CAPÍTULO 45

SÍNDROME DE DOWN

Doi: 10.59290/978-65-6029-186-7.45

MONTELI, Ana Clara Campoli[1]; MORETTI, Nayara Rozalem[1]; KATAYAMA, Gabrielle Emy[1]; FERREIRA, Ingridy Maria Oliveira[2]; GONÇALVES, Aline Belle Moraes[2].

Orientadora: Dra. Gabriela Reigota
Filiações: 1 - UNOESTE - Universidade do Oeste Paulista
2 - Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)
Liga: Liga de Pediatria da Faculdade de Medicina de Presidente Prudente

Palavras-Chave: Trissomia do 21; Cromossomo Extra; Mosaicismo.

INTRODUÇÃO

DEFINIÇÃO E HISTÓRICO

A Síndrome de Down (SD) é a presença do cromossomo 21 extra na constituição genética, acarretando físicas específicas e atraso no desenvolvimento. Deve-se ressaltar que não são atribuídos graus à SD (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020).

Em 1866, John Langdon Haydon Down, pediatra, descreveu o seguinte fenótipo: bochechas proeminentes fenda palpebral oblíqua e estreita, lábios grossos, língua grande e grossa, nariz pequeno, alteração vascular e deficiência intelectual. Em 1959, Jérome Lejune e Gartier & Turpin detectaram que a SD é causada pela trissomia do cromossomo 21, além de translocações do cromossomo 21 e mosaicismo com trissomia 21. Luria *et al.* em 1965 e Florez *et al.* em 2015 observaram a lesão difusa do sistema nervoso, funcionamento elétrico peculiar no desenvolvimento cognitivo da SD, rebaixamento nas habilidades de análise e síntese, além de comprometer as falas (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2013).

INCIDÊNCIA E PREVALÊNCIA*

A Síndrome de Down é a principal causa identificada de deficiência intelectual, responsável por cerca de 25% de todos os casos de desenvolvimento intelectual retardado. No Brasil, estima-se que ocorra em aproximadamente 1 a cada 700 nascimentos. Globalmente, a frequência estimada da Síndrome de Down é de 1 em cada 1.000 nascimentos (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

BASE GENÉTICA

A SD é decorrente de desbalanço genético pela cópia extra do cromossomo 21. Deste modo, há a categorização das três formas citogenéticas da condição: Trissomia livre do 21, Trissomia do mosaico 21, a Trissomia da translocação robertsoniana do 21 (AHTAR, 2024).

A cópia extra completa é dada por erros durante a gametogênese, principalmente a não disjunção cromossômica caracterizando a **Trissomia Livre,** com um cromossomo 21 suplementar em todas as células**;** por defeito após a formação do zigoto, denominado de **Mosaicismo,** com um cromossomo 21 suplementar em apenas uma linhagem celular; em contraponto, a presença de uma cópia extra parcial ocorre por **translocação Robertsoniana**, onde o braço longo do cromossomo 21 é translocado à outro cromossomo do genótipo, o que culmina em um genótipo com um par de cromossomos 21 normais e uma parte adicional normalmente adicionada ao cromossomo 14 (**Figura 45.1)** (PLAIASU, 2017).

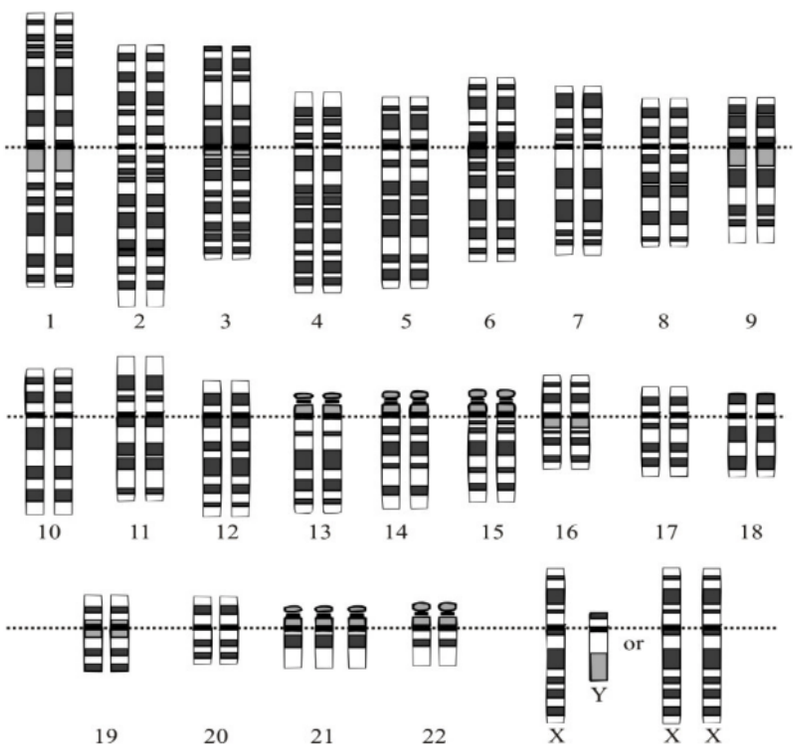
As teorias que buscam explicar a genética associada à diversidade fenotípica, são:

1. **Hipótese do desequilíbrio na dosagem gênica** onde cromossomo 21, que normalmente possui entre 200 a 300 genes 2, passam a apresentar-se em quantidades maiores, causando a superexpressão desses (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

2. **Hipótese da instabilidade amplificada do desenvolvimento**: desequilíbrio genético criado por vários genes trissómicos resulta num impacto maior na expressão e regulação também de outros genes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

3. **Hipótese da região crítica (DSCR)**: São regiões cromossômicas, que apresentam múltiplos genes responsáveis pelas características clínicas da SD (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019).

Figura 45.1 Cariótipo da Síndrome de Down em Trissomia livre ou Mosaicismo



Fonte: Instituto Nacional de Pesquisa do Genoma Humano, Projeto Genoma Humano (2024)

ACHADOS CLÍNICOS

CARACTERÍSTICAS FACIAIS TÍPICAS

A fácie mongoloide é um achado típico. Observando-se o achatamento facial, rosto arredondado e presença de eritema facial contínuo, olhos amendoados, distantes um do outro, pregas epicânticas, fendas oblíquas e manchas de Brushfield na íris, principalmente no período neonatal (BULL, 2022). O nariz é pequeno com a ponte alargada, boca entreaberta com protusão lingual, palato ogival, sinófris (união das sobrancelhas). Baixa implantação da orelha e pavilhão auricular pequeno com a presença de microtia e hélice dobrada (Bull, 2022). Nem todas as características precisam estar presentes para o diagnóstico clínico de SD. E apenas uma das características não configura o diagnóstico (**Figura 45.2**) (PLAIASU, 2017).

Figura 45.2 Representação característica da fácies mongoloide



Fonte: BICKLEY *et al.* (2022)

Características corporais típicas

Características corporais são bastante marcantes na SD, como língua grande, pele extra na região da nuca, pescoço grosso e curto, baixa estatura, hipotonia, mãos pequenas com dedos curtos, articulações anormalmente flexíveis, prega palmar transversal única e grande lacuna entre o primeiro e o segundo dedo do pé (**Figura 45.3**) (AHTAR, 2024).

Figura 45.3 A esquerda: mão com uma única dobra palmar transversal; à direita: grande espaço entre o primeiro e o segundo dedo do pé



Fonte: Disponível em repositório digital da Wikipedia Commons.

Características cognitivas e comportamentais*

Déficits motores predominantes na primeira infância e déficits cognitivos durante os anos escolares, sintomas de autismo, hiperatividade e TDA, reações lentas, dificuldades no processamento auditivo-vocal, deficiências na memória de curto e médio prazo, problemas de correlação, análise, cálculo e pensamento abstrato, limitações na discriminação perceptiva, capacidade de generalização e simbolização, questões auditivas e problemas na memória auditiva impactando o processamento sequencial de informações (COELHO, 2016). Características Clínicas (Tabela 43:1)

Tabela 45.1 Características Clínicas dos diversos sistemas associados à SD

Categoria	Quadro Clínico
Defeitos Cardíacos Congênitos	Defeito do septo atrioventricular (DSAV), defeito do septo ventricular (CIV), defeito atrial secundum, tetralogia de Fallot e persistência do canal arterial (PCA).
Anormalidades do trato Gastrointestinal	Atresia ou estenose duodenal e do intestino delgado, pâncreas anular, ânus imperfurado e doença de Hirschsprung.
Distúrbios hematológicos	Neutrofilia, trombocitopenia, policitemia, distúrbio mieloproliferativo transitório, leucemia linfoblástica aguda e leucemia mieloide crônica (LMT).
Distúrbios Endocrinológicos	Hipotireoidismo, hipertireoidismo, atraso na puberdade e baixa estatura.
Distúrbios musculo-esqueléticos	Redução da massa muscular, frouxidão ligamentar, subluxação atlantoaxial e fraturas.
Erros refrativos e anormalidades visuais	Blefarite, ceratocone, catarata, anomalias da retina, estrabismo, ambliopia, nistagmo, erros de refração, glaucoma, anomalias da íris e anomalias do nervo óptico.
Distúrbios otorrinolaringológicos (ENT)	Perda auditiva condutiva, perda auditiva neurossensorial, impactação de cerúmen, otite média aguda, perfuração do tímpano, derrame crônico do ouvido médio e tubos de equalização de pressão.

Fonte: Adaptada pelos autores a partir de AHTAR *et al.* (2024)

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico definitivo é dado pelos seguintes testes genéticos:

a) Exame presuntivo ou NIPT (teste pré-natal não invasivo): método não invasivo; refere-se a análise de marcadores bioquímicos no sangue materno, como a proteína plasmática A (PAPP-A) e a subunidade beta da gonadotrofina coriônica humana (β-HCG), além da α-fetoproteína, estriol não conjugado e inibina A. Paralelamente, são conduzidos exames de ultrassonografia para verificar malformações no trato digestivo e no desenvolvimento facial e ósseo (PÉREZ, 2014).

b) Exame de confirmação: é invasivo e indicado para genitoras acima de 35 anos, resultados positivos nos testes presuntivos acima de 1/250 ou 1/270, histórico de condições genéticas na família, ou anormalidades detectadas na ultrassonografia. Então, realiza-se a amniocentese entre as semanas 14 e 17 de gestação (PÉREZ, 2014). O líquido amniótico coletado é analisado por cariotipagem e hibridização in situ fluorescente (FISH); junto a Reação em Cadeia da Polimerase (QF-PCR), onde a presença de três alelos diferentes é determinada pelo emprego de marcadores polimórficos de DNA (PLAIASU, 2017). A biópsia das vilosidades coriônicas ocorre entre a 8ª e a 11ª semana de gestação, ou a cordocentese, ambas para estudos patológicos e genéticos. E após o nascimento, pode-se também analisar o sangue do recém-nascido para estudos citogenéticos (PÉREZ, 2014).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL (TABELA 43.2)

Tabela 45.2 Síndromes importantes no diagnóstico diferencial da SD

Síndromes	Características comuns à SD
Hipotireoidismo congênito	Atraso no desenvolvimento, hipotonia muscular
Sd. da trissomia do mosaico 21	Deficiência intelectual, características faciais semelhantes
Trissomia parcial 21 (ou duplicação 21q)	Deficiência intelectual, possíveis características faciais semelhantes
Trissomia Robertsoniana 21	Deficiência intelectual, características faciais semelhantes
Trissomia 18	Deficiência intelectual, características faciais semelhantes
Síndrome de Zellweger	Disfunção neurológica, características faciais variadas

Fonte: Adaptada pelos autores a partir de AHTAR *et al*., 2024.

TRATAMENTO

TERAPIAS COGNITIVAS, FÍSICAS E OCUPACIONAIS

A intervenção precoce (fisioterapia motora, fonoaudiologia, terapia ocupacional, psicologia) tem início tão logo a criança esteja em boas condições de saúde para auxiliar na aquisição dos marcos motores, psicológicos e socioafetivos. As técnicas fisioterapêuticas mais utilizadas são a Shantala e a hidroterapia agregado ao conhecimento familiar e continuidade do tratamento em casa (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

MANEJO DE PROBLEMAS DE SAÚDE COMUNS

O conjunto de alterações associadas à SD são: pseudoestenose do ducto lacrimal, vício de refração, perda auditiva, otite de repetição, doenças no sistema cardiovascular, hipotireoidismo e instabili-

dade das articulações em algum grau (Ministério da Saúde, 2013). O manejo é feito por meio de avaliações regulares de audição e visão, além de exames complementares do sistema cardiovascular e endócrino. Recomenda-se o uso de Palivizumabe para cardiopatas com repercussões clínicas até os 2 anos de idade (**Tabela 45.3**) (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2020).

Tabela 45.3 Cuidados específicos para pessoas com SD

Procedimento	Idade			
	Zero a 2 anos	2 a 10 anos	10 aos 19 anos	Adulto e idoso
Hemograma completo	A[1]	A	A	A
Ferritina	A1			
Hormônio Estimulante da Tireóide (TSH)	A[1]	A	A	A
Tiroxina (T4 livre)		A	A	A
Glicemia de jejum			C	A
Perfil lipídico			C	
Função renal				A
Ecocardiograma	£			C
Eletrocardiograma				C
Cariótipo	£			
Ultrassonografia abdominal	£	C	C	C
Radiografia da coluna cervical		3 anos	&[1]	&[1]
IgA total e anticorpo antiendomísio		B[1]	B[1]	B[1]
Avaliação oftalmológica	A[1]	A	B	B
Avaliação auditiva	A[1]	A	B	B
Avaliação odontológica	A	A	B	B
Avaliação ginecológica			P	P
Avaliação urológica			P	P

Legenda: Construído utilizando-se as referências discriminadas no texto desta diretriz.
A[1] = Primeiras avaliações aos seis e 12 meses, anualmente no seguimento;
A = anualmente; £ = na suspeita clínica; & = idade pré-escolar; &[1] = em qualquer momento na vigência de dor cervical, torcicolo, fraqueza de membros superiores, tontura ou alterações insterstinais e vesicais; B + bianual; B[2] = na suspeita clínica ou HLA-DQ8 e/ou HLA-HQ2 positivos; C + a cada cinco anos; P = segue orientações da população em geral.
Fonte: Adaptado pelos autores a partir de Sociedade Brasileira de Pediatria (2020).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AHTAR, F. & RIZWAN, S.A.B. Síndrome de Down. In: StatPearls Internet. Treasure Island (FL): Publicação StatPearls; 2024 janeiro.

BRASIL. Sociedade Brasileira de Pediatria. Diretrizes de atenção à pessoa com Síndrome de Down, 2020. Disponível em: https://www.sbp.com.br/fileadmin/user_upload/22400bDiretrizes_de_atencao_a_saude_de_pessoas_com_Down.pdf. Acesso em: 21 mai 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. Diretrizes de Atenção à Pessoa com Síndrome de Down. Brasília, 2013. Disponível em: https: //bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/diretrizes_atencao_pessoa_sindrome_down.pdf. Acesso em: 21 mai 2024.

BRASIL. Ministério da Saúde. "Não deixe ninguém para trás": Dia Internacional da Síndrome de Down 2019. [Brasília]: Ministério da Saúde, 2019. Disponível em: https://bvsms.saude.gov.br/nao-deixe-ninguem-para-tras-dia-internacional-da-sindrome-de-down2020/# : ~ : t e x t = E s t i m a % 2 D s e % 2 0 q u e % 2 0 n o % 2 0 Brasil,em%201%20mil%20nascidos %20vivos. Acesso em: 21 mai 2024.

BULL, M.J. *et al*. Health supervision for children and adolescents with Down syndrome. Pediatrics, v. 149, n. 5, p. e2022057010, 2022.

COELHO, C. A síndrome de Down. Revista Psicologia. PT–O Portal dos Psicólogos, 2016.

PÉREZ, D.A.C. Síndrome de Down. Revista Atualización Clínica Investiga, v. 45, pág. 2357, 2014.

PLAIASU, B. Down Syndrome - Genetics and Cardiogenetics. Maedica (Bucur). 2017;12(3):208-213.