinatol. , 12(1), pg.18-20, 1992.
64. NEVE, J.; SINET,P.M. ; MOLLE,L. e NICOLE,A. , Selenium, zinc, and copper in Down's Syndrome (Tryssomy 21): blood levels and relations with glutathione peroxidase and superoxidase dismutase. Clin. Ch. Acta, v. 133, pg 209-213, 1983.
65. NEVE,R.L. ; DAWES,L.R. ; YANKNER,B.A. ; BENOWITZ,L.I. ; RODRIGUEZ, W.; HIGGINS,G.A. ; Genetics and biology of the Alzheimer amyloid precursor. Prog-Brain-Res Elsevier Science Publishers. cap.21, vol 86: 257-67, 1990.
66. NURMI,T. ; LEINONEN,M. ; HAIVA,V.M. ; TILIKAINEN,A. ; KOUVALAINEN,K.; Antibody response to pneumococcal vaccine in patients with trisomy-21 (Down's syndrome). Clin Exp Immunol. V.48 ; pg. 485-490 , 1982 .

67. NYBERG,D.A. ; CHRANE,J.P. Chromosome abnormalities . In: Nyberg,D.; Mahony,B.S. ; Pretorius,D.H. eds. Diagnostic Ultrasound of fetal anomalies, US , Mosby Year Book , 1990 , cap.17 , pg.676-724.
68. PANTELAKIS, S.N., KARAKLIS, A.G., ALEXIOU, D., VARDAS, E., & VALAES, T.. Red cell Enzymes in Trisomy 21. Human Genetics, vol 22, n°2, 1970, 184-193.
69. PEARLSON,G.D. ; WARREN,A.C. ; STARKSTEIN,S.E., AYLWARD,E.H. ; KUMAR,A.J. ; CHASE,G.A. ; FOLSTEIN,M.F. ; Brain atrophy in 18 patients with Down Syndrome :a CT study. AJNR. V. 11, pg. 811-816 , 1990 .
70. PEETERS,M. ; POON,A. Down syndrome and leukemia: Unusual clinical aspects and unexpected methotrexate sensitivity. Eur J Pediatr. V. 146 , pg. 416-422 , 1987 .
71. PERCY, M.E.; DALTON,A.J.; MARKOVIC, A.D.; CRAPPERMCLACHLAN, D.R.;
72. PHILLIPS,D.E. E ROGERS,J.H. Down's syndrome with lingual tonsil hypertrophy producing sleep apnoea. J.Laryng.Otol. , v.102 , pg.1054-1055, 1988.
73. PIMSTONE, N.R. & MOK, HENRY, Y.I. Estado atual do Tratamento Clínico dos Cálculos Biliares. IN: Clínicas Cirúrgicas da America do Norte - doenças do Trato biliar (adap. de Surg. Clin. N. Am., v.61, n° 4), pg 889-899, 1981.
74. PORSTMANN,T. ; WIETSCHKE,R. ; COBET,G. ; STAMMINGER,G. ; BOLLMANN,R. ; ROGALSI,V. ; PAS,P. Cu/Zn superoxide dismutase quantification from fetal erythrocytes—an efficient confirmatory test for Down's
75. PUESCHEL, S.M. & BIER, J.B. , Endocrinologic Aspects. IN: PUESCHEL, S.M. eds. Biomedical Concerns in persons with Down Syndrome. Baltimore: Paul H. Brookes, 1992, cap. 22, pg 259-269.
76. PUESCHEL, S.M. , Características físicas de las personas con Síndrome de Down. IN: Pereira, J. eds. Síndrome de Down - aspectos específicos. Barcelona, Massou s.a., 1995, cap. 4, pg. 53-64.
77. PUESCHEL, S.M., Phenotypic characteristics. IN: Pueschel, S.M. eds. Biomedical Concerns in persons with Down Syndrome. Baltimore: Paul H. Brookes, 1992, cap.1, pg 1-12.
78. PUESCHEL,S.M. General Health Care and therapeutic approaches . In: Pueschel,S.M. eds. Biomedical Concerns in persons with Down Syndrome. Baltimore: Paul H.Brookes , 1992 , cap.24 , pg.289-300 ,
79. PUESCHEL,S.M. ; Perspectiva Histórica , IN: Pueschel,S.M. eds. Síndrome de Down-hacia un futuro mejor , Barcelona:Masson-Salvat ,1991, cap.4, pg.31-36.
80. PUESCHEL,S.M. ; CRAIG,W.Y. ; HODDOW,J.E. (in press). "Lipids and lipoproteins in persons with Down syndrome". Journal of Mental Deficiency Research. Vol 36, 365-369.
81. PUESCHEL,S.M. ; LOUIS,S. ; McKNIGHT,P. Seizure disorders in Down syndrome. Arch Neurol. V. 48 , pg. 318-320 , 1991 .
82. RANDALL,L.H. ; SHADDY,R.E. ; STURTEVANT,J.E. ; REID,B.S. ; MOLTENI,R.A. Cholelithiasis in infants receiving furosemide : a prospective study of the incidence and one-year follow-up . J.Perinatol. V.12 (2) , pg. 107-111 , 1992.

83. RAPAPORT,S.I. Hemoglobinopatias y Síndromes talassemicas IN: Introducción a la hematología , Barcelona : Salvat, 1974 , cap5, pg.62-87
84. REX,A.P. ; PREUS,M. A diagnostic index for Down syndrome. The Journal of Pediatrics. V. 100, pg. 903-906 , 1982 .
85. REY, S.C. e BIRMAN, E.G. , Odontologia e Síndrome de Down - aspectos crânio-faciais. IN: Mustacchi, Z.; Rozone, G. eds., Síndrome de Down-aspectos clínicos e odontológicos, SP, CID editora, 1990, cap VIII, pg 198- 220.
86. SACKS,B. ; SMITH,S. ; People with Down's syndrome can be distinguished on the basis of cholinergic dysfunction. J Neurol Neur Psyc. V. 52, pg.1294-1295, 1989 .
87. SCHAPIRO,M.B. ; LUXENBERG,J.S. ; KAYE,J.A. ; HAXBY,J.V. ; FRIEDLAND,R.P. ; RAPOPORT,S.I. Serial quantitative CT analysis of brain morphometrics in adult Down's syndrome at different ages. Neurology. V.39, pg. 1349-1353 , 1989 .
88. SEABRIGHT,M. The use of proteolytic enzymes for the mapping of structural rearrangements in the chromossomos of man. Chromosoma, V.36 , pg. 204-10 , 1972.
89. SELIKOWITZ, M. , Early intervention and pre-school groups, IN: Down Syndrome, The facts. US: Oxford UniversityPress, 1990, cap 11, pg 125-136.
90. SELIKOWITZ,M. ,How Down Syndrome comes about , IN: Down Syndrome, the facts. US: Oxford University Press, 1990, cap.4, pg.39.
91. SILVA, M.V.D., O Coração na Síndrome de Down. IN: Mustacchi, Z. Síndrome de Down, aspectos clínicos e odontológicos. SP, Cid Editora, 1990, cap. 4, pg. 119-130.
92. SINET,P.M. , THEÓPHILE,D. , RAHMANI,Z. , CHETTOUH,Z. , BLOUIN,J.L., PRIEUR,M. , NOEL,B. , DELABAR,J.M. ; Molecular mapping of the Down Syndrome phenotype ou chromossome 21 IN: Epstein,C.J. eds. The phenotypic mapping of Down Syndrome and other aneuploids conditions, NY: Wiley-Liss , 1993 , pg.72 .
93. SOUTHALL,D.P. ; STEBBENS,V.A. ; MIRZA,R. ; LANG,M.H. ; CROFT,C.B. ; SHINEOURNE,E.A. ; Upper airway obstruction with hypoxaemia and sleep disruption in Down syndrome. Developmental Medicine and Child Neurology. V. 29, pg. 734-742 , 1987 .
94. STORM, W., Hypercarotenemia in children with Down's Syndrome. J. Ment. Defic. Res., v.34, pg 283-286, 1990.
95. SUETSUGU,M. ; MEHRACIN,P ; Spine distribution along the apical dendrites of the pyramidal neurons in Down's syndrome. Acta Neuropathol (Berlin). V. 50, pg. 207-210 , 1980 .
96. syndrome after maternal serum screening and sonographic investigations. Prenat. Diagn. (Wileyaur Sours). May; 11(5), PG.295-303 , 1991.
97. TANGYE,S.R. ; The EEG and incidence of epilepsy in Down's syndrome. J Ment Defic Res. V. 23, pg. 17-24, 1979 .
98. THULINE,H.C. Further notes on the etiology of Down Syndrome. In: Pueschel,M.S. ; Tingey,C. ; Rynders,J.E. ; Crocker,A.C. ; Crutcher, D.M. eds. New Perspectives on Down Syndrome , Baltimore , Paul H.Brookers, 1987, (Chapter's response) pg.39-45 .

99. TINGEY, C. (Ed) Down syndrome: a resource handbook. London, Taylor & Francis, 1988;
100. trisomy 16, an animal model of Down syndrome. EMBO-J. 11(2), pg. 619-27, 1992.
101. VENTERS, M. Reporting of Down's Syndrome from birth certificate data in the state of Minnesota. Am. J. Pub. Health, cap.66, pg 1099, 1976.
102. WAJNSZTEJN, R., REIMÃO, R., GRACOMETTA, N.M.M. Estudo quantitativo dos distúrbios do sono na Síndrome de Down. IN: Reuniões de Neurofisiologia Clínica. nº 1, v. 8, pg 8-12, 1993.
103. WALD, N.J. Maternal serum screening for Down's Syndrome in early pregnancy, Br. Med. J., v.297, pg 883-887, 1988.
104. WALD, N.J. Maternal serum screening for Down Syndrome In: International Congress of Human Genetics , 9th. , RJ , 1996 , pg.13 , Braz.J.Gen.
105. WARK, H.J. ; OVERTON, J.H. ; MARIAN, P. The safety of atropine premedication in children with Down's syndrome. Anaesthesia. V. 38 , pg. 871-874, 1983 .
106. WARNER, H.R.; Superoxide dismutase, aging and degenerative disease. Free Rad. Biol. e Med., vol 17, nº 3, pg 249-258, 1994.
107. WIDEN, J.E. ; FOLSOM, R.C. ; THOMPSON, G. ; WILSON, W.R. ; Auditory brainstem responses in Young adults with Down Syndrome. American Journal of Mental Deficiency. nº 5, vol 91, pg. 472-479, 1987 .
108. WISNIEWSKI, K.E. ; WISNIEWSKI, H.M. ; WEN, G.Y. ; Occurrence of neuropathological changes and dementia of Alzheimer's disease in Down's syndrome. Ann. Neurol., v. 17, PG.278-282 , 1985 .
109. YATES, C.M. ; SIMPSON, J. ; GORDON, A. ; MALONEY, A.F.J. ; ALLISON, Y. ; RITCHIE, J.M. ; URGUHART, A. "Catecholamine and cholinergic enzymes in Pre-senile and Senile Alzheimer-type dementia and Down's syndrome". Brain Research Elsevier Science Publishers, V. 280, pg.119-126 , 1983 .
110. YOON, P.W.; FREEMAN, S.B.; SHERMAN, S.L.; TAFT, L.F.; GU, Y.; PETTAY, D.; FLANDERS, W.D. Advanced maternal age and The risk of Down Syndrome characterized by The meiotic stage of The Chromosomal Error a population - based study. Am. J. Hum. Genet. v.58, pg 628-633, 1996.
111. ZAMORANO, A., GUZMAN, M.; ASPILLAGA, M.; AVENDANO, A.; GATICA, M. Concentraciones de lípidos séricos en niños con Síndrome de Down. Arch. Biol. Med. Exp. v.24, pg 49-55, 1991.