

ANOMALIDADES HUMANAS CAUSADAS POR ALTERAÇÃO NUMÉRICA

AUTOR: RÚBIA BARBOSA BARROSO

E-mail: binhabarroso@bol.com.br

TRISSOMIA DO CRÔMOSSOMO 21 (SÍNDROME DE DOWN)

Sumário

DESCRIÇÃO	2
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	3
CAUSAS	3
ORIGEM DA TRISSOMIA LIVRE DO 21	4
MOAICISMO	5
ORIGEM DA TRISSOMIA PARCIAIS DO 21	5
ORIGEM DA TRISSOMIA PARCIAIS DO 21 CAUSADA POR TRANSLOCAÇÕES EQUILIBRADAS NOS PAIS	6
ORIGEM DA TRISSOMIA PARCIAIS DO 21 CAUSADA POR ISOCROMOSSOMOS	6
ORIGEM DA TRISSOMIA PARCIAIS DO 21 CAUSADA POR TRANSLOCAÇÕES ROBERTSONIANAS	6
MAPEAMENTO E GENÉTICA MOLECULAR	7
TRATAMENTO	8
BIBLIOGRAFIA	8

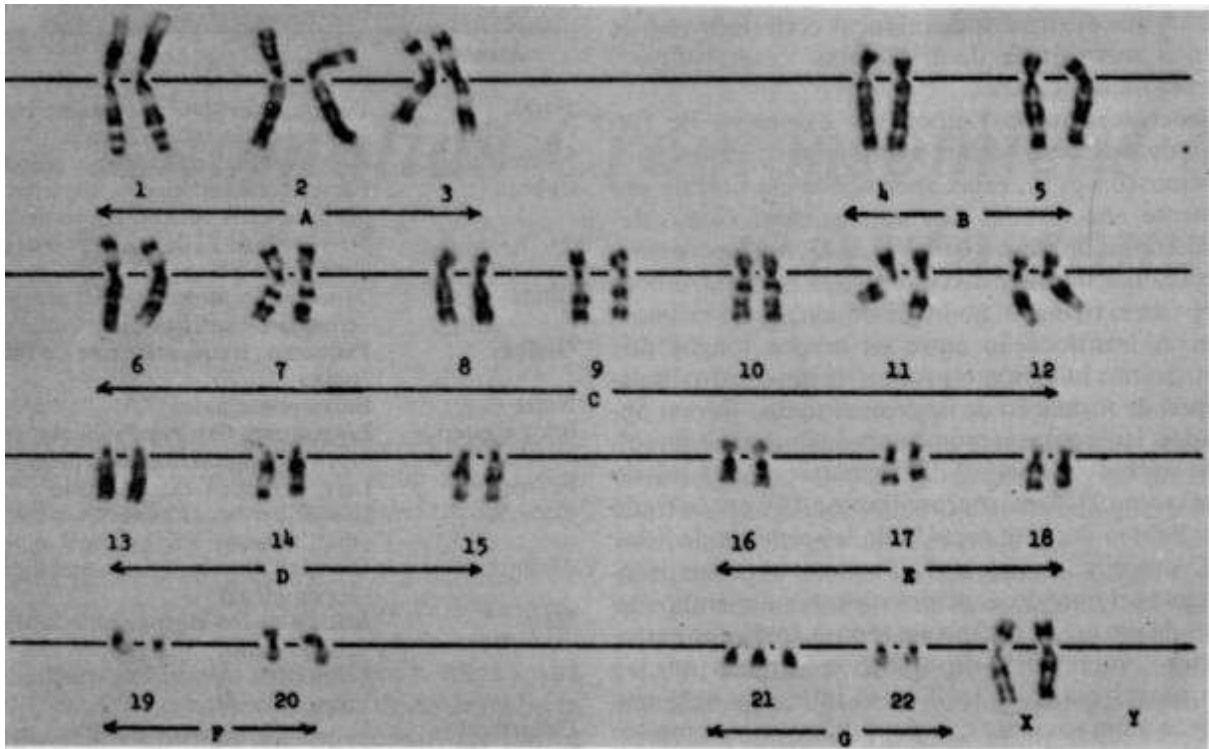
DESCRIÇÃO

Síndrome de Down foi a primeira anomalia cromossômica detectada na espécie humana, sendo essa descoberta realizada por LEJEUNE, GAUTIER e TURPIN (1959) em pacientes com a síndrome caracterizada em 1866 por John Langdon Haydon sob o nome de idiotia mongólica, devido às fâcies mongolóides dos pacientes caucasóides. A doença é causada por um estado de triplicação (trissomia) de todo ou de uma parte do cromossomo 21 que pertence ao grupo G.

Síndrome de Down, uma das mais comuns anomalias cromossômicas em crianças recém-nascidas, é caracterizada por bem definidas e distinguíveis história natural e características fenotípicas que incluem retardamento mental e uma feição característica do paciente. A incidência desta síndrome na população varia, geralmente, entre 1:800 a 1:1000, mas que pode atingir 1:457.

A maioria dos pacientes com síndrome de Down apresenta cariótipo com 47 cromossomos, em consequência trissomia livre do 21 (92,5% sem mosaicismo e 2,7% em mosaicos 46, XX ou XY/ 47, XX ou XY, + 21), 4,8% é composto por indivíduos cuja trissomia não é livre, mas resultante de translocação (GIRAUD e MATTEI,1975).

A figura abaixo mostra um cariótipo de um paciente com síndrome de Down. A imagem foi retirada do livro Citogenética Humana, Fraser e Nora, Ed.



Guanabara, 1986.

Cariótipo de um menino com síndrome de Down, trissomia do 21

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

Indivíduos com síndrome de Down frequentemente têm malformações congênicas específicas. Apesar de várias características mais ou menos constantes estarem associadas à síndrome, o único sinal clínico constante em todos os pacientes é a deficiência mental. Quase a metade dos pacientes com síndrome de Down apresentam malformações cardíacas congênicas, como defeitos septais, bem como tetralogia de Fallot(comunicação interventricular, hipertrofia do ventrículo direito, estenose pulmonar e dextroposição da aorta. Devido a estas doenças cardíacas e outros fatores, 50%dos pacientes morrem antes dos cinco anos de idade e 3% sobrevivem além dos 50 anos. A expectativa de vida ao nascimento é de 16 anos.

Quando lactante, o paciente mostra pouco tonos muscular e pode parecer “mole” por meses ou mesmo anos. Grande parte dos pacientes caucasóides que manifestam a síndrome de Down são diagnosticados com facilidade por possuírem uma fácies mongolóide associada a deficiência mental. Embora a maioria dos pacientes apresente um QI na faixa de 25 a 50, um paciente ocasionalmente pode ser educável e capaz de aprender a ler e escrever.

Noventa por cento de todos os pacientes com Down têm uma significativa perda da audição.

Nos pacientes com síndrome de Down, a tendência dos olhos terem uma inclinação lateral para cima e a prega epicântica (uma prega na qual a pálpebra superior é deslocada para o canto interno) contribuem para o aspecto mongolóide. A base do crânio é um tanto achatada e a ponte nasal também. Como o maxilar superior é pequeno e o palato estreito, a cavidade oral é muito pequena para a língua, que frequentemente fica de fora e tem um aspecto fissurado. A mão é larga e o quinto dedo é encurvado, há a presença de uma prega de flexão palmar transversal única completa ou incompleta (prega simiesca), de uma prega de flexão interfalangeal única no quinto dedo e a existência de um trirrádio axial deslocado. Os pacientes podem apresentar problemas congênicos no trato gastrointestinal, bem como no tubo duodenal. Leucemia e reações leucemoides mostram grande incidência em crianças com Down. Estimativas mostram que o risco relativo de um paciente com Down sofrer leucemia é 10 a 20 vezes maior do que a população normal; em particular, leucemia de magacariócitos aguda ocorre 200 a 400 vezes mais frequentemente em pacientes com síndrome de Down do que em populações cromossomicamente normais (Zipursky et al., 1987). Pacientes com Down desenvolvem a neuropatologia do tipo mal de Alzheimer muito mais novos do que indivíduos com mal de Alzheimer sem trissomia do cromossomo 21.

CAUSAS

A maioria dos indivíduos (95%) com trissomia do cromossomo 21 possuem três cópias livres do cromossomo 21;e em 5% dos pacientes, 1 cópia esta translocada para algum cromossomo acrocêntrico, mais

freqüentemente para os cromossomos 14 ou 21(Thuline e Pueschel, 1982; Hook,1982).

Origem da trissomia livre do 21

Durante a anáfase I , tanto da espermatogênese quanto da ovulogênese, um acontecimento regular é a separação dos homólogos que constituem os cromossomos bivalentes, e sua subsequente migração para pólos opostos do fuso (disjunção). Porém, se um cromossomo bivalente não sofrer disjunção, os dois homólogos que o constituem migraram para um mesmo pólo, o que originará duas células aneuplóides. Conseqüentemente, uma delas ficará desprovida de um dos cromossomos, enquanto a outra apresentará um par de homólogos.

Por muitas décadas, os médicos reconheceram que há uma relação entre a idade materna e o risco de ter uma prole com síndrome de Down. É reconhecido que o risco de ter filhos com trissomia do 21 aumenta com a idade materna (Penrose, 1933). Por exemplo, o risco de gerar uma criança com síndrome de Down em mães com 30 anos é aproximadamente de 1:1000 e em mães com 45 anos o risco passa a ser de 1:25. Os riscos intermediários são de 1:300 aos 35, 1:100 aos 40 anos.

Com muita eficácia, marcadores de DNA tem reconhecido a origem parental do cromossomo 21 extra numerário e se este cromossomo se origina de um erro meiótico ou mitótico. Mais de 400 famílias tem sido estudadas por Antonarakis et al.,1991, 1992; Antonarakis, 1993; Shermant et al., 1991, 1992 e os resultados são os seguintes:

- 1) A não-disjunção que origina uma prole trissômica pode ocorrer tanto na espermatogênese quanto na ovocitogênese.
- 2) Erros na mitose que levam a trissomia do 21 são esmagadoramente de origem materna, havendo somente 5% de erros mitóticos durante a espermatogênese.
- 3) Muitos erros na meiose maternal ocorrem na meiose I e a idade materna associada a este erros é de 32 anos (a idade comum da maioria das gestantes na população é de aproximadamente 27). Assim erros na meiose I contabilizam 76 a 80% dos erros da meiose materna e 67 a 73% de todos os casos de trissomia do 21.
- 4) Os erros na meiose II materna constituem 20 a 24% dos erros maternos e 18 a 20% de todos os casos de trissomia do 21.
- 5) Em poucas famílias em que não há disjunção paternal, muitos dos erros ocorrem na meiose II.
- 6) Cinco por cento dos indivíduos com trissomia supernumerária do cromossomo 21 surgem do resultado de erros na mitose.

A causa deste efeito da idade materna reside na ovulogênese; ocorre que por época do nascimento de uma menina, os ovócitos encontram-se na prófase I e, logo após o nascimento, interrompem a meiose por um período que dura de 12 a 50 anos. Quanto mais longo for este período, por mais

tempo permaneceram interrompidas as meiose dos ovócitos e mais influências ambientais (radiações, medicamentos) podem alterar a segregação dos cromossomos originando, em consequência, maior número de óvulos aneuplóides.

Fraser e James J. Nora citam em seu livro Genética humana um dado importante: a trissomia do cromossomo 21 advinda de um erro meiótico da espermatogênese ocorre com maior frequência em mulheres com mais idade. Portanto o fato de mulheres com mais idade terem maior probabilidade de gerarem crianças trissômicas não pode ser apenas o resultado de maior frequência de não-disjunção nos ovócitos mais velhos, mas pode refletir uma capacidade diminuta das mães com mais idade para rejeitar (abortar) zigotos anormais.

Os cariótipos possíveis de um indivíduo com trissomia livre do cromossomo 21 são os seguintes: 46, XX ou XY/ 47, XX ou XY, + 21 (com mosaïcismo) e 47, XX, + 21.

Mosaïcismo

Menos de 3% dos pacientes com síndrome de Down possuem mosaïcismo detectável para uma linhagem celular normal e uma linhagem trissômica do 21. Pacientes com mosaïcismo para a trissomia do 21, um tipo de trissomia livre do cromossomo 21, podem ter a aparência clássica da síndrome Down ou podem parecer essencialmente normais, dependendo da preponderância da linhagem celular normal.

Um acontecimento interessante que pode ocorrer é o desaparecimento da linhagem celular anormal (ou normal) do paciente com mosaïcismo. Caso ocorra o desaparecimento das linhagem celular anormal, com trissomia do 21, o paciente vir a ter um fenótipo normal.

Origem da trissomia parciais do 21

Durante a intérfase, podem ocorrer, devido a variações ambientais, quebras cromossômicas ou quebras cromatídicas. Estes cromossomos apresentam uma divisão não mendeliana (não balanceada), devido a aderência de suas extremidades quebradas a outras de outros cromossomos em idêntica condição (translocação). Estas aberrações cromossômicas podem causar a trissomia do 21, bem outras trissomias ou monossomias e podem ser de 3 tipos: translocações equilibradas nos pais do paciente, isocromossomos e translocações robertsonianas.

As translocações podem ter os seguintes cariótipos e percentagens: 0,57% de t (13q 21q); 1,525 de t 914q 21q); 0,51% de t (15q 21q); 1,63% de t (21q 21q); 0,33% de t (21q 22q) e 0,24% de outros tipos.

Origem da trissomia parciais do 21 causada por translocações equilibradas nos pais

Os indivíduos Down por translocações podem ser filhos de mães fenotipicamente normais, mas que possuem um translocação equilibrada; trata-se de mulheres ou homens com 45 cromossomos, dos quais 44 são normais e um é translocado formado pela união de um 21 com um do grupo D ou G.

Mães e pais com translocações equilibradas possuem seu material genético completo, de modo que são fenotipicamente normais, porém seus descendentes podem ter a trissomia do 21.

As translocações ocorrem quando os cromossomos se quebram e, posteriormente, soldam-se incorretamente.

A síndrome de Down pode ser causada por uma translocação entre um cromossomo 21 e um do grupo D (13- 15) ou grupo G (21- 22). Esses pacientes têm 46 cromossomos dos quais dois 21 normais, um cromossomo do grupo D ou G normal e o terceiro 21 translocado sobre um cromossomo homólogo ao do grupo D ou G em questão. Dessa forma aos pacientes têm o cromossomo 21 em dose tríplice apresentando as mesmas características que os possuidores de trissomia simples.

Origem da trissomia parciais do 21 causada por isocromossomos

Isocromossomos são cromossomos que apresentam deficiência total de um dos braços e duplicação completa do outro, apresentando um aspecto metacêntrico. Esta aberração estrutural surge da fratura de um cromossomo exatamente junto ao centrômero, pouco antes da anáfase mitótica ou da meiose II. O resultado desta fratura é um cromossomo acêntrico, que degenera, e outro semelhante a um cromossomo telocêntrico, que migra para um dos pólos do fuso. Ocorrendo isto na meiose II, um dos gametas resultantes será sempre nulissômico, qualquer que seja o cromossomo afetado, enquanto o outro receberá o cromossomo telocêntrico, que se transformará futuramente em um isocromossomo, caso o gameta que o contém venha a participar da formação de um zigoto. Se este isocromossomo for do braço inferior do cromossomo 21, o gameta que o possuir se fecundado por outro gameta com cariótipo normal, formará um zigoto que poderá se tornar um indivíduo com síndrome de Down.

Origem da trissomia parciais do 21 causada por translocações robertsonianas

Também chamadas de *translocações por fusão cêntrica*, as translocações robertsonianas constituem um tipo especial de translocações

recíprocas que ocorrem entre autossomos acrocêntricos. Nestas translocações, ocorrem fraturas dos cromossomos em regiões muito próximas ao centrômero, sendo que em um dos cromossomos a quebra ocorre no braço superior, enquanto no outro ela se dá no braço inferior. O resultado destas translocações é um cromossomo pequeno, composto pelos braços menores dos cromossomos acrocêntricos, que quase sempre é perdido durante as divisões mitóticas, e outro cromossomo grande contendo os braços maiores.

Se uma translocação robertsoniana ocorrer em um zigoto normal, tal zigoto originará um indivíduo com 45 cromossomos, sem alterações fenotípicas, mas podendo gerar futuramente uma prole com trissomia do 21 se o cromossomo afetado por o 21.

MAPEAMENTO E GENÉTICA MOLECULAR

A região do cromossomo 21 que, em trissomia, é responsável pela manifestação da síndrome de Down é o seguimento distal do braço inferior desse cromossomo, mais especificamente a região q22.

O mapeamento da região que, se triplicada, resulta no fenótipo da síndrome, tem sido simplificado pelo uso de amostras de DNA vindas de indivíduos que têm a trissomia parcial do 21 ou sem características fenotípicas de um paciente com Down (Rahmani et al., 1982; McCormick et al., 1989; Korenberg et al., 1990; Delabar et al., 1993; Korenberg, 1993). Embora análises detalhadas destes DNAs estejam ainda a caminho, uma área de aproximadamente 5 Mb entre o loco D21 S58 e D21 S42 tem sido identificadas como estando associadas com retardamento mental e muitas das características faciais da síndrome de Down. Em particular, uma sub-região que inclui D21 S55 e MX1, mais tarde sendo localizada na banda 21q 22.3, tem sido associada com retardamento mental e algumas características morfológicas, incluindo fissura oblíqua dos olhos, pega epicântica, septo nasal achatado, língua protuberante, mãos curtas e largas, clinodactilia no quinto dedo, espaço entre o primeiro e o segundo dedo do pé, hipotonia, baixa estatura, manchas de Brushfield e características dermatoglíficas específicas.

Materiais de outros pacientes raros que apresentam características da síndrome de Down, mas não apresentam nenhuma anomalia cromossômica visível podem ajudar na determinação da região crítica do cromossomo 21. Em muitos destes estudos, no entanto, não foi identificada nenhuma região triplicada (McCormick et al., 1989; Delabar et al., 1993). É possível que estes pacientes não tenham nenhuma anomalia no cromossomo 21 e que seu fenótipo seja uma fenocópia da síndrome de Down.

Fuents et al., clonou um gene (DSCR1) da região crítica da síndrome de Down cuja expressão é responsável por caracteres no cérebro e no coração, e sugeriu que esta região poderia estar envolvida na patogenia da síndrome de Down, particularmente no retardamento mental e em problemas cardíacos.

TRATAMENTO

Devido às anomalias cardíacas e a uma baixa resistência a infecções, a longevidade dos pacientes com Down costuma ser reduzida. Porém, hoje os cuidados médicos aumentam sensivelmente as probabilidades de vida dos indivíduos com a síndrome de Down.

O tratamento destes indivíduos envolve uma terapêutica de base por meio do fornecimento de vitaminas e sais minerais que influem favoravelmente no desenvolvimento da criança doente. Se faz necessária a eliminação dos focos de infecção, especialmente as infecções agudas do aparelho respiratório às quais os mongolóides são fortemente propensos. É também necessário o tratamento hormonal com esteróides anabólicos visando estimular o crescimento; o tratamento da adiposidade que é dificultado pelo fato de que suas causas são muito variadas (físicas e emocionais); o tratamento oftalmológico para evitar conjuntivites, blefarite, miopia, estrabismo, opacidade do cristalino etc. O tratamento com 5- hidroxitriptofano é necessário para a melhoria do tônus muscular. O tratamento odontológico e a cirurgia do maxilar são necessários tendo em vista a tendência a cáries e a defeitos no palato e no maxilar. O tratamento com psicofármacos que têm ação energética; e os tratamentos fisioterápico e logopédico melhoram o desenvolvimento motor. E finalmente o controle psicológico possui a função de adaptar o indivíduo doente à sociedade.

BIBLIOGRAFIA

FRASER, F. C. e NORA, J. J., **Genética Humana**, Segunda. Edição.1988. Ed.Guanabara S. A.; Rio de Janeiro- R. J.

BEIGUELMAN, B., **Citogenética Humana**. Ed. Guanabara Koogan S. A. Rio de Janeiro, 1982.

[HTTP: //WWW.ornl.gov/TechResources/Human_Genome/home.html](http://WWW.ornl.gov/TechResources/Human_Genome/home.html)