

# Síndrome de Down: características clínicas, perfil epidemiológico e citogenético em recém-nascidos no Hospital de Clínicas de Porto Alegre

GUILHERME BENDER LIMA\*  
 MARCELO EDUARDO ZANELLA CAPRA\*  
 BÁRBARA CANABARRO FRANTZ\*  
 JÚLIO CESAR LOGUERCIO LEITE\*\*  
 ROBERTO GIUGLIANI\*\*\*

340  
 194  
 5/11/98

LILACS E SABI  
 ID: 340  
 MFN: 194  
 DATA 5/11/98

## SINOPSE

Este trabalho tem como objetivo descrever as características dos recém-nascidos com síndrome de Down no HCPA entre junho de 1988 e março de 1995 com relação à frequência de achados fenotípicos, perfil citogenético e fatores de risco, usando controles contemporâneos. A incidência de Síndrome de Down no HCPA foi de 2,21 por 1.000 nascimentos. As características mais frequentes foram: fendas palpebrais oblíquas, hipotonia muscular, perfil facial achatado, epicanto, clinodactilia e prega simiesca. Os casos foram significativamente diferentes dos controles com relação a peso ao nascer, idade da mãe e do pai e apresentação ao parto. Dos 39 casos que realizaram cariotipagem, 33 eram trissomias livres, 4 translocações e 2 mosaicos. Os dados da casuística do HCPA são condizentes com a literatura em relação ao perfil citogenético, características fenotípicas e fatores associados. O conhecimento das características semiológicas mais frequentes na população local é importante para realizar um rastreamento adequado.

**UNITERMOS:** Síndrome de Down, Trissomia 21, Aconselhamento genético, Anomalia cromossômica.

## ABSTRACT

*The aim of this study was to describe the profile of Down Syndrome children born in the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.*

\* Doutorandos da Faculdade de Medicina da UFRGS.  
 \*\* Médico da Unidade de Genética Médica do HCPA e Coordenador do ECLAMC-HCPA.  
 \*\*\* Professor do Departamento de Genética da UFRGS e chefe da Unidade de Genética Médica do HCPA.

Endereço para correspondência:  
 Guilherme Bender Lima  
 Praça Julio de A. Bozano, 67/11 - 90040-240, Porto Alegre, RS.  
 Fone: 330-9485

*gre between June/88 and March/95, regarding to the frequency of clinical traits, cytogenetic and risk factors, using contemporary controls. The incidence of Down syndrome in the Hospital was 2,21 per 1,000 births. The most frequent traits were palpebral fissures slant down to the midline, muscular hypotonia, flat facial profile, epicanthal folds, clinodactyly and single palmar crease. The cases were statistically different from controls regarding to body weight at birth, maternal and paternal age, and presentation at parturition. Cytogenetic analysis was performed in 39 cases, 33 of which were 21 trisomy, 4 were translocation and 2 were mosaicism. The data from HCPA match the literature in respect to cytogenetics, physical traits and associated factors. The knowledge of most frequent traits in the local population is important to accomplish an adequate screening of the disease.*

**KEY WORDS:** Down Syndrome, 21 trisomy, Genetic counseling, Chromosome abnormality.

## INTRODUÇÃO

A Síndrome de Down é o distúrbio cromossômico mais prevalente na espécie humana, ocorrendo cerca de um caso em 700 nascimentos, tendo sido descrita pela primeira vez por Langdon Down em 1866, constituindo a anomalia cromossômica mais bem conhecida (1,2,3,4). O primeiro estudo sistemático que caracterizou os achados clínicos da síndrome foi realizado por Penrose em 1933 (5). Em 1959, foi descoberto que as crianças com síndrome de Down tinham 47 cromossomos, sendo o membro extra um acrocêntrico pequeno, que desde então tem sido designado como cromossomo 21 (2,3).

A síndrome acomete ambos os sexos, numa proporção de 3 homens para 2 mulheres (2,4). A maioria dos casos é determinada por trissomia livre do cromossomo 21, sendo que cerca de 3% dos casos ocorrem por translocação e 2% são mosaicos (3,6). Apresenta, em ge-

ral, um baixo índice de recorrência familiar, o qual aumenta de acordo com o avanço da idade materna. O menor risco é verificado entre as idades de 19 e 24 anos, aumentando significativamente após os 35 anos. Nessa idade, o risco relativo é de 6,2, chegando a 53,2 em mulheres acima de 45 anos. Mulheres muito jovens também estão sob maior risco, com um risco relativo de 1,9 para mulheres abaixo de 14 anos (7).

O diagnóstico da Síndrome de Down pode, em geral, ser realizado no período perinatal por suas características fenotípicas, sendo a cariotipagem importante devido ao aconselhamento genético (3,5). É importante o conhecimento das características fenotípicas mais frequentes, de modo a permitir que seja realizada a triagem durante o exame físico de rotina em recém-nascidos, tornando o rastreamento factível em qualquer nível de atendimento e possibilitando o encaminhamento precoce para um serviço especializado. Procuramos, com o presente estudo, fornecer dados locais sobre as características fenotípicas mais frequentes, fatores de risco mais importantes e perfil citogenético de pacientes com síndrome de Down.

## MATERIAL E MÉTODOS

O estudo foi realizado a partir de dados coletados pelo Programa de Monitorização de Malformações Congênitas do HCPA, o qual é vinculado ao ECLAMC (Estudo Colaborativo Latino-Americano de Malformações Congênitas), e seguiu um delineamento de caso-controle com controles contemporâneos (8). Foi realizado rastreamento em todos os nascidos com peso acima de 500 gramas no HCPA no período entre junho de 1988 e março de 1995, sendo identificados 50 casos de síndrome de Down. Para cada caso identificado, seguiu-se uma rotina padrão que consistiu de realização de entrevista com a mãe, realização e registro do exame físico do recém-nascido e revisão do prontuário. Para cada caso, selecionou-se um controle, que era o próximo recém-nascido normal do mesmo sexo.

As informações foram coletadas por monitores do ECLAMC, os quais receberam treinamento específico. Os dados referentes ao número de nascimentos no HCPA no período estudado foram obtidos junto ao Grupo de Sistemas (GSIS) do hospital.

Com relação às principais medidas de desfecho, foram coletados dados de duas formas:

- Dados referentes apenas aos casos: cariótipo, sexo, nascido vivo ou morto e características semiológicas apresentadas ao exame físico.

- Dados referentes a casos e controles: idade da mãe e do pai, peso ao nascer, apresentação ao parto, paridade.

Foram realizadas duas análises: na primeira, descrevemos o perfil epidemiológico dos casos, com relação a frequência de características clínicas, cariótipo e sexo. A segunda foi uma análise comparativa entre casos e controles com relação às características acima citadas.

Os testes estatísticos usados foram o teste "t" de Student para variáveis contínuas e teste de qui-quadrado, com correção de Yates, para variáveis categóricas, considerando-se como significativo  $p < 0,05$  (9).

## RESULTADOS

Os dados apresentados referem-se ao período compreendido entre junho de 1988 e março de 1995. Durante esse período foram registrados no HCPA 23.611 nascimentos, representando uma incidência de 2,12 por 1.000 nascimentos (2,15 se forem computados apenas os nascidos vivos). A razão M:F encontrada foi de 1,77, semelhante à relatada pela maioria dos autores, que é cerca de 1,5 (2,3,5).

Dos 50 casos, 43 tinham exames físicos considerados apropriados para análise. Dos 7 pacientes excluídos da análise das características clínicas, 3 tinham menos de 3 características descritas ao exame, 2 eram fetos mortos que foram encaminhados ao serviço de patologia antes que o monitor do estudo pudesse fazer a descrição e 2 permaneceram na UTI neonatal por 2 e 4 dias, respectivamente, evoluindo a óbito após esse período, não sendo possível realizar exame adequado. Os achados semiológicos, em ordem decrescente de frequência, encontram-se na tabela 1.

Foram realizadas comparações entre casos e controles com relação às seguintes variáveis: idade da mãe, idade do pai, peso ao nascer, paridade e apresentação ao parto. Os resultados encontram-se na tabela 2. A idade da mãe foi significativamente maior nos casos (média de 31 anos e 8 meses,  $p=0,00015$ , mediana de 32 anos e 6 meses) que nos controles (média de 26 anos, mediana de 25 anos e 6 meses). A idade do pai foi significativamente maior nos casos (média de 36 anos e 3 meses,  $p=0,027$ , mediana de 34 anos) em relação aos controles (média de 31 anos e

**TABELA 1 - Características semiológicas mais frequentes**

Característica	Número	Frequência (%)
Fendas palpebrais oblíquas	34	79
Hipotonia muscular	32	74,4
Perfil facial achatado	30	69,7
Epicanto uni ou bilateral	30	69,7
Clinodactilia	29	67,4
Prega simiesca uni ou bilateral	28	65,1
Orelhas displásicas	27	62,8
Diástase de retos abdominais	25	58,1
Distância aumentada entre hálux e segundo dedo	24	55,8
Pescoço curto com pele cervical redundante	21	48,8
Língua protrusa	21	48,8
Raiz nasal baixa	20	46,5
Braquicefalia	20	46,5
Ponte nasal baixa	15	39,4
Cabelos finos, lisos e esparsos	14	32,5
Baixa implantação das orelhas	10	23,2

TABELA 2 – Comparação de características entre casos e controles

Característica	Casos (n=50)	Controles (n=50)
Idade da mãe		
Média(DP)	31 a 8m ( $\pm 7$ a 1 m)***	26 a ( $\pm 5$ a 1 m)
Mediana	32 a 6 m	25 a 6 m
Idade do pai		
Média (DP)	36 a 3 m ( $\pm 14$ a 3 m)**	31 a 2 m ( $\pm 7$ a 10 m)
Mediana	34 a	29 a
Peso ao nascer (g)		
Média (DP)	2675 ( $\pm 769$ )***	3057 ( $\pm 625$ )
Mediana	2725	3160
Apresentação (nº de ocorrências)		
Cefálica	37**	49
Podálica	7	1
Pélvica	5	0
Paridade		
Primeira gestação	12*	17
Primeira ou segunda gestação	23**	33
Terceira gestação ou subsequente	27	17

\* = não significativo

\*\* =  $p < 0,05$ \*\*\* =  $P < 0,01$ 

2 meses, mediana de 29 anos). Foram realizadas curvas de regressão linear entre idade materna e paterna para os grupos de casos e controles separadamente, demonstrando que tais variáveis encontram-se em proporção direta. Ou seja, crianças com mães mais velhas tendem a ter pais mais velhos, tanto entre os casos como entre os controles. Os dados encontram-se nas figuras 1 e 2. Para avaliar a relação entre idades materna e paterna, foram também calculados o coeficiente de correlação de Pearson, com intervalo de confiança de 95%, e o coeficiente de determinação. Para os casos, encontrou-se um coeficiente de correlação de 0,69 (IC:  $0,5 < r < 0,81$ ) e um coeficiente de determinação de 0,47. Para os controles, o coeficiente de correlação foi de 0,66 (IC:  $0,53 < r < 0,73$ ) e o coeficiente de determinação foi de 0,44. O peso ao nascimento foi significativamente menor nos casos (média de 2,675 Kg,  $p=0,0076$ , mediana de 2,725 Kg) que nos controles (média de 3,057 Kg, mediana de 3,160 Kg). Com relação ao parto, os casos apresentaram frequência significativamente maior de apresentação diferente da cefálica em relação aos controles ( $p=0,0044$ ). Entre os casos, 12 eram filhos de primíparas, 11 eram segunda gestação e 27 eram terceira gestação ou subsequente. Entre os controles, 17 eram filhos de primíparas, 16 eram segunda gestação e 17 eram terceira gestação ou subsequentes. Quando comparadas primíparas e múltiparas em casos e controles, o resultado foi não significativo ( $p=0,378$ ). Porém, quando comparamos filhos de primeira e segunda gestação contra os de terceira e subsequente em casos e controles, o resultado foi significativo, ou seja, os controles foram mais freqüentemente filhos de primeira e segunda gestação que os casos, os quais ocorreram mais freqüentemente após a terceira gestação ( $p=0,045$ ).

Foi realizada cariotipagem em 39 dos 50 casos. Destes, 33 eram trissomias livres, 4 translocações e 2 mosai-

cos. Dos casos que não realizaram o exame, 2 eram fetos mortos e 2 tiveram morte neonatal. Sete casos não realizaram cariótipo devido a perda de seguimento, uma vez que, no HCPA, tal exame é freqüentemente realizado após a alta hospitalar, e nível de ambulatório. A descrição dos cariótipos encontra-se na tabela 3.

Foram encontrados na amostra 2 mosaicos, cujas características clínicas encontram-se na tabela 4. Caso 1: masculino, 1.620 gramas, apresentação cefálica, segundo filho, idade da mãe 33 anos, idade do pai 31 anos. Apresentou 10 das 16 características mais freqüentes. Das 30 mitoses analisadas, 60% eram células afetadas. Caso 2: feminino, 2.970 gramas, apresentação cefálica, segundo filho, idade materna 42 e paterna 43 anos. Apresentou 14 das 16 características mais freqüentes, tendo sido analisadas 30 mitoses com 90% das células acometidas. Quando excluimos os mosaicos da amostra, encontramos que, em média, os casos apresentavam 7 das 16 características mais freqüentes. Sendo assim, os casos com mosaicismo apresentaram maior número de características clínicas que o restante da amostra, em relação às mais freqüentes. Foi observado que o caso com maior número de células acometidas apresentou também um maior número de características clínicas.

Na amostra ocorreram 4 translocações, cujos cariótipos encontram-se na tabela 3. Destes, dois apresentavam a translocação 21:21. Os pais destes pacientes não realizaram cariótipo, mas caso um dos pais apresentasse a translocação balanceada, o risco de recorrência seria de 100%. Dois pacientes apresentaram translocação 14:21. Foi realizada cariotipagem dos pais em um destes casos, sendo a mãe portadora desta translocação. Para estes pais, o risco teórico de recorrência é de 15%, e o risco de nascer um filho a termo afetado é de cerca de 12%.

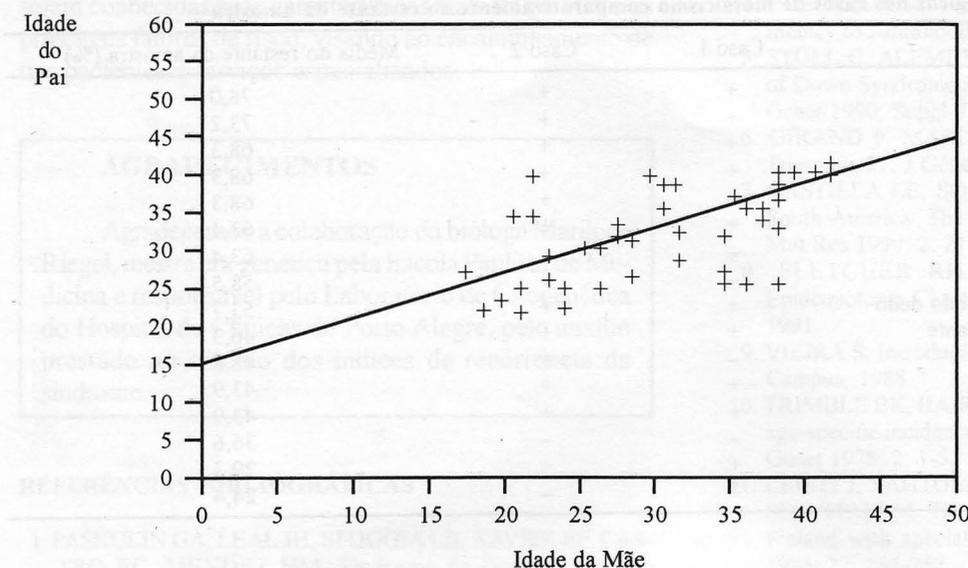


Figura 1 – Relação entre idade materna e paterna para os casos.  $r = 0,69$  (IC:  $0,5 < r < 0,81$ )  $r^2 = 0,47$

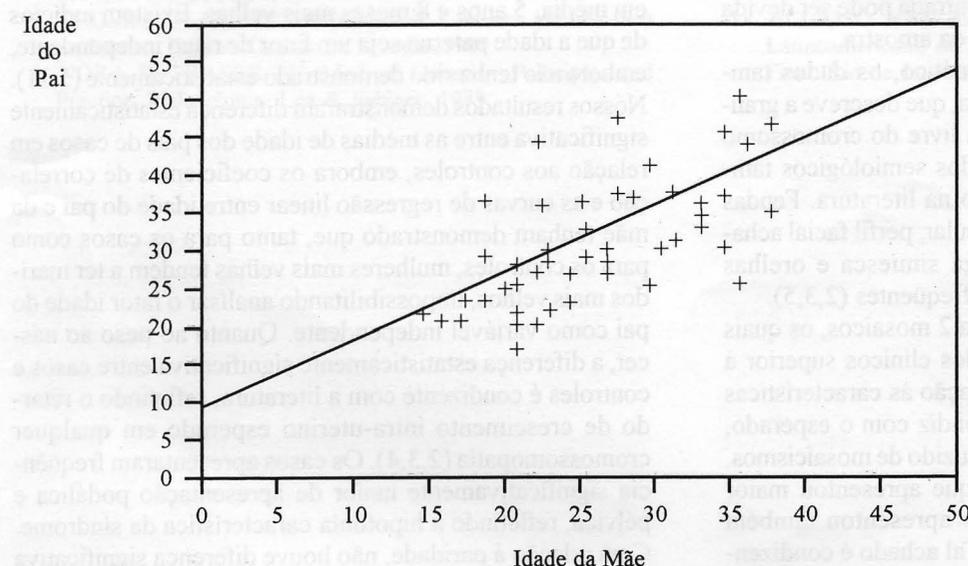


Figura 2 – Relação entre idade materna e paterna para os controles.  $r = 0,66$  (IC:  $0,53 < r < 0,76$ )  $r^2 = 0,44$

TABELA 3 – Cariótipos observados

Cariótipos	N
47,XY,(+21)	24
47,XX,(+21)	9
46,XY,-21,t(21,21)	2
46,XX,t(14,21)	2
46,XX/47,XX,+21	1
46,XY/47,XY,+21	1
Total	39

## DISCUSSÃO

A incidência da síndrome na população em geral varia de 0,8‰ nos Estados Unidos em 1985 (CDC-Atlanta, 1985) e 0,79‰ na Inglaterra em 1985 (Office of Population

and Censuses and Surveys, 1985), a 1,46‰ na Columbia Britânica (Trimble and Baird, 1978) (10) e 1,73‰ na Finlândia (Leisti et al, 1985) (11). Na América Latina em 1992, a incidência geral foi de 1,5 por 1.000 (12). Durante o período 1982-1992, a incidência no próprio HCPA situou-se em 1,79 por 1.000 nascimentos (13). No período estudado, a incidência encontrada foi 2,12 por 1.000 nascimentos. Inferimos que tal diferença seja devida principalmente ao fato de o HCPA ser centro de referência para gestações de alto risco. Com o maior uso da ecografia e de exames como alfafetoproteína, b-HCG e estriol não-conjugado no acompanhamento pré-natal ocorrido na década de 80, espera-se que mais casos sejam diagnosticados precocemente e enviados para hospitais especializados. A razão M/F foi de 1,77, não diferindo substancialmente da maioria dos estudos, que relatam uma razão próxima a

TABELA 4 - Características semiológicas nos casos de mosaïcismo comparativamente ao restante da amostra

Característica	Caso 1	Caso 2	Média do restante da amostra (%)
Fendas palpebrais oblíquas	+	+	78,0
Hipotonia muscular	+	+	73,2
Perfil facial achatado	+	+	68,3
Epicanto uni ou bilateral	+	+	68,3
Clinodactilia	-	+	68,3
Prega simiesca uni ou bilateral	+	+	63,4
Orelhas displásicas	-	+	63,4
Diástase de retos abdominais	-	+	58,5
Distância aumentada entre hálux e segundo dedo	+	+	53,7
Pescoço curto com pele cervical redundante	+	+	46,3
Língua protrusa	-	+	48,8
Raiz nasal baixa	+	+	43,9
Braquicefalia	+	+	43,9
Ponte nasal baixa	-	-	36,6
Cabelos finos, lisos e esparsos	+	+	29,3
Baixa implantação das orelhas	-	-	24,4

+ = característica presente

- = característica ausente

1,5 (5,7). A pequena diferença encontrada pode ser devida ao tamanho relativamente pequeno da amostra.

Com relação ao perfil citogenético, os dados também estão de acordo com a literatura, que descreve a grande maioria dos casos por trissomia livre do cromossomo 21 (2,3,5). A frequência dos achados semiológicos também está de acordo com o descrito na literatura. Fendas palpebrais oblíquas, hipotonia muscular, perfil facial achatado, epicanto, clinodactilia, prega simiesca e orelhas displásicas foram os achados mais frequentes (2,3,5).

Foram encontrados na amostra 2 mosaicos, os quais apresentaram um número de achados clínicos superior à média do restante dos casos em relação às características mais frequentes. Tal achado não condiz com o esperado, possivelmente devido ao número reduzido de mosaicismos. Observamos também que o caso que apresentou maior número de características clínicas apresentou também maior número de células afetadas. Tal achado é condizente com o que se poderia esperar, embora a análise de apenas dois casos não permita tecer conclusões.

As translocações 14:21 e 21:21 são as comumente encontradas. Com relação aos casos com translocação 21:21, caso um dos pais seja portador balanceado, o risco de recorrência é de 100%, uma vez que a monossomia do 21 é incompatível com a vida. Para o caso de translocação 14:21 cujos pais realizaram cariótipo, o risco de recorrência a termo é de cerca de 12%, o que também se aplica ao outro paciente, caso um dos pais seja portador balanceado.

Com relação a idade materna, já é bem documentada a relação entre a idade e o risco. A menor incidência se dá entre as idades de 19 e 24 anos. O risco relativo aumenta com a idade, tanto acima de 24 como abaixo de 19 anos, sendo que aos 35 anos o risco relativo é de 6,2 e acima de 45 anos é de 53,2 (7). Nossos dados demonstraram diferença estatisticamente significativa entre as médias de idade das mães de casos e controles, sendo que as primeiras eram,

em média, 5 anos e 8 meses mais velhas. Existem indícios de que a idade paterna seja um fator de risco independente, embora não tenha sido demonstrado estatisticamente (5,11). Nossos resultados demonstraram diferença estatisticamente significativa entre as médias de idade dos pais de casos em relação aos controles, embora os coeficientes de correlação e as curvas de regressão linear entre idade do pai e da mãe tenham demonstrado que, tanto para os casos como para os controles, mulheres mais velhas tendem a ter maridos mais velhos, impossibilitando analisar o fator idade do pai como variável independente. Quanto ao peso ao nascer, a diferença estatisticamente significativa entre casos e controles é condizente com a literatura, refletindo o retardo de crescimento intra-uterino esperado em qualquer cromossomopatia (2,3,4). Os casos apresentaram frequência significativamente maior de apresentação podálica e pélvica, refletindo a hipotonia característica da síndrome. Com relação à paridade, não houve diferença significativa quando comparadas primíparas *versus* múltiparas em ambos os grupos. Porém, quando agrupadas primeira e segunda gestações e comparadas contra as demais, demonstrou-se uma maior ocorrência de casos em mães pertencentes ao segundo grupo. Tal dado pode refletir indiretamente o fator idade da mãe, uma vez que mulheres múltiparas tendem a ser mais velhas.

Procuramos, com o presente trabalho, fornecer dados locais sobre características semiológicas mais frequentes, fatores de risco e perfil citogenético da síndrome de Down. As malformações associadas não observáveis ao exame clínico, certamente presentes na população estudada, não foram abordadas no estudo, apesar de representarem uma interessante área de investigação.

A cariotipagem é essencial na confirmação do diagnóstico da síndrome e orientação do aconselhamento genético. Entretanto a síndrome pode ser facilmente rastreada através do exame de rotina de recém-nascidos, desde que

sejam conhecidas suas características mais frequentes e os principais fatores de risco, visando ao encaminhamento de tais pacientes a serviços especializados.

#### AGRADECIMENTOS

Agradecemos a colaboração da bióloga Mariluce Riegel, mestre em genética pela Escola Paulista de Medicina e responsável pelo Laboratório de Citogenética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, pelo auxílio prestado no cálculo dos índices de recorrência da síndrome.

#### REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- PASKULIN GA, LEAL JH, SFOGGIA LB, XAVIER EF, CASTRO EC, MENDEZ HM. Síndrome de Down: avaliação citogenética e aconselhamento genético. Revista AMRIGS 1994; 38 (4): 281-283.
- THOMPSON JS, THOMPSON MW. Genética Médica. Rio de Janeiro: Editora Guanabara Koogan, 1988.
- NORA JJ, FRASER FC. Medical Genetics: Principles and Practice. Philadelphia: Lea & Febiger, 1989.

- PUESHEL SM. Clinical Aspects of Down Syndrome from Infancy to Adulthood. Am J Med Genet 1990; Suppl 7: 52-56.
- STOLL C, ALEMBIK Y, DOTT B, ROTH M. Epidemiology of Down Syndrome in 118,265 Consecutive births. Am J Med Genet 1990; Suppl 7: 79-83.
- GIRAND F, MATTEI JF. Aspects Epidemiologiques de la Trissomie 21. J Génét Hum 1975; 23: 1-30.
- CASTILLA EE, SOD R. The surveillance of birth defects in South America. The search for geographic clusters. End Adv Mut Res 1990; 2: 211-230.
- FLETCHER RH, FLETCHER SW, WAGNER EH. Epidemiologia Clínica. Editora Artes Médicas: Porto Alegre, 1991.
- VIEIRA S. Introdução à Bioestatística. Rio de Janeiro: Editora Campus, 1988.
- TRIMBLE BK, BAIRD PA. Maternal age and Down syndrome: age-specific incidence rates by single-year intervals. Am J Med Genet 1978; 2: 1-5.
- LEISTI J, VAHTOLA L, LINNA SL, HERVA R, KOSKELA SL, VITALI M. The incidence of Down syndrome in northern Finland with special reference to maternal age. Clin Genet 1985; 27: 252-257.
- INTERNATIONAL CLEARINGHOUSE FOR BIRTH DEFECTS MONITORING SYSTEMS. Annual Report-1992.
- ECLAMC. XXV Reunion Anual Del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congenitas, Documento Final. Rio de Janeiro, 1994.