

SÍNDROME DE DOWN E SUA CORRELAÇÃO COM A IDADE MATERNA AVANÇADA: UMA REVISÃO DE LITERATURA.

ZANFOLIM, M.P.^{1*}; MAGALHÃES-PAULA, L.S.¹; GALETI-PEREIRA, M.E.¹; PINTO-FOCHI, M.E.^{1,2}

¹Faculdade de Medicina, União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO, SJRP, SP, Brasil

²Centro de Pesquisa Avançada em Medicina - CEPAM, União das Faculdades dos Grandes Lagos - UNILAGO, SJRP, SP, Brasil

*e-mail: mari.pereira01@icloud.com

Palavras-chave: Síndrome Down, trissomia do 21, idade materna avançada.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down (SD) é uma aneuploidia autossômica resultante da trissomia total ou parcial do cromossomo 21, constituindo a anomalia cromossômica mais prevalente na espécie humana¹. A etiologia está geralmente associada a um erro de não disjunção cromossômica durante a gametogênese, que pode ocorrer tanto na meiose I, pela falha na separação dos cromossomos homólogos, quanto na meiose II, pela não separação das cromátides-irmãs. Esse fenômeno leva à formação de gametas com um cromossomo 21 adicional. Em menor proporção, a trissomia pode originar-se de mosaicismos pós-zigóticos ou de translocações Robertsonianas envolvendo o cromossomo 21, implicando diferentes repercussões clínicas e genéticas¹.

A SD causa um desequilíbrio no caráter funcional, estrutural e cognitivo do portador, tendo como características: rosto arredondado e achatado (especialmente na região do nariz); olhos amendoados; pregas palpebrais oblíquas para cima, epicanto (prega cutânea extra no canto interno dos olhos); tônus muscular reduzido (hipotonia), podendo causar flacidez nos músculos e articulações; pescoço e dedos curtos e mãos pequenas; prega palmar única, uma linha única que atravessa a palma da mão; língua levemente protuberante, devido ao formato da boca e do tônus muscular reduzido; déficit intelectual leve a moderado, com variações individuais; atraso na fala e na linguagem, podendo precisar de apoio fonoaudiológico; maior dificuldade de aprendizado, mas com grande potencial de desenvolvimento quando estimulados; personalidade geralmente afetuosa, amigável e sociável; habilidades sociais bem desenvolvidas, com boa capacidade de interação¹. Além das características citadas, os pacientes podem apresentar condições de saúde associadas a SD, como: cardiopatias congênitas, ocorrendo em cerca de 50% dos casos; maior propensão a infecções, devido ao sistema imunológico enfraquecido; alterações visuais e auditivas, como estrabismo e catarata precoce; alterações endócrinas, como hipotireoidismo, afetando o crescimento e o metabolismo; alto risco de obesidade e diabetes; maior incidência de Alzheimer precoce.

O diagnóstico da SD pode ser realizado no pré-natal e no pós-natal. No pré-natal são feitos exames de rastreamento, por meio da ultrassonografia morfológica (translucência nuchal) que é realizada no 1º e 2º trimestre gestacional e por exames de sangue materno (Teste de Triagem Bioquímica). Quando alterados, torna-se necessário realizar os exames confirmatórios: Biópsia de Vilo Corial (10ª a 14ª semana), Amniocentese (a partir da 15ª semana) e Teste NIPT (Teste Pré-Natal Não Invasivo). Após o nascimento, o diagnóstico é feito com base nas características físicas (avaliação clínica) do bebê e é confirmado através da realização do cariótipo.

Diversos estudos apontam que 95% das ocorrências de SD são de origem materna. Mulheres com 35 anos ou mais apresentam um risco significativamente maior de conceber um filho com SD em comparação a mulheres mais jovens, devido à idade reprodutiva^{1,2}. Essa relação pode ser explicada por fatores biológicos, como o envelhecimento dos ovócitos, a diminuição da eficiência dos mecanismos de reparo celular e a maior propensão a não disjunções cromossômicas. Além disso, a tendência mundial de postergar a maternidade torna essa associação um tema de grande relevância para a saúde pública, reforçando a importância do aconselhamento genético e do acompanhamento pré-natal adequado^{1,2}.

OBJETIVOS

Este estudo teve como objetivo analisar estudos que avaliam a relação da idade materna avançada com a incidência da SD.

METODOLOGIA

A revisão de literatura foi executada por meio de busca eletrônica nas bases de dados SciELO e PubMed. As palavras-chaves utilizadas foram “Síndrome de Down”; “Down Syndrome”; “trisomia do 21”; “trisomy 21”; “idade materna avançada”; “advanced maternal age”.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os estudos analisados neste trabalho evidenciam que a idade materna avançada constitui um dos principais fatores de risco associados à ocorrência da Síndrome de Down. Para explicar essa condição foi proposto o modelo de “dois eventos” (two-hit), o qual considera que a não disjunção resulta da interação de dois processos distintos: um independente da idade e outro dependente da idade².

Estudos propõem que o primeiro evento, independente da idade materna, esteja associado a configurações cromossômicas predisponentes, como padrões atípicos de quiasmas no cromossomo 21 durante a meiose I². Entre esses padrões, destacam-se a ausência de recombinação na região proximal ou a ocorrência de recombinação telomérica, ambos relacionados a maior instabilidade e risco de segregação incorreta. Paralelamente, polimorfismos em genes envolvidos no metabolismo do folato, como MTHFR e MTRR, têm sido correlacionados a alterações na metilação pericentromérica e à instabilidade cromossômica, aumentando a probabilidade de não disjunção independentemente da idade materna^{2,3}. Evidências intergeracionais também sugerem que a idade avançada da avó materna, no momento da gestação da mãe, pode conferir maior suscetibilidade a erros meióticos nas gerações subsequentes, inclusive em concepções de mulheres jovens⁴.

O segundo evento, dependente da idade materna, refere-se a falhas no processamento de um bivalente fragilizado durante a meiose I, resultando em estimativas de risco de aproximadamente 1:350 aos 35 anos e 1:150 aos 39 anos². Nessa etapa, mesmo pequenas alterações estruturais no cromossomo ou na sua interação com o fuso meiótico podem predispor a erros de segregação. Sob essa perspectiva, a não disjunção pode ocorrer em qualquer faixa etária, mas sua incidência se intensifica com o envelhecimento ovariano². Esse aumento é explicado por múltiplos processos fisiológicos relacionados ao envelhecimento reprodutivo, entre os quais se destacam: a perda progressiva da coesão cromatídica mediada por proteínas como SMC1 β , fundamentais para a integridade da separação cromossômica na meiose I; a redução da capacidade de reparo de quebras de dupla fita no DNA, associada à diminuição da expressão de genes como BRCA1, MRE11, RAD51 e ATM; e alterações na função mitocondrial dos ovócitos, incluindo menor número de cópias de DNA mitocondrial, acúmulo de mutações e aumento do estresse oxidativo, que comprometem a competência meiótica^{4,5}. Adicionalmente, evidências indicam que a eficiência do checkpoint do fuso mitótico declina com a idade, permitindo a progressão de células com aneuploidias⁵, enquanto a seletividade uterina frente a embriões com alterações cromossômicas pode ser reduzida, favorecendo sua implantação e desenvolvimento⁴. Assim, a interação entre vulnerabilidade estrutural prévia e deterioração progressiva dos mecanismos celulares reprodutivos fornece uma explicação consistente para a elevação significativa do risco da SD em gestações de mulheres em idade materna avançada.

CONCLUSÃO

Diante das evidências analisadas, conclui-se que a idade materna avançada configura-se como um dos determinantes epidemiológicos mais relevantes para a ocorrência da SD, sendo fortemente associada a falhas na formação de quiasmas, ao pareamento inadequado dos cromossomos homólogos durante a meiose e à diminuição da eficiência dos mecanismos de seleção dos ovócitos. Embora mulheres com idade entre 40 e 44 anos representem cerca de 2% do total de nascimentos, estima-se que, nesse grupo, aproximadamente 40% dos recém-nascidos apresentem SD.

REFERÊNCIAS

1. GRIFFITHS, A. J. F. et al. Introdução à Genética. 7.ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2002. p.521-47. 794p
2. GUSMÃO FAF, et al. Idade materna e síndrome de Down no Nordeste do Brasil. Cad. Saúde Pública, Rio de Janeiro, 2003;19(4):973-978
3. WANG, S. S.; QIAO, F. Y.; FENG, L.; LV, J. J. Polymorphisms in genes involved in folate metabolism as maternal risk factors for Down syndrome in China. Journal of Zhejiang University Science B, v. 9, n. 2, p. 93–99, 2008.
4. HASSOLD, T. & SHERMAN, S., 2000. Down syndrome: Genetic recombination and the origin of the extra chromosome 21. Clinical Genetics, 57:95-100.
5. CHIANG, T.; DUNCAN, F. E.; SCHINDLER, K.; SCHULTZ, R. M.; LAMPSON, M. A. Evidence that weakened centromere cohesion is a leading cause of age-related aneuploidy in oocytes. Current Biology, v. 20, n. 17, p. 1522–1528.