

SÍNDROME DE DOWN: CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE A INFLUÊNCIA DA IDADE MATERNA AVANÇADA

Elaine Keiko Nakadonari*[□], Andréia Assunção Soares**

Nakadonari EK, Soares AA. Síndrome de Down: considerações gerais sobre a influência da idade materna avançada. Arq Mudi. 2006;10(2):5-9.

RESUMO. A síndrome de Down é o resultado da presença de um cromossomo 21 extra nas células do portador. Esse cromossomo pode ser herdado do pai ou da mãe, em 95% dos casos por não-disjunção cromossômica. Mulheres com idade superior a 35 anos estão mais predispostas a gerar uma criança com síndrome de Down do que as mulheres mais jovens, possivelmente devido aos ovócitos envelhecidos e a menor capacidade de aborto espontâneo de zigotos anormais. Acredita-se que a idade paterna, quando acima de 55 anos, possa aumentar o risco na geração de um filho portador dessa síndrome, porém, em 95% das ocorrências de síndrome de Down são de origem materna. Casos como: gestações de mães com idade de risco (acima de 35 anos), histórico de abortos, pais com idade acima de 55 anos, presença de portadores de distúrbios cromossômicos na família, devem ser encaminhados para um aconselhamento genético e diagnóstico pré-natal. Os diversos estudos evidenciam uma profunda relação entre idade materna avançada e prole com síndrome de Down, entretanto não se pode afirmar qual a verdadeira causa entre essa relação.

PALAVRAS-CHAVE: síndrome de Down; não-disjunção cromossômica; trissomia do 21; idade materna avançada.

Nakadonari EK, Soares AA. Down's syndrome: general considerations on the influence of advanced mother age. Arq Mudi. 2006;10(2):5-9.

ABSTRACT. Down's syndrome is caused by the presence of an extra 21 chromosome on the cells of the patient. This chromosome can be inherited from the father or the mother in 95% of the instances by chromosomal non-disjunction. Women aging more than 35 years are more predisposed to give birth to a child having Down's syndrome than younger women, possibly because of the aged oocytes and the smaller capacity for spontaneous abortion of abnormal zygotes. It is believed that paternal age, when above 55 years, can increase the risk of generation of a child bearing this syndrome, but about 95% of the instances of Down's syndrome are from maternal origin. Therefore, cases such as pregnancies of women at the age of risk (above 35 years), history of abortions, fathers aging more than 55 years, presence of individuals having chromosomal disturbances in the family, should be sent to genetic counseling and pre-natal diagnosis. The many studies evidence a strong relation between advanced maternal age and children with Down's syndrome, however the true reason of this relation cannot be ascertained.

KEY WORDS: Down's syndrome; chromosomal non-disjunction; 21 trisomia; advanced maternal age.

INTRODUÇÃO

Ocasionalmente, os cromossomos podem sofrer algumas alterações durante os processos mitóticos e meióticos, resultando em anormalidades cromossômicas (Pasternak, 2002).

A anormalidade cromossômica clinicamente significativa é a aneuploidia (número anormal de

cromossomos devido a um exemplar extra ou inexistente). A ocorrência de um cromossomo autossômico adicional ou trissomia (três em vez do par normal de um cromossomo) é a aneuploidia mais freqüente. O tipo mais comum de aneuploidia humana viável é a síndrome de Down, ou trissomia do 21, resultante da não-disjunção meiótica

*Bióloga; **Docente da Universidade Paranaense, UNIPAR, Campus Paranavaí. [□]Rua Antenor Grigoli, 2203, Jardim Iguacu, 87705-410, Paranavaí-PR, elaine.kn@bol.com.br.

(meiose I ou II) do par cromossômico 21 (Thompson et al., 1993).

A síndrome de Down, condição genética reconhecida há mais de um século por John Langdon Down, constitui-se numa das causas mais freqüentes de deficiência mental, compreendendo cerca de 20% do total de deficientes mentais em instituições especializadas (Moreira et al., 2000).

Ela é caracterizada por um grau variável de atraso no desenvolvimento mental e motor e está associada com outros fenótipos severos e bem característicos desta síndrome (Moreira, Gusmão, 2002), e a expectativa de vida para os portadores desta síndrome é de viver até os quarenta anos ou mais (Pasternak, 2002).

A síndrome de Down tem sido relacionada à idade materna. Mães com mais idade correm um risco maior em ter filhos com síndrome de Down. Por este motivo, a análise cromossômica fetal (por amniocentese ou punção de vilosidades coriônicas) hoje é recomendada para estes casos. Também foi demonstrado um efeito menos pronunciado de idade paterna (Griffiths et al., 2002). Atualmente, os exames não-invasivos, como o ultra-som, são mais recomendados para prevenir abortos indesejados.

A alta percentagem dos casos de trissomia do 21, nos quais o gameta anormal originou-se durante a meiose I materna, relacionada à idade materna avançada, é a causa subjacente. Uma possibilidade óbvia é o modelo do “ovócito velho”: sugeriu-se que quanto mais antigo o ovócito, maior a chance de os cromossomos não se segregarem corretamente. No entanto, cinco por cento dos eventos não-disjuncionais que envolvem o cromossomo 21 acontecem na meiose paterna e não na materna (Thompson et al., 1993).

Desta forma, o presente trabalho tem como objetivo, apresentar algumas considerações relevantes sobre a incidência da síndrome de Down relacionadas com a idade materna avançada.

DESENVOLVIMENTO

Síndrome de Down – conceitos, características e causas

A síndrome de Down, causada por trissomia livre do cromossomo 21, é sem dúvida o distúrbio cromossômico mais comum, mais bem conhecido e a causa genética mais encontrada de retardamento mental moderado. Na população geral, cerca de uma em 800 crianças nasce com a síndrome de Down, e entre nativas ou fetos de mães com a idade acima de 35 anos a incidência é

muito maior (Thompson et al., 1993). De acordo com Gardner, Snustad (1986), a incidência durante a concepção é consideravelmente maior (7,3 em 1.000), sendo a diferença referente à perda fetal por aborto espontâneo.

Segundo Lima (1996), estima-se que o Brasil tenha cerca de 110.000 portadores desta síndrome. Para Thompson et al. (1993), duas características relevantes da sua distribuição populacional chamavam atenção: idade materna avançada e a distribuição peculiar dentro das famílias – concordância em todos os gêmeos monozigóticos, mas discordância quase total nos gêmeos dizigóticos e outros familiares.

A não-disjunção dos cromossomos ocorre com uma alta freqüência e uma segregação aberrante pode ocorrer em até 10% das meioses femininas, e esses níveis aumentam drasticamente em mães acima de 35 anos (Orr-Weaver, 1996).

Segundo Moreira, Gusmão (2002), a síndrome de Down ocorre como trissomia livre (não-disjunção cromossômica) em 95% dos casos, e como relataram Hassold, Hunt (2001), a trissomia do 21 ocorre quando os cromossomos homólogos não se separam durante a meiose I, ou quando as cromátides irmãs não se separam durante a meiose II.

Os cromossomos homólogos, que normalmente deveriam se segregar durante a meiose I, permanecem juntos (não-disjunção) e são transportados para um dos pólos que irão originar as células haplóides. Os motivos exatos ainda não estão bem esclarecidos, mas nos humanos o cromossomo 21 corre um risco maior de estar envolvido neste mecanismo, associado à idade materna avançada (Vogel, Motulsky, 2000).

Para Moore, Persaud (1994), o processo de ovogênese inicia-se durante os primeiros estágios da vida fetal, onde se formam os ovócitos primários. Com o início da puberdade e antes de cada ovulação, o ovócito primário completa a meiose I. Segundo Strachan, Read (2002), na meiose a não-disjunção produz um gameta com 24 cromossomos, o qual, após fertilização por um gameta normal, resulta em um zigoto trissômico.

Hábitos pessoais incluindo o fumo, o consumo de álcool, de drogas ou a exposição a fatores ambientais, tal como radiação, têm sido propostos como possíveis fatores de causa de aneuploidia (Frias et al., 2002). Nos estudos de Hassold, Sherman (2000), os casos categorizados por estágio de origem (meiose I ou meiose II) e idade materna (< 35 ou ≥ 35 anos), foi observada uma associação significativa entre o hábito do

tabagismo e a não-disjunção cromossômica nas mulheres mais jovens, com o efeito sendo limitado aos casos na meiose II.

Estudos realizados por Freeman et al. (2000) demonstraram que mulheres que tinham um número reduzido de ovócitos por algumas razões, como retirada cirúrgica de um ovário (ou parte dele) ou anomalia congênita, poderiam ter um risco maior para uma concepção com trissomia do 21. Por esta razão, sugeriu-se que o estado fisiológico dos ovários pode ser um fator chave em não-disjunção meiótica materna.

Outra explicação baseia-se no fato de que um ovócito irá degenerar-se dentro de cerca de um dia, caso não seja fertilizado. Se a fertilização ocorrer próximo ao final do período de viabilidade, as alterações degenerativas dos ovócitos levarão a anomalias cromossômicas (Burns, Bottino, 1991).

Aconselhamento genético

O portador e sua família podem ter melhores esclarecimentos de suas dúvidas buscando o aconselhamento genético. De acordo com Castelhão et al. (2003), apesar de não haver cura para a síndrome de Down a qualidade de vida dessas pessoas tem sido melhorada significativamente.

O aconselhamento genético é um dos serviços centrais da genética médica que começa com diagnóstico correto. Todas as discussões da história natural, prognóstico, tratamento, determinação de risco, opções de diagnóstico pré-natal e encaminhamento a grupos de apoio dependem de um diagnóstico preciso. Por exemplo, o aconselhamento genético de uma família que tem um filho com retardo mental envolve, em geral, questões do risco desta condição em uma prole futura (Jorde et al., 2000).

Como descrito por Borges-Osório, Robinson (2001), os principais objetivos do aconselhamento genético referem-se ao paciente e os seus pais e à sociedade. Em relação ao paciente e aos seus pais, o aconselhamento genético visa minimizar o sofrimento causado pela doença; fornecer o diagnóstico médico e suas implicações em termos de prognóstico e tratamento (se possível); fornecer dados sobre a etiologia genética e o risco de recorrência para descendentes do paciente, seus pais e outros parentes. Propõe-se, ainda, a ajudá-los a tomarem decisões racionais sobre sua reprodução, bem como reduzir ansiedade e sentimento de culpa de seus pais.

Entre as indicações para o encaminhamento a um aconselhamento genético relacionado à síndrome de Down estão: idades avançadas do pai

e da mãe, acima de 55 e 35 respectivamente; histórico de abortos; histórico familiar de retardamento mental.

Quanto à reprodução das pessoas portadoras dessa síndrome, verificou-se no relato de Moreira, Gusmão (2002) que quando o casal é formado por pessoa com trissomia do 21 e outra sem o distúrbio há 50% de chances de filhos sem trissomia, esse percentual é reduzido para 25% quando ambos são portadores e há um aumento de risco de aborto devido a possibilidade de tetrassomia.

Para Griffiths et al. (2002), as mulheres portadoras da síndrome de Down podem ser férteis e gerar prole normal ou trissômica, e a fertilidade, geralmente, é mais reduzida nos homens (Moreira, Gusmão, 2002).

O cariótipo de uma pessoa normal é representado como 46, XX, quando mulher ou 46, XY quando homem. Segundo Pasternak (2002), a presença de um cromossomo 21 extra em um zigoto pode levar, em alguns casos, a um desenvolvimento pleno do seu nascimento. Uma mulher com um cromossomo 21 extra é designada pelo código 47, XX, +21 e no homem, esta simbologia é 47, XY, +21.

Conforme Burns, Bottino (1991), existem cerca de 50 características físicas exibidas pelas crianças com síndrome de Down logo após o nascimento.

Os múltiplos fenótipos que constituem a síndrome de Down incluem retardo mental; face larga e achatada; olhos com pregas epicânticas; baixa estatura; mãos curtas com sulco único no meio e língua grande e sulcada (Griffiths et al., 2002), e em 100% dos casos ocorre hipotonia neonatal (Moreira et al., 2000).

Existem exames para diagnóstico pré-natal que detectam um feto com síndrome de Down, alguns foram citados na obra de Borges-Osório, Robinson (2001): teste triplo para medir o nível de marcadores bioquímicos do soro materno; ultra-sonografia é uma técnica não-invasiva que detecta anomalias anatômicas; amniocentese é uma técnica que utiliza o líquido amniótico para análise citológica; amostragem por vilosidades coriônicas é uma técnica alternativa, na qual são estudadas pequenas quantidades de tecido coriônico.

Influência da idade materna avançada na incidência da síndrome de Down

O erro meiótico responsável pela trissomia costuma ocorrer durante a meiose materna (95% dos casos), predominantemente na meiose I, mas pode ocorrer na meiose paterna (5% dos casos),

em geral também na meiose I (Thompson et al., 1993). Para Jorde et al. (2000), cerca de 80% destas não-disjunções maternas ocorrem durante a meiose I, e o restante durante a meiose II.

Uma base adicional para a especulação sobre o efeito da idade paterna é a acumulação possível das mutações durante repetidas replicações de células-tronco durante a espermatogênese. Outros estudos indicaram um aumento no risco de síndrome de Down entre pais com idade ≥ 55 anos (Kazaura, Lie, 2002).

A incidência de síndrome de Down tem sido muito correlacionada à idade materna (Burns, Bottino, 1991). Uma mulher nasce com todos os ovócitos formados, cerca de sete milhões. Eles permanecem bloqueados na prófase I da meiose desde antes do nascimento até a ovulação, geralmente na taxa de um por ciclo menstrual (em média, com duração de 28 dias) após a puberdade. Um determinado ovócito pode permanecer nesse estado de desenvolvimento suspenso até o período que precede a ovulação. Por outro lado, como descreveram Thompson et al. (1993), todo o processo de espermatogênese leva 64 dias.

Burns, Bottino (1991) relataram que a não-disjunção que provavelmente ocorre nos “ovócitos velhos” seja em função da destruição das fibras cromossômicas ou pela deterioração do centrômero.

Outra possível causa de maior frequência de aneuploidia em filhos de mulheres mais velhas (> 35 anos) é a incapacidade de abortar espontaneamente os zigotos anômalos (Lima, 1996).

O risco de recorrência da trissomia do 21 ou alguma outra trissomia autossômica, após o nascimento de uma criança acometida numa família, é de cerca de 1% na população geral. Para mães abaixo dos 30 anos de idade, o risco é de 1,4%, e para as mães mais velhas, é igual ao risco relacionado à idade; ou seja, há um aumento do risco para as mães jovens, mas apenas o risco inerente à idade para as mães mais velhas. Não se conhece a razão do risco aumentado para as mães jovens (Thompson et al., 1993).

Em geral, considera-se que a idade materna ideal para a reprodução está compreendida entre 18 e 35 anos. A probabilidade de ocorrência de trissomia do 21 aumenta significativamente depois que a mãe completa 35 anos (Moore, Persaud, 1994).

A associação entre o aumento da idade materna e a síndrome de Down era conhecida já em 1933, mais de 25 anos antes que fosse

determinado que a síndrome de Down era causada por trissomia do 21. A magnitude do efeito é extraordinária: entre mulheres abaixo da idade de 25 anos, aproximadamente 2% de toda gravidez clinicamente reconhecida é trissômica, mas entre mulheres acima de 40 anos este valor aproxima-se de 35%. Apesar de sua importância, sabe-se muito pouco sobre a base do efeito da idade materna (Hassold, Hunt, 2001).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sabe-se que a trissomia livre do cromossomo 21 é a aneuploidia mais comum e mais viável no ser humano, e que esta é consequência da não-disjunção cromossômica que ocorre, em sua maioria, durante o processo meiótico I.

Com os avanços nas pesquisas, os diagnósticos pré-natais como a análise do sangue materno e ultra-som, além de não serem exames invasivos, em relação ao feto, têm uma alta taxa de acerto na detecção da síndrome de Down, auxiliando na preparação da família para receber a criança portadora.

Sabe-se que as idades paterna e materna têm influência no risco da geração de uma criança portadora da síndrome de Down, e que o aconselhamento genético proporciona um atendimento diferenciado para cada caso com especificidade para cada família.

Com base na literatura analisada, a mãe é a maior contribuinte para o cromossomo 21 extra na prole (em sua maioria devido a não-disjunção cromossômica), principalmente quando a fecundação ocorre a partir dos 35 anos de idade. O pai contribui menos, cerca de 5% do cromossomo 21 extra é de origem paterna, com relação à idade, acredita-se que a maior influência ocorra quando o pai ultrapasse os 55 anos.

De acordo com a revisão da literatura pertinente, verificou-se que a idade materna avançada pode influenciar numa prole trissômica, porém ainda não estão bem esclarecidas as causas desta influência.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Borges-Osório MR, Robinson, W. M. Genética humana. 2.ed. Porto Alegre: Artmed; 2001. p.376-98.
Burns GW, Bottino PJ. Genética. 6.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1991. p.228-42.
Castelão TB, Schiavo MR, Jurberg P. Sexualidade da pessoa com síndrome de Down. Rev Saúde Pública. 2003; 37(1):32-9.
Freeman SB et al. Women with a reduced ovarian

- complement may have an increased risk for a child with Down syndrome. Am J Hum Genet. 2000;66:1680-3.
- Frias S et al. Detection of mosaicism in lymphocytes of parents of free trisomy 21 offspring. Mutation Research. 2002;520:25-37.
- Gardner EJ, Snustad DP. Genética. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1986. p.355-76.
- Griffiths AJF et al. Introdução à genética. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.521-47.
- Hassold T, Hunt P. To err (meiotically) is human: the genesis of human aneuploidy. Nature Genetics. 2001;2:280-91.
- Hassold T, Sherman S. Down syndrome: genetic recombination and the origin of the extra chromosome 21. Clin Genet. 2000;57:95-100.
- Jorde LB, Carey JC, White RL. Genética médica. 2.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.97-121, 236-56.
- Kazaura MR, Lie RT. Down's syndrome and paternal age in Noruega. Paediatric and Perinatal Epidemiology. 2002;16:314-9.
- Lima CP. Genética humana. 3.ed. São Paulo: Harba; 1996. p.113-43.
- Moore KL, Persaud TVN. Embriologia clínica. 5.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1994. p.13-36.
- Moreira LMA, El-Hani CN, Gusmão FAF. A síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético. Rev Bras Psiquiatr. 2000;22(2):96-9.
- Moreira LMA, Gusmão FAF. Aspectos genéticos e sociais da sexualidade em pessoas com síndrome de Down. Rev Bras Psiquiatria. 2002;24(2):94-9.
- Orr-Weaver T. Meiotic nondisjunction does the two-step. Nature genetics. 1996;14:374-6.
- Pasternak JJ. Genética molecular humana: mecanismos das doenças hereditárias. Barueri: Manole; 2002. p.20-40.
- Strachan T, Read AP. Genética molecular humana. 2.ed. Porto Alegre: Artmed; 2002. p.27-53.
- Thompson MW, McInnes RR, Willard HF. Genética médica. 5ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 1993. p.8-21, 138-57.
- Vogel F, Motulsky AG. Genética humana. 3.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2000. p.18-68.

Recebido em: 08.12.04

Aceito em: 20.07.05

Revista indexada no *Periodica*, índice de revistas Latino Americanas em Ciências <http://www.dgbiblio.unam.mx>
Título anterior: Arquivos da Apadec (ISSN 1414.7149)