

## Revisitando a Síndrome de Down e sua história

---

Luciana Borowski Pietricoski\*  
Lourdes Aparecida Della Justina#

---

**Resumo:** O objetivo deste trabalho é apresentar um panorama do percurso que levou ao esclarecimento da Síndrome de Down, principalmente a partir da segunda metade do século XX, no que diz respeito à sua caracterização e etiologia enquanto uma condição genética. Para isso, nos baseamos em fontes primárias e em fontes secundárias, levando também em conta os aspectos sociais envolvidos. Esta pesquisa mostra como o conhecimento sobre a Síndrome de Down foi sendo construído e seu impacto no tratamento pela sociedade, levando-a reconhecer os indivíduos com a síndrome a partir de uma condição genética e não como doentes. Esperamos que este estudo possa contribuir para a compreensão das ideias atuais sobre o assunto.

**Palavras-chave:** História da genética. Trissomia do Cromossomo 21. Alterações cromossômicas. Citogenética humana.

### Revisiting Down Syndrome and its history

**Abstract:** This work aims to present an overview of the path that led to the clarification of Down Syndrome, mainly from the second half of the twentieth century, concerning its characterization and aetiology as a genetic condition. We base ourselves on primary and secondary sources, considering the social aspects involved. This research showed how scientific knowledge about Down Syndrome was being unveiled and had an impact on society, even leading it to recognize individuals with the syndrome as a genetic condition and not as patients. We hope this study can contribute to understanding current ideas on the subject.

---

\* Universidade Federal da Fronteira Sul. Curso de Licenciatura em Ciências Biológicas. Programa de Pós-Graduação em Educação em Ciências e Educação Matemática da Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Rua Universitária, 1619, CEP 85819-110, Cascavel, PR. *E-mail* luciana.borowski@uffrs.edu.br

#Universidade Estadual do Oeste do Paraná. Programa de Pós-Graduação em Educação em Ciências e Educação Matemática. Rua Universitária, 1619, CEP 85819-110, Cascavel, PR. *E-mail* lourdesjustina@gmail.com

**Keywords:** History of genetics. Chromosome 21 trisomy. Chromosomal changes. Human cytogenetics.

## 1 INTRODUÇÃO

Atualmente sabe-se que a Síndrome de Down é uma condição congênita causada pela presença de um cromossomo do par 21 a mais, o que faz com que seus portadores tenham 47 cromossomos, em vez de 46. Além da presença de determinadas características físicas, implica em limitações intelectuais<sup>1</sup>. Uma pequena porcentagem de seus portadores pode não apresentar o cromossomo 21 extra em sua totalidade, mas alguns de seus genes anexados a outro cromossomo, geralmente o cromossomo 14<sup>2</sup>. Menos comuns são os casos de mosaïcismo<sup>3</sup>. Contudo, para se chegar a esses conhecimentos um longo caminho foi percorrido.

No decorrer da história muitas pessoas com Síndrome de Down foram abandonadas, segregadas e não receberam tratamento adequado. Durante o movimento eugênico, muitos foram esterilizados compulsoriamente. Durante muito tempo não se conhecia suas causas que somente foram esclarecidas na segunda metade do século XX (Mandal, 2012). Nos Estados Unidos, durante a primeira metade do século XX, a maior parte das crianças com síndrome de Down, logo após seu nascimento, era internada em instituições cujas condições eram muito precárias (NADS).

Édouard Onésimus Séguin (1812-1880), então estudante<sup>4</sup>, descreveu o que chamamos atualmente de Síndrome de Down em termos físicos e cognitivos na primeira metade do século XIX (Séguin, 1846). Duas décadas mais tarde, o médico britânico John Langdon Haydon Down (1828-1896) a descreveu clinicamente. Ele empregou o

---

<sup>1</sup> A maior parte dos portadores da Síndrome de Down apresenta queixo menor, olhos oblíquos, hipotonia, língua protrusa, dentre outras características físicas.

<sup>2</sup> Seria uma translocação em termos atuais.

<sup>3</sup> Algumas pessoas com síndrome de Down herdaram alguns genes adicionais do cromossomo 21, mas não em todas as células de seu corpo. Isso pode acontecer, por exemplo, nas células musculares. Essas pessoas em geral não apresentam as características típicas da Síndrome de Down, incluindo as físicas e limitações intelectuais severas.

<sup>4</sup> Posteriormente, ele trabalhou com métodos para a educação de pessoas que apresentavam retardamento mental na França e Estados Unidos (Nery & Opitz, 2009, p. 2647).

termo “mongolismo”<sup>5</sup> porque a seu ver, as crianças com a síndrome, apresentavam aspectos semelhantes ao povo originário da Mongólia. (Mandal, 2012). Down (1866)<sup>6</sup> assim se expressou:

A grande família mongólica tem numerosos representantes. Um grande número de idiotas congênitos [é constituído] por típicos mongóis. Isto é tão perceptível que quando colocados lado a lado, é difícil acreditar que os espécimes comparados não sejam filhos dos mesmos progenitores. O número de idiotas que se enquadram no tipo mongólico é tão grande e eles apresentam uma semelhança tão próxima quanto à sua capacidade mental, que posso descrever um membro idiota dessa divisão racial, selecionado dentro do grande número disponível para observação. (Down, 1866, p. 2)

A partir da descrição clínica por Down, na segunda metade do século XIX e início do século XX, surgiram várias tentativas para explicá-la. Algumas a consideravam como uma condição congênita causada pela presença de tuberculose nos progenitores (Pietricoski & Justina, 2020, p. 9); outras que o nascimento de bebês com síndrome de Down era mais frequente em mães com idade mais avançada e que estaria relacionado a uma exaustão uterina (O’Connor, 2008, p. 42). Ainda, o hipertireoidismo fetal ou outras disfunções endócrinas, sífilis, posição social, alcoolismo durante a gestação, consanguinidade e danos ambientais causados em gestantes (Shuttleworth, 1909, p. 662-663), foram considerados na etiologia da Síndrome de Down.

T. Halberstma (1923), a partir de estudos com gêmeos, considerou que a Síndrome de Down tinha sua origem nas células germinativas,

---

<sup>5</sup> Importante ressaltar que neste artigo aparecem alguns termos como “mongol” e “mongolismo” que eram empregados pelos pesquisadores e médicos do século XIX ou mesmo do século XX, até aproximadamente a década de 1970, para designar indivíduos com a Síndrome de Down. Embora esses termos tenham sido considerados posteriormente como inapropriados, eles serão utilizados em alguns momentos neste texto, pois constam nos trabalhos originais dos autores. Portanto, dependendo da época histórica, respeitaremos o termo utilizado pelo autor e traremos este termo entre aspas,

<sup>6</sup> Uma das categorias de retardamento mental utilizadas por Down foi a do “idiota mongol”. Ele descreveu tanto as características físicas como cognitivas de pacientes portadores da síndrome de maneira bastante acurada. Além disso, considerou sua ocorrência em 10% dos casos estudados e a relacionou, em grande parte dos casos, a uma degeneração dos progenitores (Down, 1866, p. 2).

resultando de um desequilíbrio das partes dos cromossomos (Waadenburg, 1932; Neri & Opitz, 2009, pp. 2648-2649).

A causa da Síndrome de Down, como condição genética resultante de alteração cromossômica, somente foi esclarecida aproximadamente um século depois de sua descrição por Down. Nesses quase 100 anos, muitas tentativas foram feitas.

Os esclarecimentos sobre a Síndrome de Down ocorreram a partir do estabelecimento da teoria cromossômica que ocorreu durante as três primeiras décadas do século XX (Martins, 1997) e o posterior desenvolvimento da genética humana nas décadas que se seguiram com técnicas e procedimentos que permitiram, principalmente, a padronização do número e morfologia dos cromossomos humanos, sua observação e análise, enquanto o conhecimento da citogenética avançava e era aprimorado.

O objetivo principal deste artigo é revisitar o percurso que levou ao esclarecimento referente à Síndrome de Down no século XX, como condição genética relacionada a alterações cromossômicas.

## 2 O NÚMERO DE CROMOSSOMOS NA ESPÉCIE HUMANA

Um passo importante para a genética em geral e especificamente para a genética humana, foi o esclarecimento sobre o número de cromossomos na espécie humana, destacando-se a contribuição de Joe Hin Tjio e Albert Levan (1956). Entretanto, eles se basearam e deram crédito às investigações feitas anteriormente por Tao-Chiuh Hsu (1952)<sup>7</sup>. Eles utilizaram suas técnicas de cultura de tecidos humanos *in vitro*, a partir de células normais e tumorais, introduzindo algumas modificações (Tjio & Levan, 1956, p. 1).

Posteriormente, Tjio e Levan aprimoraram as técnicas com culturas de tecidos de fibroblastos de pulmões de embriões humanos<sup>8</sup>, cultivados em líquido amniótico bovino. Os cromossomos foram estudados alguns dias após a realização da cultura *in vitro* (Tjio & Levan, 1956, p. 1).

---

<sup>7</sup> HSU, Tao-Chiuh. Mammalian chromosomes in vitro: I. The karyotype of man. *Journal of Heredity*, **43** (4): 167-172, 1952.

<sup>8</sup> As culturas foram feitas com células extraídas de embriões humanos obtidos após abortos feitos legalmente na época

Dentre as alterações introduzidas, os autores reduziram o tratamento hipotônico nas amostras por perceberem que o tratamento de Hsu, embora proporcionasse uma melhora significativa no espalhamento dos cromossomos, acabava causando turbidez e instabilidade nos contornos dos mesmos (Tjio & Levan, 1956, p. 1). Com essa modificação, Tjio e Levan obtiveram cromossomos com contornos mais nítidos, o que posteriormente, auxiliou no diagnóstico das alterações cromossômicas, principalmente nas estruturais.

No artigo, os autores descreveram todos os procedimentos e reagentes utilizados, inclusive o uso de colchicina<sup>9</sup>, o que permitiu uma melhor visualização dos cromossomos. Tjio e Levan observaram ao microscópio 46 cromossomos. Entretanto, visualizaram algumas vezes 47 ou 48 cromossomos, porém inicialmente não atribuíram importância ao fato. Eles classificaram os cromossomos metafásicos quanto à sua morfologia, estrutura e tamanho<sup>10</sup>.

Na época se aceitava de um modo geral, que a espécie humana tinha 48 cromossomos. Assim, os primeiros resultados obtidos por Tjio e Levan (1956) não foram aceitos imediatamente. Eles foram cautelosos por acreditarem terem perdido dois cromossomos em sua análise (Patterson & Costa, 2005). Dois anos depois, Tjio e Theodore Puck publicaram os resultados de uma pesquisa em que analisaram várias centenas de metáfases a partir de cinco tecidos originados de sete indivíduos diferentes e confirmaram o número padrão de cromossomos humanos (Tjio & Puck, 1958).

Essa contribuição inaugurou uma nova fase com a introdução de técnicas de microscopia que permitiram uma melhor visualização dos cromossomos humanos e a elucidação de diversas condições genéticas e patologias fossem elucidadas.

### **3 AS ALTERAÇÕES CROMOSSÔMICAS PRESENTES NA SÍNDROME DE DOWN**

Jérôme Jean Louis Marie Lejeune (1926-1994), médico francês, iniciou seus estudos sobre os fatores implicados na Síndrome de Down

---

<sup>9</sup> Substância que impede a polimerização das proteínas do fuso mitótico e faz com que a célula pare a divisão celular (mitose) na fase de metáfase, possibilitando assim melhor visualização dos cromossomos em seu mais alto nível de espiralização.

<sup>10</sup> Essa classificação foi alterada posteriormente.

no final da década de 1950 (Lejeune, 1958). Ao investigar a estrutura da substância hereditária ele constatou que em cada 600 nascimentos, ocorria um caso de Síndrome de Down. Ele atribuiu o fato à produção de gametas anormais causados pela imaturidade e/ou envelhecimento dos progenitores. Ao analisar 144 casos de gêmeos ele concluiu que a síndrome não era uma condição relacionada ao ambiente uterino ou traumas fetais, mas sim uma “doença” constitucional, que surgia no momento da formação do embrião, não influenciada por fatores hereditários, mas que era de origem genética (Lejeune, 1958, p. 537). Para Lejeune, a explicação para essa ocorrência seria um “acidente cromossômico” que envolvia um grande número de genes.

É importante mencionar que, na época, os pesquisadores consideravam tratar-se de uma doença, o mongolismo, conforme mencionamos na introdução deste artigo. Somente mais de uma década depois, foram sendo obtidos mais esclarecimentos e que se passou a referir a “condições genéticas e síndrome”.

Lejeune (1958) cultivou tecidos de crianças com a síndrome para a observação cromossômica. Em suas observações, confirmou o número de cromossomos descrito por Tjio e Levan (Karamanou *et al.*, 2012, p. 313). Em uma das amostras, Lejeune e colaboradores (1959) constatou a presença de um 47º cromossomo pequeno. Considerou que poderia ser um cromossomo em excesso ou um cromossomo que se dividiu em dois (Lejeune, Gautier & Turpin, 1959, p. 1721). Neste mesmo ano juntamente com Raymond-Alexandre Turpin (1895-1988) e Marthe Gautier (1925-2022), conseguiu revelar as fotografias dos cromossomos. Esses autores propuseram uma hipótese sobre a origem etiológica da Síndrome ao mostrar, com imagens cariotípicas, a associação de uma condição de deficiência intelectual a uma alteração cromossômica.

Lejeune, Turpin & Gautier (1959) publicaram um estudo sobre os cromossomos somáticos de nove crianças com síndrome de Down apresentando evidências de que o 47º cromossomo era morfológicamente idêntico ao cromossomo 21. A presença de três cópias do mesmo cromossomo levou ao uso do termo<sup>11</sup> considerando então a condição como trissomia do 21 (Lejeune, Gautier & Turpin, 1959). Esse trabalho trouxe esclarecimentos em termos médicos e

---

<sup>11</sup> Trissomia: junção das palavras gregas *treis* (três) e *soma* (corpo).

genéticos mostrando tratar-se de uma condição independente da raça<sup>12</sup> “mongol” ou de qualquer outra. Adicionalmente, atribuindo-lhe uma origem genética, relacionada aos cromossomos.

Enquanto Lejeune, Gautier e Turpin desenvolviam suas investigações na França, nos Estados Unidos, Patricia Jacobs, Baikie, Brown e Strong também estudavam a mesma condição genética. Ao investigar as relações entre os cromossomos somáticos e o “mongolismo” eles apresentaram dados cromossômicos de seis indivíduos com 47 cromossomos, considerando assim, que se tratava de uma condição genética que apresentava um cromossomo adicional, que seria um dos acrocêntricos (Jacobs *et al.*, 1959, p. 710).

Patricia Jacobs *et al.* (1959) consideraram inicialmente a possibilidade de que o cromossomo adicional pudesse ser o cromossomo Y. Mas depois desconsideraram esta possibilidade por não se aplicar ao caso feminino que resultaria em uma mulher XXY. Concordaram com Lionel Penrose (1933; 1934), em que a prevalência de filhos com “mongolismo” estava relacionada à idade materna avançada e ao fato da criança “mongol” se assemelhar mais à mãe do ao pai, portanto, a alteração estaria relacionada à ovogênese e, nesse caso, provavelmente seria ligada a um autossomo.

A associação entre a Síndrome de Down e idade materna avançada foi corroborada por Carl Benda (1857-1932), quando a relacionou à deficiência hipofisária na mãe durante a gravidez. Dessa forma, apresentou dois conceitos importantes: a morfogênese (evolução e desenvolvimento da forma), e a morfoquinesia (estimulação desse desenvolvimento). Nesse caso, indagou: “[...] o mongolismo é uma monstruosidade morfogenética ou um distúrbio morfoquinético?” (Benda, 1939, p. 19). A seu ver, seria uma desordem morfoquinética, ou seja, os fatores endócrinos teriam influência decisiva (Benda, 1939). Benda desconsiderou os estudos da época que traziam evidências de que a síndrome era de origem gamética.

---

<sup>12</sup> No texto, deixamos o termo “raça” em vez de alterá-lo para etnias que seria um termo mais atual respeitando o momento histórico. Atualmente, se reconhece que as raças humanas não existem do ponto de vista genético ou biológico pois a variação genômica humana é tão pequena que não justifica a classificação da sociedade em raças (Pena & Birchall, 2005-2006).

Alguns anos depois, Benda (1947) reiterou sua hipótese e negou que o mongolismo fosse consequência de mutações gaméticas. Ao estudar casos de gêmeos dizigóticos em que ambos tinham a síndrome, ele considerou que a mutação era um evento tão raro que dificilmente ocorreria, simultaneamente, em dois óvulos. Os fatores ambientais teriam influência durante os primeiros meses de gestação. Se a mãe tivesse alguma deficiência endócrina grave, os dois bebês gêmeos seriam afetados, enquanto que se a deficiência fosse mais branda ou em grau moderado, somente um dos gêmeos poderia ter a condição (Benda, 1947, p. 250).

Adrien Bleyer (1879-1965) considerou que o “mongolismo” resultava de um número anormal de cromossomos nos gametas de um dos progenitores. Assim, a origem da síndrome deveria ser germinal (Bleyer, 1934; Zihni, 1989). Anteriormente, Petrus Waardenburg<sup>13</sup> (1932) havia sugerido a respeito da não-disjunção cromossômica nos gametas dos genitores e que poderia estar associada às alterações cromossômicas nos filhos.

Em relação à idade paterna, ela quase sempre foi considerada como um fator etiológico insignificante, mesmo em períodos históricos em que havia uma possibilidade de correlação de casos de translocação, nos quais parecia significativa a contribuição paterna e não somente a materna (Penrose, 1962). Sigler *et al.* (1965) constataram que os pais de crianças com a síndrome tinham em média, 4-5 anos de idade a mais do que os pais das crianças sem esta condição genética, concordando com a hipótese de Penrose sobre a correlação da síndrome com o aumento da idade paterna. Porém consideraram que os índices de correlação eram sempre menores quando comparados com a idade materna avançada, nas pesquisas acima de 35 anos de idade (Sigler *et al.*, 1965, p. 635). Talvez esse tenha sido um dos motivos para que não se atribuisse a devida atenção para esse fator etiológico, pois a idade paterna quando comparada com a materna frequentemente apresentava uma menor correlação com a síndrome.

---

<sup>13</sup> Segundo Gordon Allen (1974) Petrus Johannes Waardenburg (1886-1979) geneticista holandês, sugeriu em sua monografia que a síndrome de Down era resultado de uma aberração cromossômica devido à não disjunção cromossômica.



Várias razões foram alegadas para a idade paterna avançada não ter sido levada em conta. Uma delas era que as características do pai, como idade e ocupação, raramente constavam nos documentos oficiais e que, algumas profissões estavam relacionadas a um risco maior de gerar crianças com a síndrome, por exemplo, na indústria química. Outra razão, que geralmente acontecia, era que os dados da Síndrome de Down e os dados de controle frequentemente eram selecionados nas pesquisas entre duas populações diferentes ou ainda pela dificuldade de formalização dos procedimentos de seleção dos indivíduos participantes, o que contribuía para o descrédito das pesquisas ou ainda, que o diagnóstico da síndrome era atribuído tardiamente, não sendo registrado<sup>14</sup>.

A condição de trissomia foi admitida como decorrente de uma falha durante a segregação de um par de cromossomos homólogos durante a meiose, gerando um conjunto haploide em cada gameta, ou na mitose para dar origem a duas células com a mesma constituição cromossômica. Se ambos cromossomos passassem para o mesmo núcleo, poderia resultar em um gameta que caso se unisse com um gameta “normal” geraria um caso trissômico (Swanson, 1958).

### 3.1 Outras explicações para a Síndrome de Down

Por volta de 1950, foram encontradas evidências de que a síndrome de Down tinha outra causa genética além da trissomia do 21, embora menos comum, a translocação cromossômica (O'Connor, 2008, p. 42).

Nesses casos, um segmento do cromossomo 21 é transferido para um segundo cromossomo, geralmente o cromossomo 14 ou 15. Quando o cromossomo de translocação com a parte extra do cromossomo 21 é herdado juntamente com duas cópias normais de cromossomo 21, o resultado é o surgimento da síndrome durante o desenvolvimento embrionário. De acordo com O'Connor, é possível que indivíduos herdem uma translocação do cromossomo 21 sem adquirir a Síndrome de Down. Esses indivíduos considerados

---

<sup>14</sup> Atualmente, alguns investigadores consideram que a idade paterna é um fator que aumenta a probabilidade de ter filhos com a Síndrome de Down (Boschini Filho *et al.*, 2004; Kong *et al.*, 2012), porém, ainda há controvérsias a respeito da idade paterna como fator etiológico. Fisch *et al.* (2003) consideram que a idade paterna apenas tem correlação com a síndrome quando a mãe tiver mais de 35 anos de idade.

transportadores de translocação podem produzir gametas anormais e transferir a translocação para seus descendentes (O'Connor, 2008, p. 42).

A possibilidade de que a Síndrome de Down pudesse estar relacionada a uma alteração cromossômica estrutural do tipo translocação, foi considerada a partir do trabalho de Paul Polani e colaboradores (1960). Eles discutiram o caso de uma menina que tinha 46 cromossomos, mas que apresentava a Síndrome de Down. Também tinham conhecimento de que a não-disjunção em uma das duas divisões meióticas durante a gametogênese levaria à produção de um gameta com 24 em vez de 23 cromossomos e consideraram essa a causa mais provável de origem da trissomia relacionada à síndrome. Também consideraram a relação da idade materna avançada no “mongolismo”, sendo provável que a alteração seria na ovogênese e não na espermatogênese.

Além da trissomia, Polani *et al.* (1960) consideraram que outros fatores e mecanismos cromossômicos poderiam produzir o “mongolismo”. Adicionalmente, que fatores genéticos na mãe poderiam aumentar a frequência da não-disjunção, tornando a condição menos dependente da idade materna avançada.

Para obter mais esclarecimentos, eles desenvolveram um estudo com crianças “mongóis” pertencentes a pelo menos três subgrupos: um em que a condição genética estaria relacionada pelas mesmas causas já mencionadas, a partir das mães; outro em que o “mongolismo” seria considerado familiar ou em que houvesse mais de um irmão com a alteração; e o terceiro subgrupo em que se desconheciam os fatores relacionados. E selecionaram três crianças “mongóis” nascidas de mães jovens e que não tinham irmãos ou outros familiares com o “mongolismo” e retiraram uma amostra de células da medula óssea de cada uma delas.

As amostras foram colocadas em cultura e uma delas apresentou células com 46 cromossomos, mas com um material genético a mais no cromossomo 15. Os autores comentaram que a literatura pertinente não indicava a possibilidade de fusão permanente de ponta a ponta de dois cromossomos, como o que eles encontraram, fusão pelos dois braços curtos dos cromossomos, considerando assim, que se tratava de um caso de translocação recíproca desigual entre os cromossomos 15

e 22, com ambos pontos de troca próximos ao centrômero e considerando as dificuldades em distinguir entre os cromossomos 21 e 22. Seria então o braço longo de um cromossomo 15 e o curto de um cromossomo 22 (Polani *et al.*, 1960, p. 722).

Além dessa translocação, consideraram que poderia ser uma trissomia do cromossomo 12 combinada com monossomia do 15, mas seria improvável um indivíduo com condição monossômica ter o “mongolismo”, o que não tinha sido relatado até então (Polani *et al.*, 1960).

Consideraram também que a alteração encontrada poderia resultar de um mecanismo alternativo pelo qual o “mongolismo” poderia vir a se expressar em um indivíduo com 46 cromossomos a partir da origem de um isocromossomo<sup>15</sup> do braço longo do cromossomo 22 (Polani *et al.*, 1960, p. 722).

Os autores desconsideraram tratar-se de um isocromossomo, interpretando o caso como uma translocação.

Considerando como uma alteração cromossômica do tipo translocação, os autores aventaram algumas hipóteses sobre sua origem (Tabela 1).

Na tabela a seguir constam cinco hipóteses aventadas por Polani *et al.* (1960) sobre a origem da translocação, a saber: duas somáticas, duas germinais e uma envolvendo as duas possibilidades.

Dentre as hipóteses apresentadas, as mais prováveis segundo os autores, seriam aquelas que teriam ocorrido em um dos pais ou até mesmo nos avós. Se um dos pais tivesse produzido um gameta alterado haveria uma maior probabilidade de nascimento de filhos com o mongolismo e outras implicações genéticas (Polani *et al.* 1960, p. 723). Os autores concluíram que seria improvável que a translocação se originasse durante o desenvolvimento do próprio indivíduo, contudo, não descartaram essa possibilidade.

---

<sup>15</sup> Os isocromossomos foram descritos em 1939 e 1940, sendo considerados cromossomos anormais raros que surgem por algum desvio mitótico ou meiótico, ou seja, o centrômero se divide transversalmente, produzindo dois simétricos, mas geneticamente produtos desiguais, cada um sendo uma duplicação de um braço do cromossomo original (Darlington, 1939; Darlington, 1940).

Origem celular	Hipótese
Somática	Durante a embriogênese de um zigoto normal com 46 cromossomos, ou mesmo na medula óssea após a embriogênese estar completa.
Somática	Durante a embriogênese de um zigoto com 47 cromossomos habituais no mongolismo, ou numa fase posterior na medula óssea.
Germinativa	Durante a gametogênese em um dos pais.
Germinativa	Durante a embriogênese em um dos pais com consequente envolvimento do todo ou parte de uma ou ambas as gônadas.
Somática e germinativa	Durante a embriogênese ou gametogênese de um dos quatro avós.

**Tabela 1:** Hipóteses sobre a origem de translocação cromossômica

**Fonte:** POLANI, Paul E.; BRIGGS, John H.; FORD, C. E.; CLARKE, Constance M.; BERG, Jeremy M. A Mongol girl with 46 chromosomes. *The Lancet*, 275 (7127): 721-724, 1960. p. 722.

A translocação geralmente associada à Síndrome de Down é a translocação robertsoniana<sup>16</sup> e envolve somente os cromossomos acrocêntricos 13, 14, 15, 21 e 22. A parte terminal de seus braços curtos apresenta sequências similares de DNA repetitivo, o que proporciona uma predisposição à sua fusão. Essa translocação é um dos rearranjos cromossômicos equilibrados mais comuns na população. Em pesquisas envolvendo recém-nascidos aparece na proporção de 1 para 900. As famílias que apresentam a translocação do cromossomo 21 têm mais probabilidade de terem filhos com a Síndrome de Down (Homfray & Farndon, 2014, p. 156).

Outra alteração cromossômica que poderia estar relacionada com a Síndrome de Down é o mosaicism<sup>17</sup>. Conforme Polani *et al.* (1960, p. 723,) poderia ocorrer na gônada de um dos progenitores ou nas gônadas de ambos os progenitores.

<sup>16</sup> Este tipo de translocação foi observado em gafanhotos, em 1916, por William Rees Brebner Robertson (1881-1941), daí sua denominação.

<sup>17</sup> O mosaicism<sup>17</sup> é a condição em que poucas células diferem das demais em termos cromossômicos (Ford *et al.*, 1959).

No ano seguinte, Constance Clarke (1922-2010), John Edwards (1928-2007) e Victoria Smallpeice (1901-1991) relacionaram o mosaicismismo com a Síndrome de Down<sup>18</sup>. (Clarke, Edwards & Smallpeice, 1961).

Esses autores descreveram o caso de uma menina com 2 anos de idade com características físicas do “mongolismo”, cuja inteligência consideraram normal (Clarke, Edwards & Smallpeice, 1961).

Eles consideraram que o mosaico provavelmente ocorreria num estágio inicial de desenvolvimento do embrião, mas que não era possível saber se o zigoto em concepção era inteiramente normal ou trissômico. A seu ver, os mosaicos “mongóis” poderiam apresentar variações no desenvolvimento físico e mental desde um indivíduo quase normal até um mongol clássico. Essa variação estaria relacionada à proporção de linhagens celulares, normais ou trissômicas (Clarke, Edwards & Smallpeice, 1961, p. 1029).

Sabe-se atualmente que a trissomia do cromossomo 21, é responsável por cerca de 95% dos casos de indivíduos com Síndrome de Down. Os outros 5% estão relacionados a casos de mosaicismismo ou de translocações cromossômicas. Portanto, a Síndrome de Down vai além de uma trissomia, como popularmente é mais conhecida (O'Connor (2008, p. 42).

#### 4 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Este estudo corrobora a ideia de que o conhecimento científico como um todo, é desenvolvido e construído por vários pesquisadores ao longo do tempo e não depende da genialidade de indivíduos isolados. Pôde ser observado neste trabalho, que apesar de Tjio e Levan serem citados nos mais diversos livros texto e materiais didáticos de genética, em seu trabalho original, eles informam que eles partiram de investigações feitas anteriormente por Hsu (1952), e que eles introduziram modificações nas técnicas de cultura de tecidos humanos *in vitro*, a partir de células normais e tumorais (Tjio & Levan, 1956).

---

<sup>18</sup> Nesse caso, o indivíduo apresentava linhagens de células com complemento normal de cromossomos, enquanto algumas linhagens apresentavam o padrão de 47 cromossomos como os “mongóis”.

As pesquisas de Lejeune, Gautier e Turpin (1959), juntamente com Patricia Jacobs, Baikie, Brown e Strong (1959), foram essenciais na construção do conhecimento sobre a Síndrome de Down, pois trouxeram esclarecimentos sobre a condição genética associada a presença de uma cópia de um cromossomo extra no genoma do indivíduo como uma trissomia do cromossomo 21. Assim, acrescentaram mais detalhes relacionados à síndrome.

Um fato que chama atenção é que em diversos textos, artigos e *sítes* em que se lê a respeito da identificação da trissomia do cromossomo 21, as contribuições de Patricia Jacobs e o seu grupo são omitidas. Isso ocorre nos mais diversos materiais sobre a história da Síndrome de Down, inclusive em livros didáticos utilizados em aulas de genética no ensino superior.

Pode haver várias hipóteses para essa omissão. Uma delas é a nacionalidade dos pesquisadores: um grupo era de origem europeia e o outro norte-americana. Talvez na época, o grupo europeu tivesse mais reconhecimento que o outro e, por isso, suas pesquisas foram mais divulgadas e conhecidas. Questões políticas, sociais e suas estratégias de comunicação também poderiam ter interferido na visibilidade e aceitação de sua pesquisa. Outra possibilidade pode estar relacionada ao gênero, à presença de uma mulher na ciência. Segundo Londa Schienbinger (2001), a ciência reflete o processo de exclusão das mulheres e que o movimento de trazer mulheres para a ciência exige transformações de vários tipos.

Outro aspecto a ser considerado é que a associação da síndrome à presença de um cromossomo adicional no genoma, levou a algumas decisões que foram tomadas na época, entre elas a legalização do aborto mediante a detecção de uma trissomia no feto, em alguns países. Esse fato mostra o quanto um novo conhecimento pode impactar na sociedade, tanto positiva quanto negativamente.

Observamos que durante o desenvolvimento da presente pesquisa, em diversos momentos o emprego de termos “normal/anormal” e “doença” para se referir aos indivíduos que apresentavam a condição genética, foram abandonados. Foi adotado o termo síndrome.

Como mencionamos na Introdução, foi longo o caminho que levou ao entendimento da condição genética sobre a Síndrome de Down desde que Down a descreveu clinicamente no século XIX.

Atualmente sabe-se que a síndrome envolve na maioria dos casos uma trissomia do cromossomo 21, embora também possa se originar, com menor probabilidade, de translocações cromossômicas ou mosaicismos, conhecimentos importantes obtidos na segunda metade do século XX.

Após um período de formulação de hipóteses e teorias “citogenéticas” durante o século XX, a síndrome passou a ser considerada sob a perspectiva molecular, com a identificação e análise de genes específicos do cromossomo 21.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ALLEN, Gordon. Aetiology of Down's syndrome inferred by Waardenburg in 1932. *Nature*, **250**: 436-437, 1974. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/250436a0>
- BENDA, Carl E. Studies in mongolism: III the pituitary body. *Archives of Neurology & Psychiatry*, **42** (1): 1-20, 1939.
- BENDA, Carl E. Mongolism and cretinism. A study of the clinical manifestations and the general pathology of pituitary and thyroid deficiency. *Archives of Disease in Childhood*, **22** (112): 249-251, 1947.
- BLEYER, Adrien. Indications that mongoloid imbecility is a gametic mutation of degressive type. *American Journal of Diseases of Children*, **47** (2): 342-348, 1934.
- BOSCHINI FILHO, Júlio; NOVO, Neil F.; VIEIRA, Marta W.; BOSCHINI, Flávia G.; MALAVAZI, Tatiana. Influência da idade dos pais em recém-nascidos portadores da síndrome de Down. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*, **6** (2): 25-29, 2004. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/310/pdf>
- CLARKE, Constance. M.; EDWARDS, John H.; SMALLPEICE, Victoria. 21-trisomy/normal mosaicism in an intelligent child with some mongoloid characters. *The Lancet*, **13** (1): 1028-1030, 1961. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(61\)91833-5](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(61)91833-5)
- DARLINGTON, Cyril D. Misdivision and the genetics of the centromere. *Journal of Genetics*, **37**: 341-364, 1939. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF02982733>

- DARLINGTON, Cyril D. The origin of iso-chromosomes. *Journal of Genetics*, **39**: 351-361, 1940. Disponível em: <https://doi.org/10.1007/BF02982848>
- DOWN, J. Langdon H. Observations of an ethnic classification of idiots. 1 *London Hospital Reports*, **3** (1866): 259-262, 1866. Disponível em: <https://www.romolocapitano.com/wp-content/uploads/2013/07/Langdon-Down-1866.pdf>
- FISCH, Harry; HYUN, Grace; GOLDEN, Robert; HENSLE, Terry W.; OLSSON, Carl A.; LIBERSON, Gary L. The influence of paternal age on Down Syndrome. *The Journal of Urology*, **169** (6): 2275-2278, 2003. Disponível em: <https://doi.org/10.1097/01.ju.0000067958.36077.d8>
- FORD, C. E.; POLANI, Paul E.; BRIGGS, J. H.; BISHOP, P. M. F. A presumptive human XXY/XX mosaic. *Nature*, **183**: 1030-1032, 1959. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/1831030a0>
- HOMFRAY, T.; FARNDON, P. A. Fetal anomalies – the geneticist’s approach. Pp.139-160. *in*: COADY, Anne Marie; BOWER, Sarah (Org.) *Twining’s textbook of fetal abnormalities*. London: Churchill Livingstone. 2014.
- JACOBS, Patricia A.; BAIKIE, A. G.; BROWN, W. M. C.; STRONG, J. A. The somatic chromosomes in mongolism. *The Lancet*, **4** (1): 710, 1959.
- HALBERTSMA, T. Mongolism in one of twins and the etiology of mongolism. *American Journal of Diseases of Children*, **25**(5): 350-353 1923.
- KARAMANOU, Marianna; KANAVAKIS, Emmanouil; MAVROU, Ariadni; PETRIDOU, Eleni; ANDROUTSOS, George. Jérôme Lejeune (1926-1994): Father of modern genetics. *Acta medico-historica Adriatica*, **10** (2): 311-316, 2012.
- KONG, Augustine; FRIGGE, Michael L.; MASSON, Gisli; BESENBACHER, Soren; SULEM, Patrick; MAGNUSSON, Gisli; GUDJONSSON, Sigurjon A.; SIGURDSSON, Asgeir; JONASDOTTIR, Aslaug; WONG, Wendy S. W.; SIGURDSSON, Gunnar; WALTERS, Bragi G.; STEINBERG, Stacy; HELGASON, Hannes; THORLEIFSSON, Gudmar; GUDBJARTSSON, Daniel F.; HELGASON, Hagnar; MAGNUSSON, Olafur T.; THORSTEINDOTTIR, Unnur;



- STEFANSSON, Kari. Rate of *de novo* mutations and the importance of father's age to disease risk. *Nature*, **488**: 471-475, 2012. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nature11396>
- LEJEUNE, Jérôme. The structure of hereditary substance. *Revue Médicale de Liège*, **13** (16): 533-541, 1958.
- LEJEUNE, Jérôme; TURPIN, Raymond; GAUTIER, Marthe M. Le mongolism: premier exemple d'aberration autosomique humaine. *Annales de Génétique*, **1** (2): 41-49, 1959.
- LEJEUNE, Jérôme; GAUTIER, Marthe; TURPIN, Raymond. Study of somatic chromosomes from 9 mongoloid children. *C R Hebd Seances Academy Science*, **248** (11): 1721-1722, 1959.
- MANDAL, Ananya. Down Syndrome history. News Medical & Life Sciences. Disponível em: <https://www.news-medical.net/health/Down-Syndrome-History.aspx>. 2012
- MARTINS, Lilian Al-Chueyr Pereira. *A teoria cromossômica da herança: proposta, fundamentação, crítica e aceitação*, 1997. Tese (Doutorado em Genética). Instituto de Biologia, Universidade Estadual de Campinas.
- NADS, History of NADS. National Association for Down Syndrome. Disponível em: <https://www.nads.org/about-us/history-of-nads/>
- NERI, Giovanni.; OPITZ, John M. Down Syndrome: comments and reflections on 50<sup>th</sup> anniversary of Lejeune's discovery. *American Journal of Medical Genetics Part A* 149A:2647-2654, 2009. Disponível em: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.33138>
- O'CONNOR, Clare. Trisomy 21 causes Down syndrome. *Nature Education*, **1** (1): 42, 2008.
- PATTERSON, David; COSTA, Alberto C. S. Down syndrome and genetics – a case of linked histories. *Nature Reviews Genetics*, **6** (2): 137-147, 2005. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrg1525>
- PENA, Sérgio D. J.; BIRCHAL, Telma S. A inexistência biológica versus a existência social de raças humanas: pode a ciência instruir o etos social? *Revista USP*, **68**: 10-21, 2005-2006. Disponível em: <https://doi.org/10.11606/issn.2316-9036.v0i68p10-21>
- PENROSE, Lionel S. The relative effects of paternal and maternal age in mongolism. *Journal of Genetics*, **27**: 219-224, 1933.
- PENROSE, Lionel S. The relative aetiological importance of birth order and maternal age in mongolism. *Proceedings of the Royal Society of*

- London B: Biological Sciences*, **115**: 431-450, 1934.
- PENROSE, Lionel S. Paternal age in mongolism. *The Lancet*, **1**: 1101, 1962.
- PIETRICOSKI, Luciana B.; JUSTINA, Lourdes Aparecida D. História da construção do conhecimento sobre a Síndrome de Down no século XIX e início do século XX. *Research, Society and Development*, **9** (6): 1-22, 2020. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.33448/rsd-v9i6.3574>
- POLANI, Paul E.; BRIGGS, John H.; FORD, C. E.; CLARKE, Constance M.; BERG, Jeremy M. A mongol girl with 46 chromosomes. *The Lancet*, **275** (7127): 721-724, 1960.
- SCHIENBINGER, Londa. *O Feminismo Mudou a Ciência?* Trad. Raul Fiker. Bauru: EDUSC, 2001.
- SÉGUIN, Edward. *Traitement moral, hygiène et éducation des idiots et des autres enfants arriérés*. Paris: J. B. Baillière, 1846.
- SHUTTLEWORTH, George E. Mongolian imbecility. *The British Medical Journal*, **2** (2541): 661-665, 1909.
- SIGLER, Arnold T.; LILIENFELD, Abraham M.; COHEN, Bernice H.; WESTLAKE, Jeanette E. Parental age in Down's syndrome (mongolism). *The Journal of Pediatrics*, **67** (4): 631-642, 1965. Disponível em: [http://doi.org/10.1016/S0022-3476\(65\)80435-8](http://doi.org/10.1016/S0022-3476(65)80435-8)
- SWANSON, Carl P. *Cytology and Cytogenetics*. London: Macmillan & Co, 1958.
- TJIO, Joe H.; LEVAN, Albert. The chromosome number of man. *Hereditas*, **42** (1-2): 1-6, 1956.
- TJIO, Joe H.; PUCK, Theodore T. Genetics of somatic mammalian cells. II. Chromosomal constitution of cells in tissue culture. *Journal of Experimental Medicine*, **108** (2): 259-268, 1958.
- WAARDENBURG, Petrus J. *Das menschliche Auge und seine Erbanlagen*. Leiden: Martinus Nijhoff, 1932.
- ZIHNI, Lilian S. *The history of the relationship between the concept and treatment of people with Down's Syndrome in Britain and America from 1866 to 1967*. Doctoral thesis, University of London. London, 1989.

**Data de submissão:** 20/06/2022

**Aprovado para publicação:** 21/08/2023