

Síndrome de Down e os aspectos envolvendo a fertilidade

Down syndrome and the aspects involving fertility

Deborah de Melo Magalhães Padilha^a, Euriane Rafael Oliveira de Souza^b, Ana Normélia Pereira de Morais^c

^a Pós-Doutorado pelo CNPq na área de Reprodução Animal. Professora do Mestrado em Biotecnologia da Universidade Potiguar (UnP). deborah.padilha@unp.br

^b Graduanda em Biomedicina. Universidade Potiguar - UnP. euri.anne@hotmail.com

^c Graduanda em Biomedicina. Universidade Potiguar - UnP. anpmbiomed@hotmail.com

Resumo

A ligação entre os portadores da Síndrome de Down e a fertilidade, apesar do pouco esclarecimento intelectual na literatura científica, tem sido foco pertinente de relevância reprodutiva. A síndrome de Down é um distúrbio genético, também nomeado “trissomia do cromossomo 21”, motivada pela mutação numérica a nível do cromossomo 21, devido a um erro celular durante a divisão embrionária. Além disso, a trissomia é apontada como a mais comum nos indivíduos nascidos vivos e tem como características fenotípicas o atraso no desenvolvimento intelectual e motor, face achatada, excesso de pele no pescoço, fenda palpebral oblíqua, dentre outros. No entanto, os fatores comportamentais dependem da natureza social, psicológica ou biológica. No tocante às características reprodutivas, as mulheres portadoras dessa síndrome são consideradas como férteis ou subférteis, apesar do número de folículos ovarianos reduzidos, e o feto possui a probabilidade de 50% de nascer com a mesma síndrome que a mãe, e 50% sem a anomalia. Na menarca, o tempo de sangramento menstrual e o ciclo das mulheres portadoras da doença são considerados semelhantes ao das mulheres sem essa síndrome. Com relação aos homens, eles são considerados inférteis, mesmo existindo mínimos casos de paternidade com essa síndrome. Ainda é desconhecido o fato da infertilidade no sexo masculino, tendo em vista que a puberdade deles é considerada relativamente igual à dos homens sem a Síndrome de Down. Diante do exposto, é possível concluir que os homens são considerados inférteis, mesmo existindo casos raros de paternidade e em mulheres a fertilidade é semelhante as de não portadoras da anomalia

Palavras-chave: Síndrome de Down; Puberdade; Fertilidade.

Abstract

The link between Down Syndrome and fertility, despite the lack of intellectual clarification in the scientific literature, has been a relevant focus of reproductive relevance. Down syndrome is a genetic disorder, also called “chromosome 21 trisomy,” caused by chromosome 21 mutation, due to a cellular error during embryonic division. In addition, trisomy is indicated as the most common in living born individuals and has as phenotypic characteristics the delay in intellectual and motor development, flat face, excess skin on the neck, oblique palpebral cleft, among others. However, behavioral factors depend on the social, psychological or biological nature. Regarding the reproductive features, the women with this syndrome are considered as fertile or subfertile, in spite of the reduced number of ovarian follicles, and the fetus is 50% as likely to be born with the same syndrome as the mother, and 50% without the anomaly. At menarche, menstrual bleeding time and cycle are considered similar to that of women without this syndrome. Regarding men, they are considered infertile, even if there are minimum cases of paternity with this syndrome. The fact of male infertility is still unknown, considering that their puberty is considered relatively similar to that of men without Down syndrome. Above this, it is possible to conclude that men are considered infertile, even though there are rare cases of paternity and in women the fertility is similar to those of non-carriers.

Keywords: Down Syndrome; Puberty; Fertility.

1. Introdução

A Síndrome de Down, também intitulada “trissomia do cromossomo 21”, é uma disfunção genética ocasionada pela ocorrência de uma mutação numérica ao nível do cromossomo 21 através de um erro celular durante a divisão embrionária. Seguindo a linha de raciocínio, nesta síndrome existem três cromossomos 21 (um a mais do que um indivíduo não portador) ^[1]. Além disso, essa anomalia cromossômica é considerada a mais comum em indivíduos nascidos vivos ^[2].

De acordo com os princípios genéticos, existem três tipos de anomalias cromossômicas na Síndrome de Down: a trissomia simples (padrão), a translocação e o mosaicismos. Na trissomia simples, os indivíduos apresentam três cópias livres do cromossomo 21 em suas células, ao invés das duas cópias esperadas, na qual surge, sem razões conhecidas, uma não disjunção durante a meiose na gametogênese. Cerca de 95% dos portadores da trissomia 21 são trissomia simples. Nos casos de translocação é constatado a forma hereditária da Síndrome de Down, tendo em vista que a trissomia ocorre aos genitores do portador. Neste caso, uma parte do cromossomo 21 está fundido a um outro autossomo, sendo mais comum a fusão existente entre o 14 e 21, observa-se a translocação em 3 a 4% dos casos. Por fim, o mosaicismos (1 a 2% dos casos) se deve a uma situação semelhante à da trissomia livre, na qual o cromossomo 21 extra não encontra-se presente em todas as células do indivíduo. Desta forma, o indivíduo com Síndrome de Down por mosaicismos terá 46 cromossomos em algumas células e 47 em outras (número determinado pelo cromossomo 21 adicional) ^[1].

Os portadores da síndrome envolvem uma combinação específica das características fenotípicas, no qual alguns autores incluem o atraso no desenvolvimento intelectual e motor (90,9%), prega palmar transversa única (59,0%), prega única no quinto dedo (18,1%), excesso de pele no pescoço (82%), fenda palpebral oblíqua (100%) e face achatada (86,3%) ^[3]. As características marcantes atribuídas podem ser observadas no temperamento agradável, poder de imitação, sociabilidade e bom humor ^[4,5]. Esses sinais também dependem de fatores como a natureza social e psicológica, gerando uma variação comportamental no indivíduo. O retardo mental, apesar de ser uma característica específica desta doença, não é sempre observado.

Apesar do que a maioria da população pensa, a maturação sexual de um portador da Síndrome de Down junto à puberdade em relação às pessoas sem a síndrome, ocorre de forma similar, inclusive em termos de idade e regularidade das menstruações ^[1]. As mulheres portadoras da Síndrome de Down são consideradas férteis ou subférteis, levando em conta que em todos os estudos realizados elas foram capazes de fecundar, mesmo que em alguns casos a gravidez apresentasse algum problema e o feto nascesse ou não com a mesma anomalia que a mãe ^[6]. No caso dos homens, eles são considerados inférteis, e este fato pode estar associado à sua incapacidade de gerar gametas suficientes ^[6]. Em alguns casos, os espermatozoides maduros são inexistentes. Entretanto, houveram casos em que eles se tornaram pais mesmo com a síndrome, sendo comprovados com o teste de DNA ^[7,8].

Apesar da relação da Síndrome de Down com a fertilidade ter seu cunho científico pertinente, há pouco conhecimento de artigos na literatura para compreensão e esclarecimento dessa temática. Dessa forma, este artigo teve como objetivo compreender e discutir a correlação dos portadores da Síndrome de Down com a sexualidade, fertilidade e comportamento.

2. Métodos

A revisão bibliográfica contou com a utilização de 37 artigos científicos publicados dentre os anos de 1866 à 2017, e extraídos de importantes bancos de dados virtuais como NCBI e Scielo. Foram selecionados

5 artigos, disponíveis em português e o restante em inglês e espanhol. Em relação às palavras-chave, as escolhidas foram “síndrome de down, puberdade e fertilidade”.

3. Revisão de literatura

Compreendendo a Síndrome de Down

A Síndrome de Down trata-se de uma mutação cromossômica extra no par 21 ^[9,10,11,12] que atinge um a cada 600 indivíduos nascidos vivos ^[13,14]. Nesse contexto, Nazer ^[15] explica que gestantes, com idade avançada, possuem riscos maiores de fecundarem filhos malformados, em especial adquirindo anomalias cromossômicas. Na Síndrome de Down, enquanto uma mulher entre 20 a 29 anos apresenta o risco de 1 em 1.350 nascimentos com a trissomia, mulheres com mais de 40 anos dispõem de 1 em 52 nascimentos ^[15].

As crianças portadoras da síndrome de Down apresentam anormalidades na estrutura e função do seu sistema nervoso. Luria e Tskvetkova ^[16] afirmaram existir uma lesão difusa, seguida de um funcionamento elétrico peculiar no desenvolvimento cognitivo da síndrome de Down, dessa forma, acarretando uma diminuição nas habilidades de análises, síntese com a fala sendo comprometida, ainda foram vistas as dificuldades em selecionar e direcionar uma estimulação pela fadiga das conexões. Todos os neurônios formados são afetados da forma como se organizam em algumas áreas do sistema nervoso, apresentando alterações na estrutura formada pelas redes neuronais ^[17]. Esses autores ressaltaram que o cérebro da pessoa com Síndrome de Down tem um volume inferior ao de pessoas não portadoras da síndrome.

Apesar da Síndrome de Down estar sempre em evidência nas linhas de pesquisas científicas, não se sabe o real motivo dessa variação genética. Todavia, interpreta-se três maneiras diferentes de como ela ocorre: pela trissomia simples (padrão), a translocação e o mosaïcismo. A trissomia simples ocorre em aproximadamente 96% dos casos, a partir do início do desenvolvimento do feto, todas as células finalizariam em assumir um cromossomo 21 extra. No caso do mosaïcismo, ocorre quando a trissomia não afeta todas as células, ou seja, algumas células irão possuir 47 cromossomos e outras permanecerão com os 46 cromossomos. A terceira forma é a translocação gênica, em que todo o cromossomo extra, ou parte dele, encontra-se ligado ao cromossomo 14 ^[18].

A Síndrome de Down apresenta consequências mentais e motoras significativas ^[19]. Estimulações com fisioterapia, fonoaudioterapia e terapia ocupacional possibilita uma elevada contribuição para o melhor desenvolvimento e desempenho social. A estimulação tardia ou inadequada tende a limitar o desenvolvimento do indivíduo ^[20,21]. Os pacientes portadores da síndrome de Down são orientados muito tarde para estimulação, no qual já apresentam danos no desenvolvimento neuropsicomotor ^[20]. Dessa forma, o quadro poderia ser prevenido com uma orientação correta das mães ou responsáveis, através dos estímulos precoces necessários para as crianças ^[21].

Características da fertilidade aos portadores da Síndrome de Down

Atualmente, são consideradas como férteis, 70% das mulheres com síndrome de Down ^[22,23]. A ovulação ocorre em 89% das mulheres portadoras dessa síndrome ^[24]. Além disso, suas atividades sexuais são desconhecidas ou considerada em um nível baixo ^[25]. Os casos de masturbação sexual em mulheres com essa síndrome são tão comuns quanto em mulheres que não são portadoras de Down, cerca de 54%, e pode indicar um interesse aflorante pela sexualidade ^[26,27,28]. Diante disso, os pais ou responsáveis devem manter o cuidado em orientar para que essa atividade aconteça em locais particulares e momentos apropriados ^[29].

A menarca das mulheres com Síndrome de Down é em torno dos 13 anos de idade, semelhante ao das mulheres sem a síndrome, assim como o tempo de sangramento menstrual e o ciclo também se assemelham [26]. Em relação a capacidade reprodutiva, o número de folículos nos ovários é reduzido [1], e, em casos de gestações, a probabilidade do bebê nascer com a mesma síndrome que a mãe é de 50%, e o restante, tem a probabilidade de nascerem sem a síndrome de Down [30].

No caso dos homens portadores da Síndrome de Down, eles são considerados inférteis, porém, até o presente estudo, foram relatados três casos de gravidez sendo o pai portador da Síndrome de Down. Em dois desses casos, os filhos nasceram sem a síndrome, e no outro caso, houve um aborto espontâneo. Nos três casos foram feitos exames de DNA para a comprovação da paternidade [6]. Recentemente, foi relatado o nascimento de uma criança sem síndrome de Down, após procedimento de ICSI por meio de triagem genética pré-implantacional utilizando o esperma de um homem portador da trissomia 21 [7].

A puberdade nos homens com Síndrome de Down é relativamente igual a dos homens sem a síndrome [31]. Apesar de que alguns autores não apontarem diferenças no tamanho genital, outros autores afirmam que há uma diminuição do volume testicular e pênis dos portadores da síndrome quando comparado aqueles sem a síndrome [32,31,6].

O caso da infertilidade dos homens portadores dessa síndrome ainda é desconhecido, existindo algumas possibilidades, dentre elas, as anormalidades em relação a estrutura, motilidade e quantidade de espermatozoides [33].

A relevância do Diagnóstico Pré-Implantacional relacionado à minimização de doenças genéticas

Na reprodução assistida, os casais têm grandes riscos em transmitir alterações genéticas para seus descendentes e uma possível interrupção da gestação. Dessa forma, uma tentativa de minimizar as alterações genéticas e possíveis causas de interrupção de gestação seria a realização de um Diagnóstico Pré-Implantacional (DPI) do embrião que será transferido [34]. O DPI possibilita o reconhecimento de alterações genéticas e cromossômicas no embrião antes do processo de implantação no útero, permitindo a transferência de embriões sem anomalias e mutações genéticas. Esta técnica é utilizada nos embriões oriundos de Injeção Intracitoplasmática de Espermatozoides (ICSI) ou FIV (Fertilização In Vitro) convencional [35].

A evolução do diagnóstico genético através de técnicas envolvendo análise cromossômica total tem possibilitado, em gestantes, a identificação da trissomia 21 no período pré-natal pelo exame “aCGH” (array Comparative Genomic Hybridization) [36]. De acordo com essa perspectiva atual, o principal método para análise das células do paciente que detecta de 81% a 87% dos embriões anormais, é a Hibridização Fluorescente In Situ (Fish) [37], permitindo a análise de doze pares cromossômicos, porém, sendo uma técnica limitada. Além disso, o DPI também pode incluir uma técnica denominada Comparative Genomic Hybridization (CGH), capaz de realizar a análise de todo o genoma, utilizando a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR) para analisar uma alteração específica de um gene [34,35].

4. Conclusão

A Síndrome de Down é a anomalia cromossômica considerada mais comum em indivíduos nascidos vivos. As mulheres portadoras da síndrome de Down são consideradas férteis e o feto pode nascer com a probabilidade e 50% com a mesma anomalia que a mãe, e 50% sem nenhuma anomalia. Os homens com Down, mesmo com o tempo de puberdade semelhante ao dos homens sem a síndrome, são considerados inférteis,

apesar de já terem sido comprovados raros casos de paternidade. Estudos relacionando essa síndrome com infertilidade e técnicas de reprodução assistida ainda são raros atualmente, fazendo-se necessário mais estudos para maiores esclarecimentos. Atualmente, diversas técnicas de diagnóstico pré-implantacional são utilizadas nos embriões oriundos de fertilização assistida na tentativa de minimizar as anomalias cromossômicas, como é o caso de um indivíduo com Síndrome de Down.

Referências

1. Moreira LMA, Gusmão FAF. Aspectos genéticos e sociais da sexualidade em pessoa com síndrome de Down. *Revista brasileira de psiquiatria*. 2002; 24(2):94-9, doi: 10.1590/S1516-44462002000200011.
2. Ramos AF, Caetano JF, Soares E, Rolim KMC. A convivência da família com o portador de Síndrome de Down à luz da teoria humanística. *Revista Brasileira de Enfermagem*. 2006 Mai; 59(3):262-8, doi: 10.1590/S0034-71672006000300003.
3. Mello RS. Estudo clínico de 128 casos de mongolismo. São Paulo. Tese - Departamento de Biologia do Instituto de Biociências da Universidade de São Paulo; 1970.
4. Down JLH. Observations on ethnic classification of idiots. *Nature Publishing Group*. 1866; 21:695-697, doi: 10.1038/hdy.1966.69.
5. Fraser J, Mitchell A. Kalmut idiocy. *J Ment Sci*. 1876; 22:169-79.
6. Mandakini DMP, Ashwin MDD, Faisal MSK. Fertility in men with Down syndrome: a case report. *Fertility and sterility*. 2006 Dez; 86(6):1765.e1-3, doi: 10.1016/j.fertnstert.2006.03.071.
7. Aghajanova L, Popwell JM, Chetkowski RJ, Herndon CN. Birth of a healthy child after preimplantation genetic screening of embryos from sperm of a man with non-mosaic Down syndrome. *Journal of assisted reproduction and genetics*. 2015 Set; 32(9):1409-13, doi: 10.1007/s10815-015-0525-z.
8. Johannisson R, Gropp A, Winking H, Coerdts W, Rehder H, Schwinger E. Down's Syndrome in the Male. *Reproductive Pathology and Meiotic Studies. Human Genetics*. 1983; 63(2):132-8, doi: 10.1007/BF00291532.
9. Batsha WML. *Children with disabilities*. Baltimore: Brookes. 1998.
10. Schwartzman JS. *Síndrome de Down*. Editora Mackenzie Memnon. 1999.
11. Fiedler DJ. The emerging Down Syndrome behavioral phenotype in early childhood: implications for Practice. *Infants e Young Children*. 2005 Abr; 18(2):86-103.
12. Moeller I. *Diferentes e Especiais. Viver Mente e Cérebro*. 2006 Jan; 156:26-31.
13. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *The lancet*. 2003 Abr; 361(9365):1281-9, doi: 10.1016/S0140-6736(03)12987-X.
14. Albano LMJ. Importância da genética no serviço público: relato da extinção de um setor de genética no Município de São Paulo, Brasil. *Revista Panamericana de Salud Pública*. 2000; 7(1):29-34, doi: 10.1590/S1020-49892000000100005.
15. Nazer HJ. Prevención primaria de los defectos congénitos. *Revista Médica de Chile*. 2004 Abr; 132(4):501-8, doi: 10.4067/S0034-98872004000400014.

16. Luria AR, Tskvetkova LS. The programming of constructive activity in local brain injuries. *Neuropsychology*. 1964 Oct; 2(2):95-107, doi: 10.1016/0028-3932(64)90015-6.
17. Flórez BJ, Troncoso VM. Síndrome de Down y educación. Barcelona: Masson - Salvat Medicina y Santander. 1997.
18. Bissoto ML. O desenvolvimento cognitivo e o processo de aprendizagem do portador de Síndrome de Down: revendo concepções e perspectivas educacionais. *Ciências & Cognição*. 2005 Mar; 4(2):80-8.
19. Silverman W. Down syndrome: cognitive phenotype. *Mental retardation and developmental disabilities research Reviews*. 2007; 13(3):228-36, doi: 10.1002/mrdd.20156.
20. Parisi MT. Propuesta de programa educativo y guía de orientación sobre estimulación fisioterapéutica para el desarrollo motor dirigidos a las madres y cuidadores de niños con síndrome de Down. São José do Rio Preto. Dissertação de Mestrado Não Publicada - Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto; 2003.
21. Winders PC, Maryland NE. The goal and opportunity of physical therapy for children with Down syndrome. *Down Syndrome: Visions for the 21st Century*. 2003; Capítulo 14, doi: 10.1002/0471227579.ch14.
22. Hsiang YH, Berkovitz GD, Bland GL, Migeon CJ, Warren AC. Gonadal function in patients with Down syndrome. *American journal of medical genetics*. 1987 Jun; 27(2):449-58, doi: 10.1002/ajmg.1320270223.
23. Tricomi VMD, Valenti CMD, Hall JEMD. Ovulatory patterns In Down's syndrome. A pilot study. *American journal of obstetrics and gynecology*. 1964 Jul; 89(5):651-6, doi: 10.1016/0002-9378(64)90161-9.
24. Scola PS, Pueschel SM. Menstrual cycles and basal body temperature curves in women with Down syndrome. *Obstetrics and Gynecology*. 1992 Jan; 79(1):91-4.
25. Dyke DCV, McBrien DM, Siddiqi SU, Petersen M. Sexuality and individuals with Down Syndrome. *Down Syndrome: A Review of Current Knowledge*. 1999.
26. Goldstein H. Menarche menstruation, sexual relations and contraception of adolescent females with Down syndrome. *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology*. 1988 Abr; 27(4):343-9.
27. Myers BA, Pueschel SM. Major depression in a small group of adults with Down syndrome. *Research in developmental disabilities*. 1995 Jul/Ago; 16(4):285-99, doi: 10.1016/0891-4222(95)00015-F.
28. Rogers PT, Coleman M. *Medical Care In Down Syndrome: A Preventive Medicine Approach*. Marcel Dekker. 1992.
29. Edwards JP, Pueschel SM, Sustrova M. Growing Into a social-sexual being. *Adolescents with Down Syndrome*. MD: Brookes. 1997; 59-69.
30. Castelão TB, Schiavob MR, Jurberge P. Sexualidade da pessoa com Síndrome de Down. *Revista Saúde Pública*. 2003 Fev; 37(1):32-9, doi: 10.1590/S0034-89102003000100007.
31. Pueschel SM, Orson JM, Boylan JM, Pezzullo JC. Adolescent development in males with Down syndrome. *American journal of diseases of children*. 1985 Mar; 139(3):236-8.
32. Arnell H, Gustafsson J, Ivarsson SA, Anneren G. Growth and pubertal development in Down syndrome. *Acta paediatrica*. 1996 Set; 85(9):1102-6.

33. Van Dyke DC, McBrien DM, Sherbondy A. Issues of sexuality in Down syndrome. *Down Syndrome Research and Practice*. 1995; 3(2):65-9, doi: 10.3104/reviews.53.
34. Gardner RJM, Sutherland GR, Shaffer LG. *Chromosome abnormalities and genetic counseling*. New York: Oxford University Press; 2012. 4ª edição.
35. Sepúlveda S, Portella J. Diagnóstico genético preimplantacional: alcances y limites. *Revista peruana de ginecología y obstetricia*. 2012; 58(3): 207-11.
36. Chen CP, Chen M, Wu CH, Lin CJ, Chern SR, Wu PS, Chen YN, Chen SW, Chang SP, Chen LF, Wang W. Prenatal diagnosis and molecular cytogenetic characterization of mosaicism for a small supernumerary marker chromosome derived from chromosome 21q11.2-q21.1 and a literature review. *Taiwanese journal of obstetrics & gynecology*. 2017 Ago; 56(4):554-7, doi: 10.1016/j.tjog.2017.06.004.
37. Rich TA, Liu M, Etzel CJ, Bannon SA, Mork ME, Ready K, Saraiya DS, Grubbs EG, Perrier ND, Lu KH, Arun BK, Woodard TL, Schover LR, Litton JK. Comparison of attitudes regarding preimplantation genetic diagnosis among patients with hereditary cancer Syndromes. *Familial cancer*. 2014 Jun; 13(2):291-9, doi: 10.1007/s10689-013-9685-0.