

atualização

# A síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético

## Down syndrome and its pathogenesis: considerations about genetic determinism

Lília MA Moreira<sup>a</sup>, Charbel N El-Hani<sup>b</sup> e Fábio AF Gusmão<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Laboratório de Genética Humana e Citogenética, Instituto de Biologia, Universidade Federal da Bahia (UFBA) e <sup>b</sup> Grupo de Pesquisa em História, Filosofia e Ensino de Ciências Biológicas, Instituto de Biologia, UFBA e Faculdade de Educação da Universidade de São Paulo

**Resumo** O trabalho apresenta uma análise de fatores causais da síndrome de Down e sua patogênese. Faz também uma revisão da história natural dessa síndrome e dos efeitos da trissomia da banda cromossômica 21q22, considerada crítica para o distúrbio. Embora esse desequilíbrio cromossômico esteja necessariamente presente na síndrome de Down, a relevância do determinismo genético é questionada a partir da observação da possibilidade de desenvolvimento do potencial cognitivo em sujeitos afetados pela síndrome, após a aplicação de programas de estimulação neuromotora e psicopedagógicos.

**Descritores** Síndrome de Down. Determinismo genético. Desenvolvimento cognitivo.

**Abstract** The analysis of causal factors for Down syndrome and its pathogenesis allows, beyond the analysis itself, a review of the natural history of the syndrome and the effects of the trisomy of 21q22 chromosome band which has been considered critical for the development of the disorder. Although there is always a chromosome imbalance in Down syndrome patients, the relevance of the genetic determinism can be questioned since DS subject's cognitive potential can be better developed through the early intervention of neuro-motor and psycho-educational programs.

**Keywords** Down syndrome. Genetic determinism. Cognitive development.

*“Podemos contradizer todo determinismo genético, porque nada no ser humano está definitivamente escrito...”*

**Reuven Feuerstein**

### Introdução

A síndrome de Down é uma condição genética, reconhecida há mais de um século por John Langdon Down,<sup>1</sup> que constitui uma das causas mais freqüentes de deficiência mental (DM), compreendendo cerca de 18% do total de deficientes mentais em instituições especializadas. Langdon Down apresentou cuidadosa descrição clínica da síndrome, entretanto erroneamente estabeleceu associações com caracteres étnicos, seguindo a tendência da época. Chamou a condição inadequadamente de idiotia mongolóide. No seu trabalho ele relata:

*“A grande família Mongólica apresenta numerosos representantes e pretendo neste artigo chamar atenção para o grande número de idiotas congênitos que são Mongóis típicos. O seu aspecto é tão marcante que é difícil acreditar que são*

*filhos dos mesmos pais... O cabelo não é preto, como em um Mongol típico, mas de cor castanha, liso e escasso. A face é achatada e larga. Os olhos posicionados em linha oblíqua, com cantos internos afastados. A fenda pálpebra é muito curta. Os lábios são grossos, com fissuras transversais. A língua é grande e larga. O nariz, pequeno. A pele, ligeiramente amarelada e com elasticidade deficiente. É difícil acreditar que se trate de um europeu, mas pela freqüência com que estas características são observadas, não há dúvida de que estes aspectos étnicos resultam de degeneração. O tipo de idiotia Mongólica ocorre em mais de 10% dos casos que tenho observado. São sempre idiotas congênitos e nunca resultam de acidentes após a vida uterina. Eles são, na maioria, exemplos de degeneração originada de tuberculose nos pais”.*

Recebido em 10/9/1999. Aceito em 21/2/2000.

Fonte de financiamento inexistente.

Conflito de interesses inexistente.

Além do atraso no desenvolvimento, outros problemas de saúde podem ocorrer no portador da síndrome de Down: cardiopatia congênita (40%); hipotonia (100%); problemas de audição (50 a 70%); de visão (15 a 50%); alterações na coluna cervical (1 a 10%); distúrbios da tireóide (15%); problemas neurológicos (5 a 10%); obesidade e envelhecimento precoce.<sup>2</sup> Em termos de desenvolvimento, a síndrome de Down, embora seja de natureza subletal, pode ser considerada geneticamente letal quando se considera que 70–80% dos casos são eliminados prematuramente.<sup>3</sup>

Em relação ao prognóstico, verifica-se que a prevalência da condição tem aumentado na população geral em consequência do aumento de sua sobrevivência.<sup>4</sup> Tratamentos e terapias, em especial a estimulação precoce com fisioterapia e fonoterapia, mostram uma inequívoca contribuição para melhor desenvolvimento e desempenho social do portador da síndrome de Down.

Koremberg et al<sup>5</sup> consideram o retardo mental característica patognomônica na síndrome de Down, concordando com Benda<sup>6</sup> quando argumenta que essa denominação define uma forma específica de deficiência mental associada a certas características físicas. Registros na literatura e a experiência dos autores mostram, entretanto, casos de portadores da trissomia 21 com desenvolvimento intelectual limítrofe ou mesmo normal.<sup>7-9</sup>

Deve ser também ressaltado que as habilidades intelectuais do Down têm sido historicamente subestimadas. Estudos contemporâneos mostram que a maioria dos Down tem um desempenho na faixa de retardo mental entre leve e moderado. A melhor capacidade cognitiva tem sido atribuída ao mosaïcismo cromossômico, além de outros fatores como o conjunto genético do indivíduo e a influência de fatores epigenéticos e ambientais.

### Efeitos da dosagem gênica

O cromossomo 21, o menor dos autossomos humanos, contém cerca de 255 genes, de acordo com dados recentes do Projeto Genoma Humano. A trissomia da banda cromossômica 21q22, referente a 1/3 desse cromossomo, tem sido relacionada às características da síndrome. O referido segmento cromossômico apresenta, nos indivíduos afetados, as bandas características da eucromatina correspondente a genes estruturais e seus produtos em dose tripla.<sup>10</sup>

A elaboração do mapa fenotípico, associando características específicas com sub-regiões do cromossomo 21, mostra que, entre os produtos gênicos conhecidos, só a APP (proteína precursora amilóide) foi decisivamente relacionada à síndrome de Down. O gene correspondente foi mapeado na banda cromossômica 21q21.5 e vários fragmentos da sua molécula foram associados com a inibição da serina protease, adesão celular, neurotoxicidade e crescimento celular. A sua função se manifesta no desenvolvimento do sistema nervoso central, onde é sintetizada tanto em neurônios quanto em células gliares (astrócitos).

Dos genes mapeados no segmento cromossômico crítico, apenas 22 foram clonados e poucos demonstram relação com a síndrome de Down. Dentre esses, destacam-se o gene CBS (cistationina betassintetase), relacionado à homocistinúria; o gene

CD18, associado à síndrome autossômica recessiva de baixa resistência a infecções bacterianas; e o gene AML 1, envolvido no subtipo M2 da leucemia mielóide aguda, associado à translocação cromossômica 8;21.<sup>5,11</sup> Também no cromossomo 21 encontram-se os genes que comandam a formação de enzimas que podem estar ligadas a alterações neurológicas, como a superóxido dismutase (SOD-1). Esse gene está situado na região proximal da banda 21q22 e se expressa em neurônios ou neuroglias do sistema nervoso central, onde é controlado de acordo com o desenvolvimento. O conhecimento desses genes tem sido facilitado pela análise de indivíduos raros que apresentam trissomia 21 parcial, com ou sem o fenótipo característico da síndrome. Patil et al<sup>12</sup> observam que qualquer gene em 21q que influencie o desenvolvimento neuronal pode atuar na etiologia do retardo mental, uma vez que o não-balanceamento gênico pode levar a um funcionamento sub-ótimo.

Os modelos animais têm sido também utilizados para investigar o efeito da trissomia 21. Estudos com ratos MMU-16, trissômicos para o cromossomo 16, que é homólogo do 21 humano, mostram manifestações de características frequentes na síndrome de Down, incluindo alterações neurológicas com atrofia dos neurônios.<sup>13</sup> Além disso, ratos Ts65Dn, com trissomia correspondente à região cromossômica crítica para síndrome de Down, 21q21–22.3., evidenciam déficit em atividades de aprendizado complexas, que requerem integração de informações visuais e espaciais.<sup>14</sup> Modelos transgênicos, produzidos em laboratório para investigar as consequências do aumento da expressão do gene *Ets2*, também localizado no cromossomo 21 humano, apresentam anomalias cervicais, víscero e neurocranianas, semelhantes a alterações presentes na trissomia 16 em ratos e trissomia 21 em humanos.<sup>15</sup>

Apesar dos estudos referidos demonstrarem que alguns loci, quando em triplicata, mostram efeito do distúrbio da dosagem gênica, as suas consequências fenotípicas ainda não foram bem esclarecidas. Padrões alterados em diferentes processos morfogênicos e funcionais podem ser consequência primária ou secundária da presença extra de genes. Shapiro<sup>10</sup> considera a síndrome de Down um modelo de disrupção da homeostasia gênica e afirma que esse distúrbio afeta não apenas os produtos do cromossomo trissômico, mas também os de outros cromossomos. Epstein<sup>16</sup> observa também que as contribuições ao fenótipo provêm de todo o conjunto do genoma não balanceado e que há considerável diferença entre os indivíduos afetados pela síndrome. O autor afirma ainda que fatores estocásticos (por exemplo, o tempo e local em que as células se dividem e a direção de sua migração) introduzem elementos de casualidade no desenvolvimento, em interação com fatores ambientais. Esse ponto de vista é também apoiado por Kurnit et al<sup>17</sup> que defendem fortemente o papel de fatores estocásticos na ocorrência de cardiopatia em embriões com trissomia 21 e sugerem que tais fatores podem atuar em diferentes processos morfogênicos.

Essas observações indicam que, não obstante a síndrome de Down ser claramente uma condição genética, uma explicação gene-cêntrica não dá conta de todos os seus aspectos. As contribuições ao fenótipo dependem de processos

morfogenéticos e, em sentido mais lato, do desenvolvimento como um todo, que sofrem, por sua vez, a influência de fatores epigenéticos (uma crítica às explicações gene-cêntricas do desenvolvimento nesses termos é encontrada em Smith;<sup>18</sup> El-Hani<sup>19,20</sup>). Interações celulares, causas ambientais e fatores estocásticos ('ruídos do desenvolvimento'; Levins & Lewontin<sup>21</sup>) parecem ser relevantes para a explicação da origem dos traços fenotípicos que compõem a síndrome de Down.

### Perspectivas da neurobiologia

Lejeune<sup>22</sup> argumenta que a base química da deficiência mental na síndrome de Down pode estar na disrupção de um sistema organizado para o equilíbrio da função mental que requer: a) Monocarbonetos para a síntese de mediadores químicos, inativação e metilação; b) Purinas e pirimidinas para a manutenção do DNA e RNA; e c) Tubulina e Biopterina para a hidroxilação aromática dos mediadores dessa organização. Esse sistema apresenta plasticidade na interação com o meio ambiente, o que pode levar a processos de superação e adaptação.

Em vista dessa plasticidade, o Comitê da Organização Mundial da Saúde<sup>23,24</sup> enfatiza a importância dos procedimentos de intervenção precoce no desenvolvimento da criança com síndrome de Down e outras deficiências. Ludlow e Allen<sup>25</sup> e Coriat et al<sup>26</sup> estudaram o efeito da estimulação psicomotora sobre o QI de crianças com síndrome de Down, comparadas a grupos controle com a mesma síndrome e evolução espontânea. As duas investigações foram semelhantes em metodologia e os resultados mostram diferenças significativas entre os dois grupos estudados, favorecendo o desenvolvimento das crianças estimuladas. Ludlow e Allen verificaram QI médio de 82,7 no grupo estimulado e 66,4 nos controles. Além disso, as crianças estimuladas foram mais facilmente integradas na pré-escola e o acompanhamento

escolar nos cinco anos posteriores mostra que uma proporção considerável continuou os estudos em escolas regulares (40% em relação a 29% no grupo controle), não obstante a resistência dos professores em aceitar crianças Down em suas classes.

Mantoan<sup>27</sup> observa que a psicopedagogia tem avançado no sentido de estimular na pessoa com deficiência mental o desenvolvimento da consciência metacognitiva, isto é, o conhecimento pela pessoa do funcionamento de seu pensamento e a utilização desse conhecimento para controlar seus processos mentais. Esse direcionamento abre novos caminhos para o sujeito com deficiência mental, tendo em vista as implicações do déficit da consciência metacognitiva na adaptação e na autonomia.

Feuerstein<sup>28,29</sup> interpreta o desenvolvimento cognitivo como decorrente da interação da criança com o ambiente e da experiência de aprendizagem mediada, proporcionada por pessoa próxima, que leva a criança a processar conhecimentos significativos para o seu crescimento intelectual. Essa interpretação se aproxima da abordagem da inteligência de Vygotsky,<sup>30</sup> que estabelece que o ambiente sociocultural intermedia a aprendizagem da criança. A intervenção psicopedagógica pelo Programa de Enriquecimento Instrumental (PEI) de Feuerstein favorece o desenvolvimento de mudanças cognitivas estruturais e correção de funções.

Os estudos referidos nessa seção permitem elaborar a hipótese de que, por meio da experiência ativa obtida por estimulação, pode ser construído um novo padrão de comportamento em pessoas com síndrome de Down, levando a modificações funcionais. Na exata medida em que evidencia a plasticidade fenotípica dos afetados, o sucesso das intervenções psicomotoras e pedagógicas na síndrome de Down mostra como não se pode afirmar que o conjunto fenotípico dessa síndrome seja *determinado geneticamente*, a despeito de não haver qualquer dúvida quanto ao papel crítico da trissomia da banda cromossômica 21q22 em sua história natural.

### Referências

1. Down JL. Observations on the ethnic classification of idiots. London Hospital Clinical Lectures and Reports 1886;3:259-62.
2. Cooley WC, Graham JM. Down syndrome: An update and review for the primary pediatrician. Clin Pediatr 1991;30:233-53.
3. Opitz JM, Gilbert-Barness EF. Reflections on the pathogenesis of Down syndrome. Am J Med Genet 1990;7(Suppl):38-51.
4. Baird PA, Sadovick AD. Life tables for Down syndrome. Hum Genet 1989;82:291-2.
5. Korenberg JR, Chen XN, Schipper R, Sun Z, Gonsky R, Gerwehr S, et al. Down syndrome phenotypes: The consequences of chromosomal imbalances. Proc Natl Acad Sci USA 1994;91:4997-5001.
6. Benda CE. The Child with Mongolism (Congenital Acromicria). New York: Grune; 1960.
7. Kohn G, Tayse K, Atkns TE, Mellmon WJ. Mosaic mongolism. Clinical correlations. J Pediatr 1970;73:874-5.
8. Fishler K, Koch R. Mental development in Down syndrome mosaicism. Am J Ment Def Research 1991;96:345-51.
9. Moreira LMA, San Juan A, Pereira PS, Souza CS. A case of mosaic trisomy 21 with Down's syndrome signs and normal intellectual development. J Intellect Dis Res 2000;44(1):91-6.
10. Shapiro BL. Down syndrome: a disruption of homeostasis. Am J Med Genet 1983;14:241-69.
11. Peterson A, Patil N, Robbins C, Wang L, Cox DR, Myers RM. A transcript map of the Down syndrome critical region on chromosome 21. Hum Mol Genet 1994;3:1735-42.
12. Patil N, Cox DR, Bhat, Fahan MM, Myers RM, Peterson AS. A potassium channel mutation in weaver mice implicates membrane excitability in granulecell differentiation. Nat Genet 1995;11:126-9.
13. Epstein CJ. The consequences of chromosome imbalance: principles, mechanisms and models. Cambridge: Cambridge University Press; 1986.
14. Reeves RH, Irving G, Moran TH, Wohn A, Kitt C, Sisodia SS, et al. A mouse model for Down syndrome exhibits learning and behaviour deficits. Nat Genet 1995;11:177-83.
15. Sumarsono SM, Wilson TJ, Tymms MJ, Venter DJ, Corrick M, Kola R, et al. Down's syndrome-like skeletal abnormalities in Ets transgenic mice. Nature 1996;379:534-7.
16. Epstein CJ. The morphogenesis of Down Syndrome. New York: Wiley Liss; 1994.
17. Kurnit DM, Layton WM, Mattysse S. Genetics, chance and morphogenesis. Am J Hum Genet 1987;41:979-65.
18. Smith KC. The emperor's new genes: the role of the genome in development and evolution [These]. Durham: Duke University; 1994.
19. El-Hani CN. O Insustentável peso dos genes: a persistência do determinismo genético na mídia e na literatura científica [Dissertação]. Salvador (BA): FACED-UFBA; 1995.

20. El-Hani CN. Explicações causais do desenvolvimento: são os genes suficientes? *Cad Hist Fil Ci Campinas* 1997;7(1):123-68.
21. Levins R, Lewontin R. *The dialectical biologist*. Cambridge: Harvard University Press; 1985.
22. Lejeune J. Pathogenesis of mental deficiency in Trisomy 21. *Am J Med Genet* 1990 ;7(Suppl):20-30.
23. World Health Organization. *The mentally subnormal child*. Geneva: WHO; 1954. [Technical Report Series; 75]
24. World Health Organization. *Organization of services of the mentally retarded*. Geneva: WHO; 1968. [Technical Report Series; 392]
25. Ludlow JR, Allen LM. The effect of early intervention and pre-school stimulus on the development of the Down's syndrome child. *J Ment Defic Res* 1979;23:29-44.
26. Coriat LF, Theslenco L, Wakman J. The effects of psycho-motor stimulation on the IQ of young children with trisomy 21. *Proc Inst Cong Int Assoc Sci Study Ment Defic* 1968;377.
27. Mantoan MTE. *A interpretação de pessoas com deficiência: contribuições para uma reflexão sobre o tema*. São Paulo: Memmon; 1997.
28. Feuerstein R. *The dynamic assessment of retarded performers: the learning potential assessment device, theory, instruments and techniques*. Baltimore: University Park Press; 1979.
29. Feuerstein R. *Instrumental enrichment: an intervention program for cognitive modificability*. Baltimore: University Park Press; 1980.
30. Vygotsky LS. *A formação social da mente: o desenvolvimento dos processos psicológicos superiores*. São Paulo: Martins Fontes; 1991.

---

**Correspondência**

Lilia Maria de Azevedo Moreira  
Rua da Paz, 32 apto 201 Bairro Graça  
CEP 40150-140 Salvador, Bahia, Brasil  
E-mail: lazevedo@ufba.br

---