



# Síndrome de Down

## aspectos neurológicos

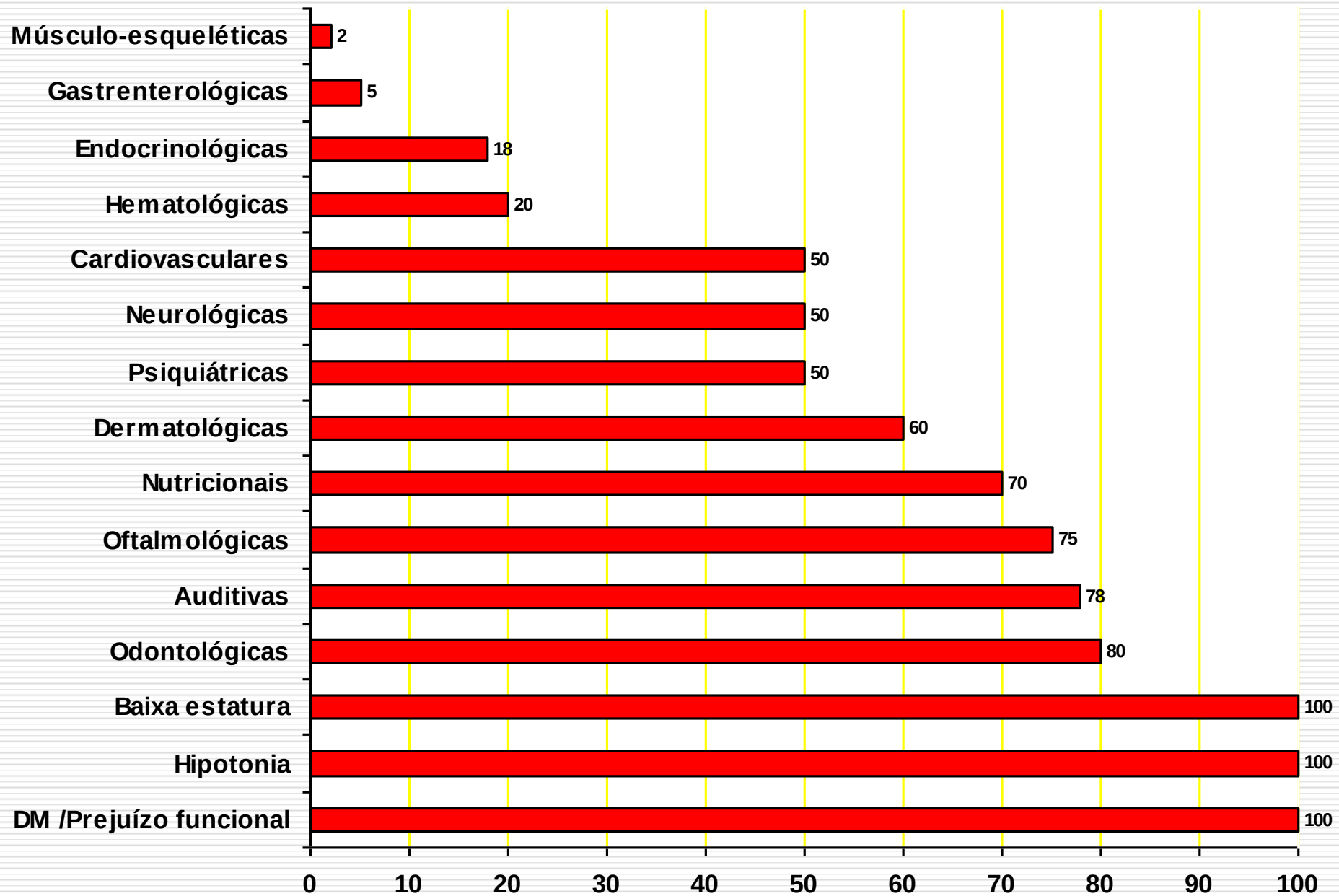
---

José Salomão Schwartzman

Prof. Titular Pós-graduação em Distúrbios  
do desenvolvimento da Universidade Presbiteriana Mackenzie

[www.schwartzman.com.br](http://www.schwartzman.com.br)

jossess@schwartzman.com.br



# Alterações neurológicas

---

- ❑ o sistema nervoso central (SNC) apresenta anormalidades estruturais e funcionais que determinarão as disfunções neurológicas sempre presentes
  - ❑ estas disfunções variam bastante quanto às suas manifestações e grau de severidade
-

# Alterações neurológicas

---

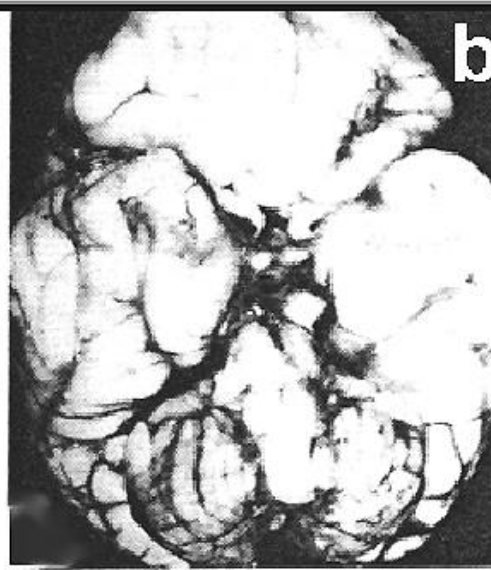
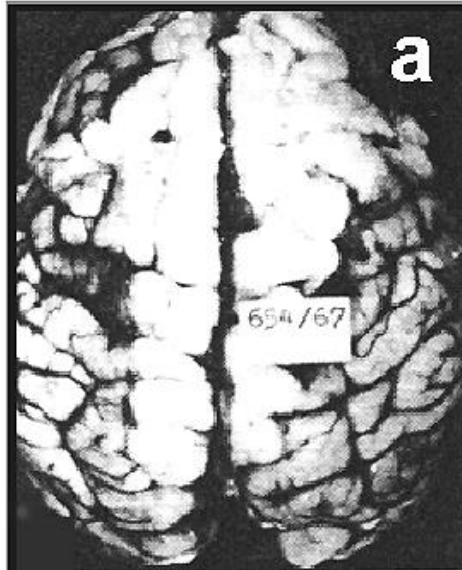
- os achados neuropatológicos sugerem que na SD existam defeitos neurais e sinápticos pré-natais
  - patologias encefálicas mais evidentes não estão presentes na vida intra-uterina mas surgem precocemente após o nascimento
-

# Alterações neurológicas

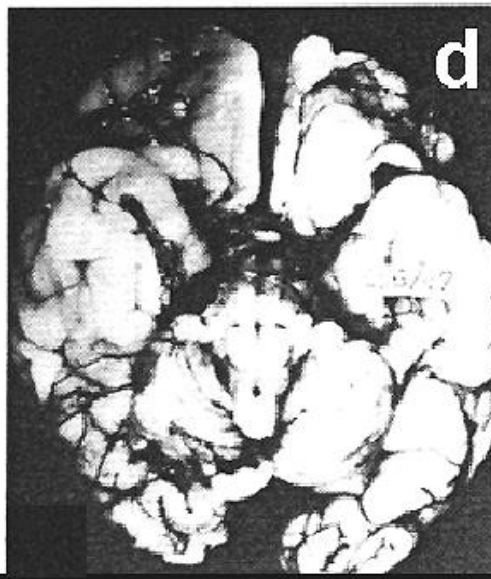
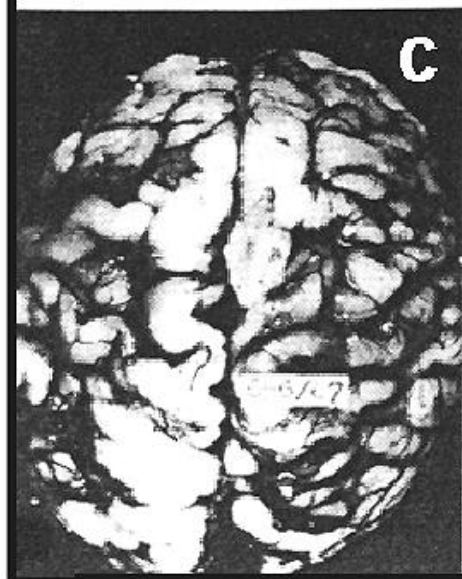
---

- ❑ vários estudos demonstram que o cérebro de crianças com SD recém-nascidas ou logo após este período é quase que indistinguível do de crianças normais
  - ❑ valores normais no que se refere à forma do encéfalo e crânio, peso encefálico, tamanho proporcional dos lobos, tamanho do cerebelo e tronco cerebral bem como a emergência da maior parte dos sistemas de neurotransmissores
-

síndrome de Down

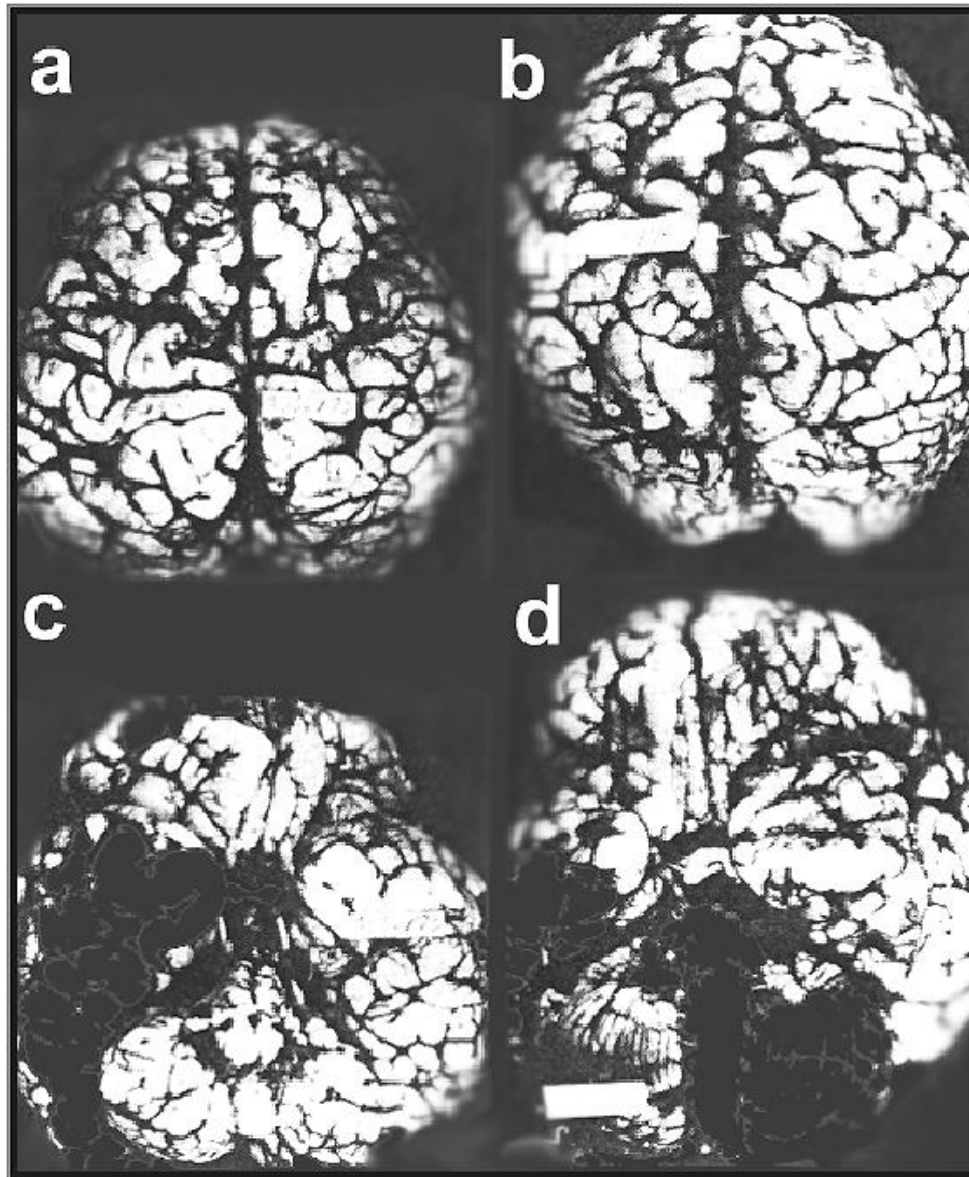


controle



**encéfalos de recém-natos com SD (a,b) não diferem, praticamente,  
de encéfalos de recém-natos não Down  
(mod. de Wisniewski,1990)**

síndrome de Down



controle

**após os 3-5 meses de idade, as diferenças anatômicas entre crianças com (a,c) e sem SD (b,d) são evidentes: diminuição dos lobos frontais, achatamento dos pólos occipitais e menor tamanho do tronco cerebral e cerebelo (mod. de Wisniewski,1990)**



# Alterações neurológicas

---

- ❑ Wisniewski (1990) acompanhou 780 crianças com SD, do nascimento até os 5 anos de idade
  - ❑ ao nascimento, a forma do encéfalo era similar ao de crianças não Down enquanto que o peso situava-se nas faixas inferiores da normalidade
  - ❑ entre 3 e 6 meses de idade ocorria uma desaceleração do crescimento do encéfalo que podia ser avaliado pelo perímetro cefálico
  - ❑ em 69% dos casos, entre os 7 e 12 meses de idade, o peso do encéfalo mostrava-se abaixo dos valores normais
-

# Alterações neurológicas

---

- a referida desaceleração mostrava-se mais acentuada nas meninas e fortemente associada com a presença de doenças cardíacas congênitas e malformações gastrointestinais
-

# Alterações neurológicas

---

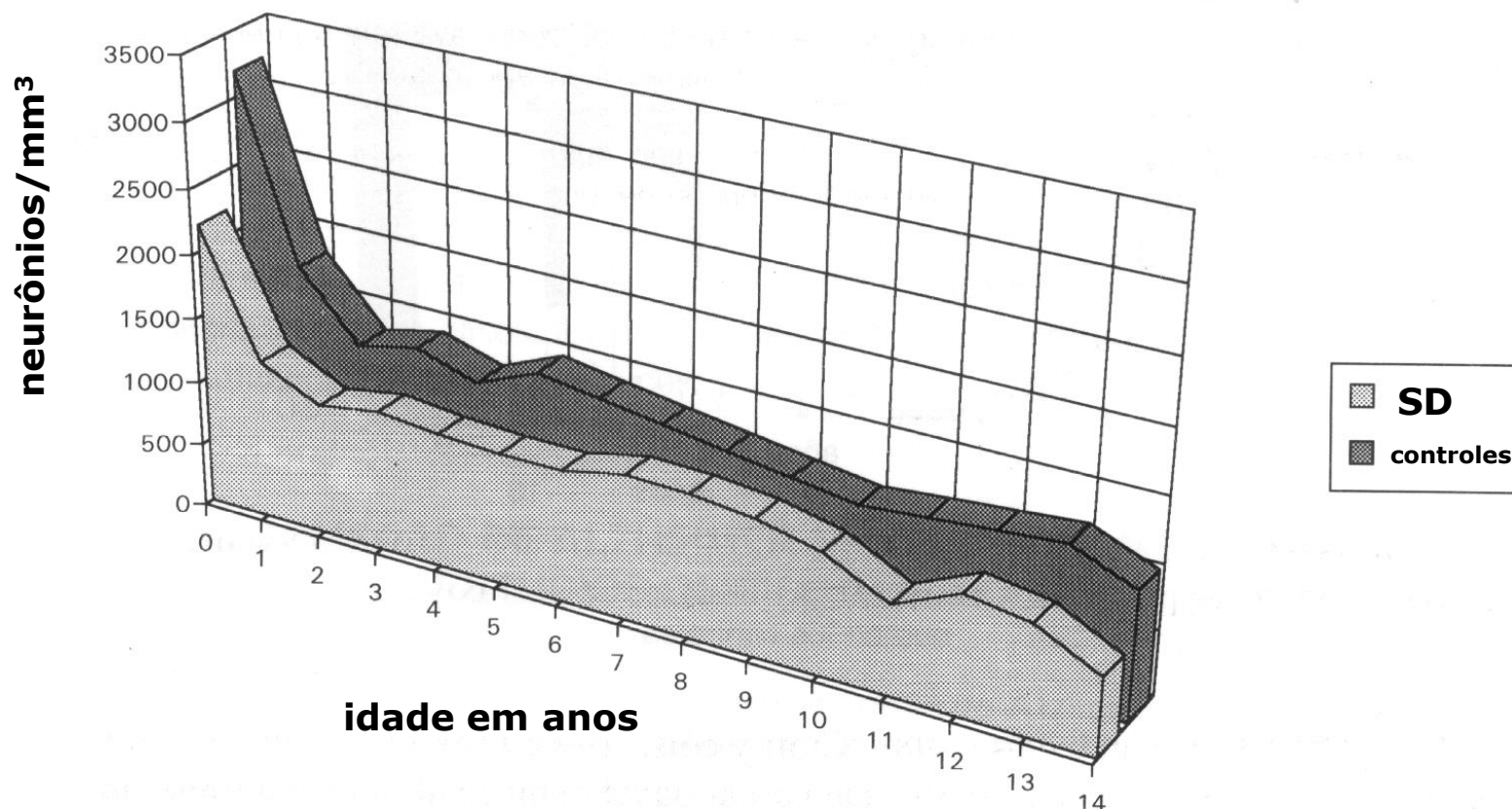
- por volta do sexto mês de vida diversas diferenças importantes começam a ficar aparentes porem o perfil das mesmas não é uniforme
  - encontramos um retardo na mielinização em cerca de 25% dos casos que é global inicialmente tornando-se mais evidente nos tratos que conectam os lobos temporais e frontais (necropsias entre 2 meses e 6 anos)
  - nesses casos, a mielinização mostrava-se normal ao nascimento
-

# Alterações neurológicas

---

- estudos morfométricos demonstram que a densidade neuronal na área frontal, temporal e occipital é menor ao nascimento em indivíduos com SD (Wisniewski et al., 1984, 1986, 1993; Wisniewski, 1990)
  - já foram descritas diminuição na densidade sináptica, no comprimento pré-sináptico e na área média por contato sináptico bem como anomalias na morfologia das sinapses (Petit et al., 1984; Wisniewski et al., 1986)
-

# Densidade neuronal no córtex visual



**densidade neuronal média na SD é menor do que nos controles desde o nascimento**

# Alterações neurológicas

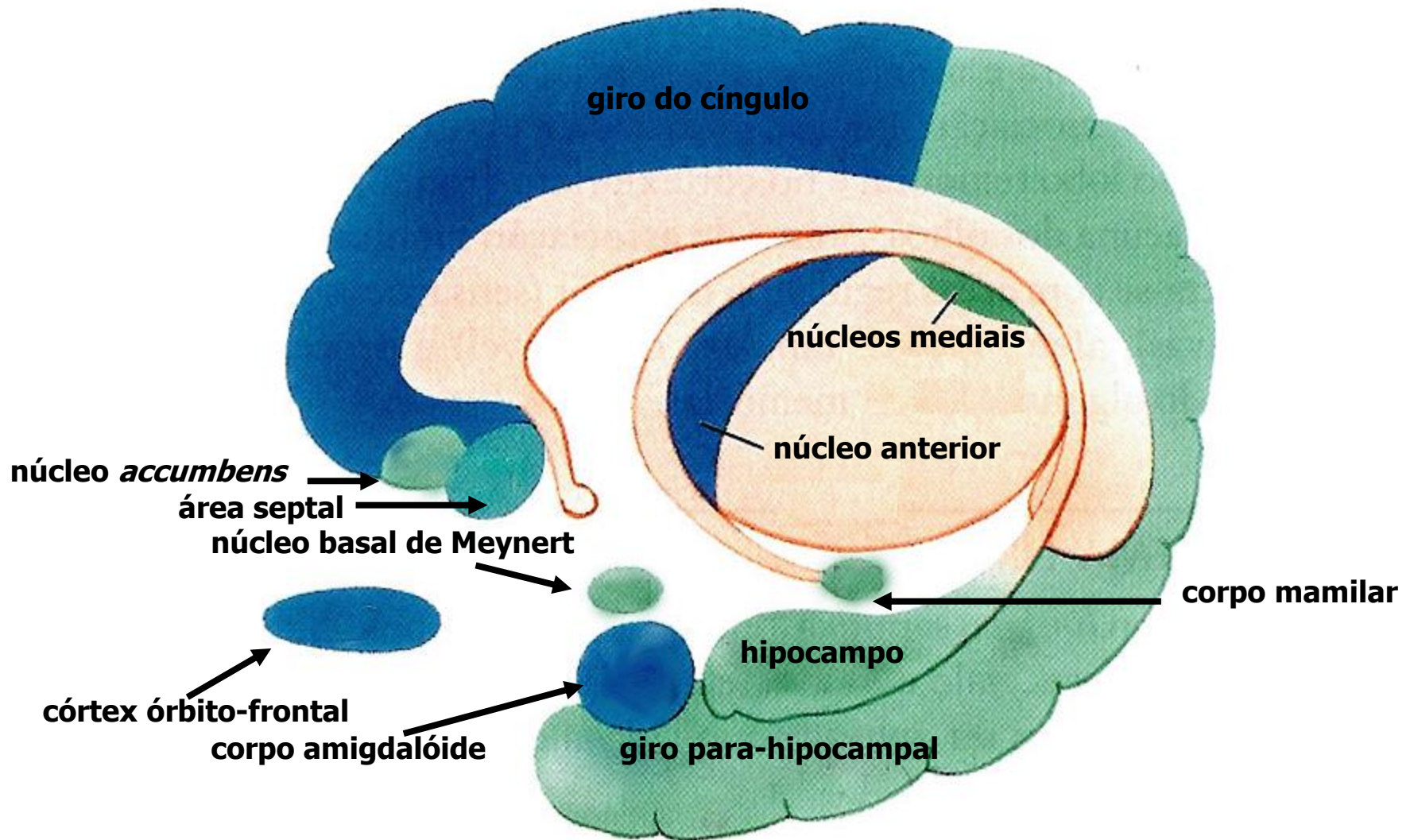
---

- ❑ encontramos uma redução de 10%-50% no peso do encéfalo (Wisniewski et al., 1986)
  - ❑ o peso do encéfalo de adultos normais varia de 1200g-1500g enquanto que de indivíduos com SD varia de 700g-1100g
  - ❑ o perímetro cefálico de crianças com SD mostra-se 2 a 3 desvios padrão abaixo dos valores normais em crianças com menos de 5 anos de idade
-

# Funções do córtex pré-frontal

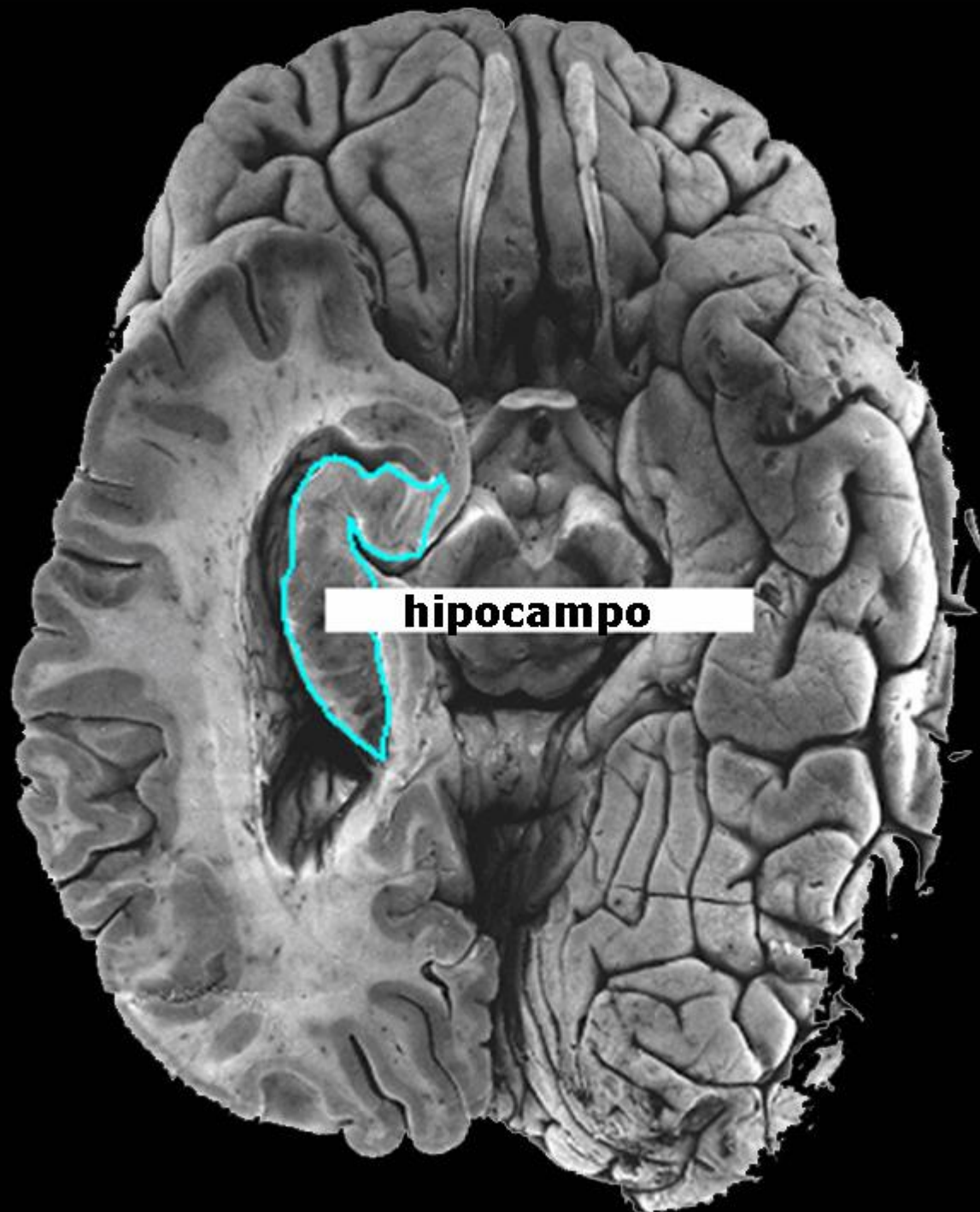
---

- é particularmente importante nas funções executivas
  - tem importância na memória explícita (episódica)
-



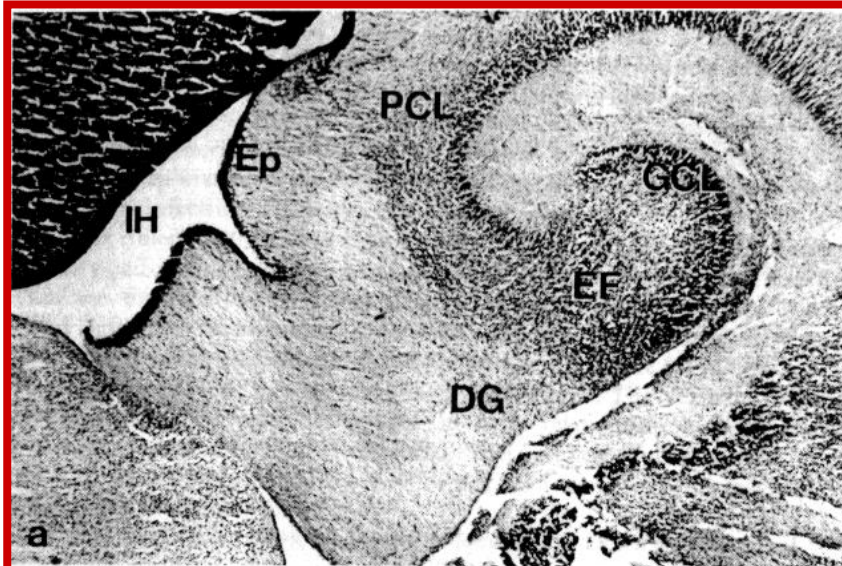
**áreas límbicas: emoções e memória**



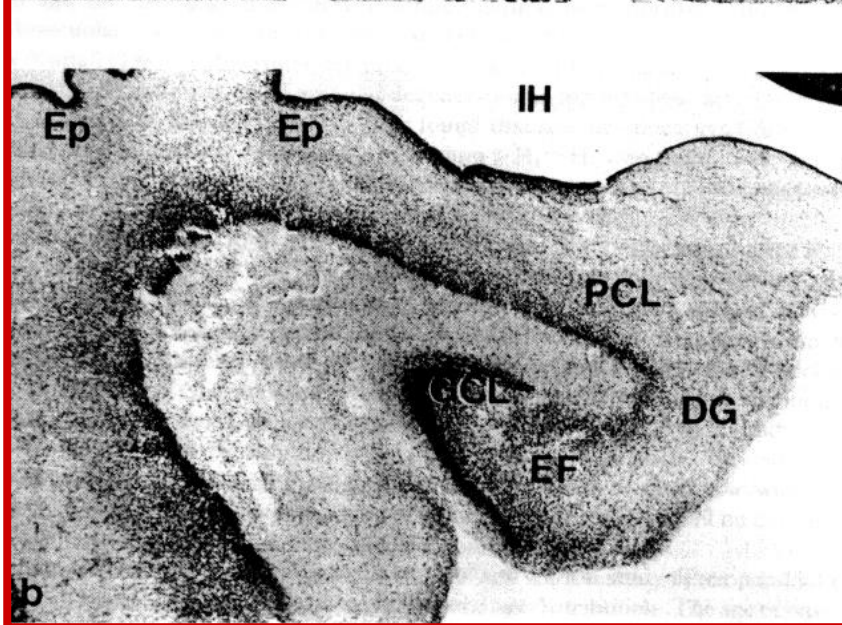


**hipocampo**

controle



síndrome de Down



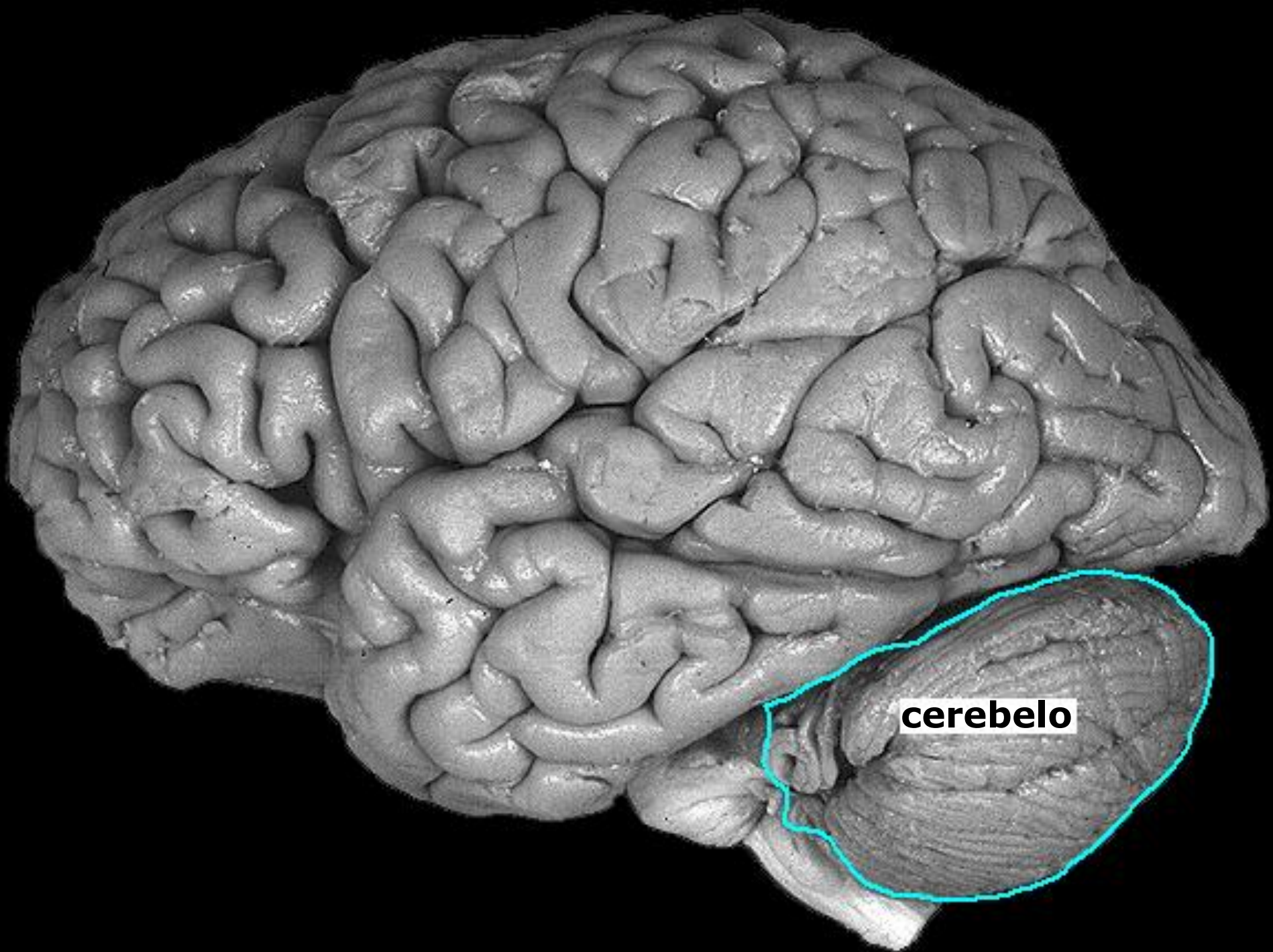
**secções coronais do hipocampo de um feto não Down (a) e de um feto com SD (b): o hipocampo no feto Down é menor e menos pregueado havendo, ainda, várias outras diferenças histológicas entre as duas amostras (Sylvester, 1983)**

# Funções hipocampo

---

- ❑ o hipocampo está envolvido na cognição espacial, na aprendizagem em geral e na consolidação de informações já apreendidas
  - ❑ não está envolvido na aprendizagem de categorias e conceitos nem na aprendizagem de habilidades
-





**cerebello**

# Funções do cerebelo

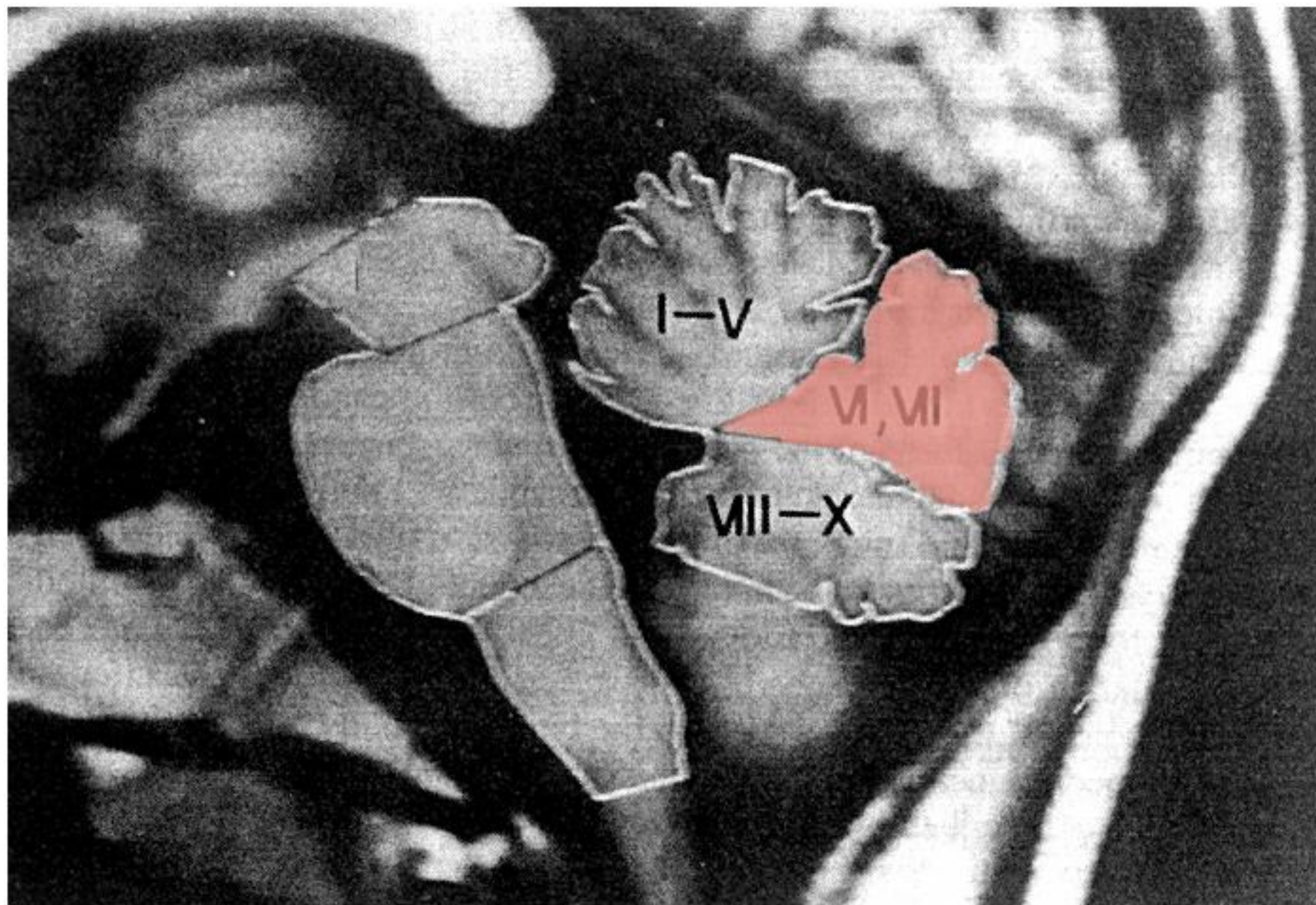
---

- ❑ não são totalmente conhecidas
  - ❑ está envolvido em tarefas motoras
  - ❑ parece ser importante para a aquisição de respostas condicionadas
-

## **Anormalidades neuroanatômicas seletivas na SD e seus correlatos cognitivos (Raz et al., 1995)**

---

- ❑ hipoplasia do vermis cerebelar pode ser observado no autismo e síndrome do X-frágil
  - ❑ achados similares já foram descritos em outras anormalidades cromossômicas
-





## **Anormalidades neuroanatômicas seletivas na SD e seus correlatos cognitivos (Raz et al., 1995)**

---

- ❑ o aumento do giro para-hipocampal decorre, provavelmente, de displasia cortical localizada, uma desordem da migração neuronal que ocorre nos primeiros estágios da gestação
  - ❑ observaram relação inversa entre o tamanho do giro para-hipocampal e os níveis cognitivos gerais
-



# Síndrome de Down: uma perspectiva biocomportamental de uma desordem genética (Nadel, 2003)

---

- os sistemas neurais mais comprometidos parecem ser a formação hipocampal, o córtex pré-frontal e o cerebelo
  - fazem parte do fenótipo da SD:
    - dificuldades na aquisição da informação (aprendizagem)
    - dificuldades na manutenção a longo prazo e recuperação da informação (memória)
-

# Outras alterações neurológicas

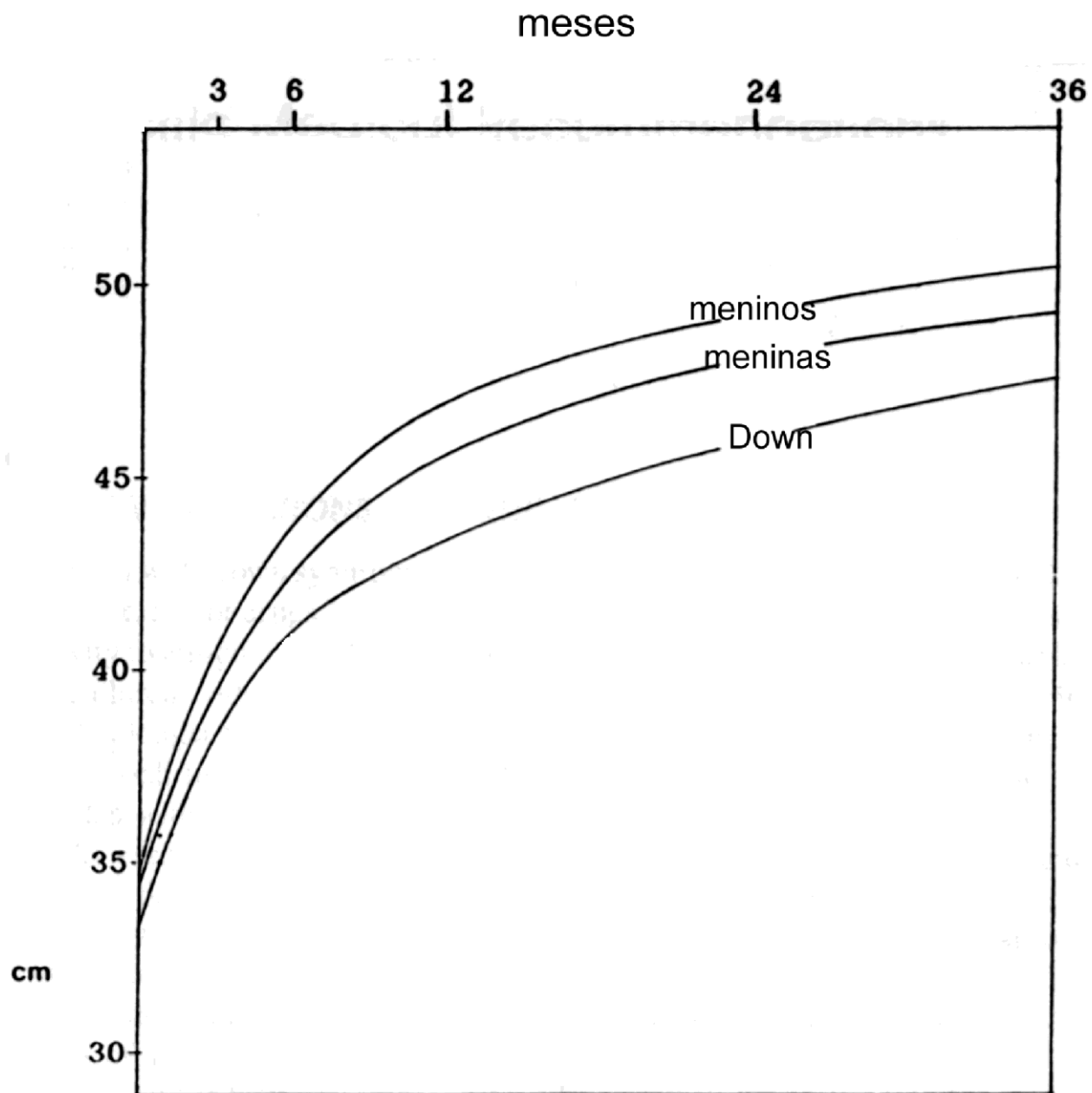
---

- ❑ algum grau de disfunção neuromotora está presente na SD: hipotonia, hiporreflexia miotática e diminuição dos reflexos primitivos
  - ❑ disgenesia do córtex cerebral e cerebelo bem como retardo na mielinização durante os primeiros anos de vida, constituem o substrato neurológico primário da referida disfunção
  - ❑ atrasos nos marcos do desenvolvimento motor são perceptíveis já durante os primeiros meses de vida
-

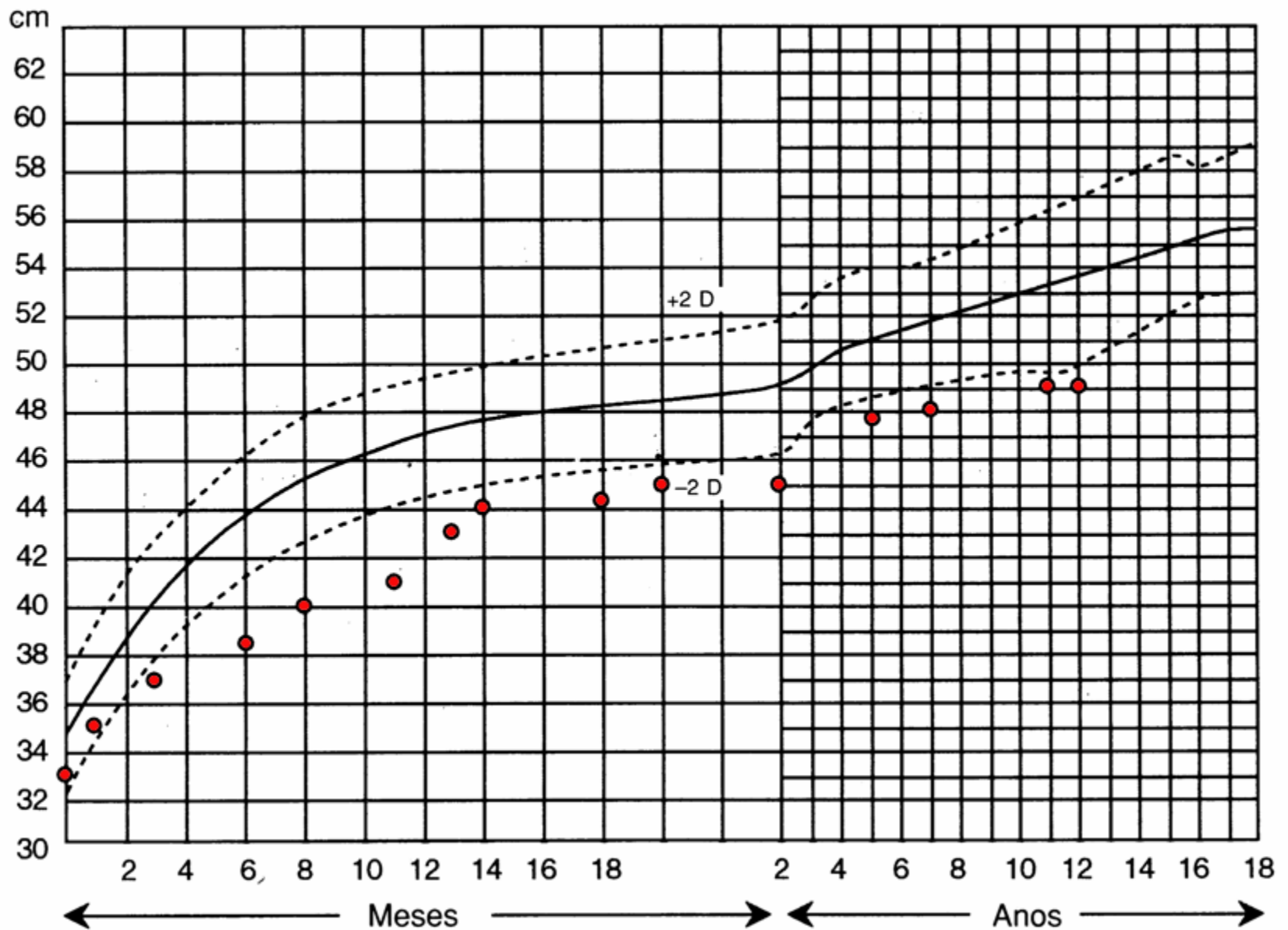
# Outras alterações neurológicas

---

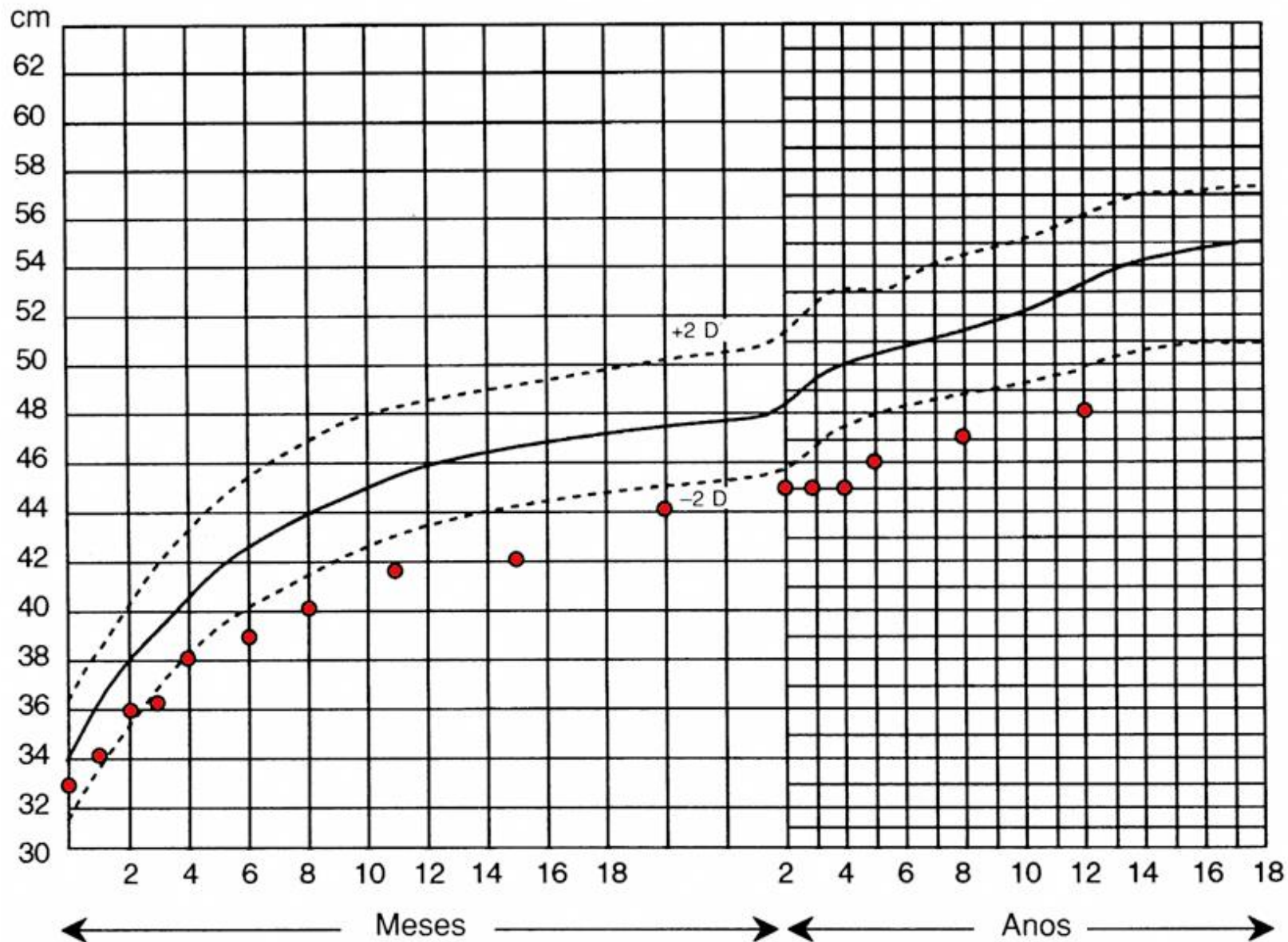
- há considerável variação individual no grau e padrão de disfunção motora
  - entre vários fatores que podem interferir nesta variabilidade está a presença de alguma condição médica tal como doença cardíaca congênita, crises convulsivas, hipotireoidismo, grau de hipotonia etc.
-



**perímetro cefálico (NCHS) em meninas, meninos e indivíduos com SD (mod. Rogers & Coleman, 1992)**



**evolução do perímetro cefálico de um rapaz de 14 anos com SD**



**evolução do perímetro cefálico de uma menina de 14 anos com SD**

# Capacidades intelectuais

---

- ❑ desde as descrições originais tem se considerado a deficiência mental como uma das características mais constantes da SD
  - ❑ na maioria dos trabalhos publicados, as crianças obtém, em testes formais de inteligência, pontuações no QI que variam entre 20 e 85
-



# Capacidades intelectuais

---

- ❑ a SD é a causa de 17% dos casos de deficiência mental nos USA
  - ❑ Moore (1973) avaliando 2750 indivíduos com SD encontrou 2 com QI acima de 85 e 7 com QI entre 70 e 84
  - ❑ a disfunção cognitiva observada nestes pacientes pode ser heterogênea
  - ❑ há evidências de declínio no QI que pode ser observado à partir dos 6 meses de idade
-

# Capacidades intelectuais

---

- ❑ pacientes com SD demonstram prejuízos significativos em, praticamente, todas as áreas do funcionamento intelectual especialmente na compreensão verbal e raciocínio(Rondal *et al.*, 1987)
  - ❑ em comparação com controles com DM pontuam menos em testes de orientação, coordenação óculo-manual, memória visual, nomeação de objetos e conhecimentos gerais (Thase *et al.*, 1984)
-

# Capacidades intelectuais

## desenvolvimento mental na síndrome de Down com mosaico

---

- Fishler e Koch (1991) avaliaram o desenvolvimento intelectual de 30 pacientes com SD com mosaico e 30 com trissomia 21
    - **mosaico**: 16 do sexo masculino e 14 do feminino
    - idades variando entre 2 e mais de 18 anos
    - pareados por idade cronológica e sexo com o grupo trissomia
  - testes utilizados na avaliação:
    - escalas de desenvolvimento de Gesell
    - escala de Kuhlmann-Binet
    - escala de inteligência de Stanford-Binet
    - escala de internacional de performance de Leiter
    - teste de vocabulário Peabody
    - teste de inteligência para adultos Weschler WAIS-R
    - teste de inteligência para crianças Weschler WISC-R
-

# Capacidades intelectuais

desenvolvimento mental na síndrome de Down com mosaico

---

## □ resultados

### ■ grupo trissomia:

□ média do QI foi de 52 (18 – 78) dp 14.6

### ■ grupo mosaico:

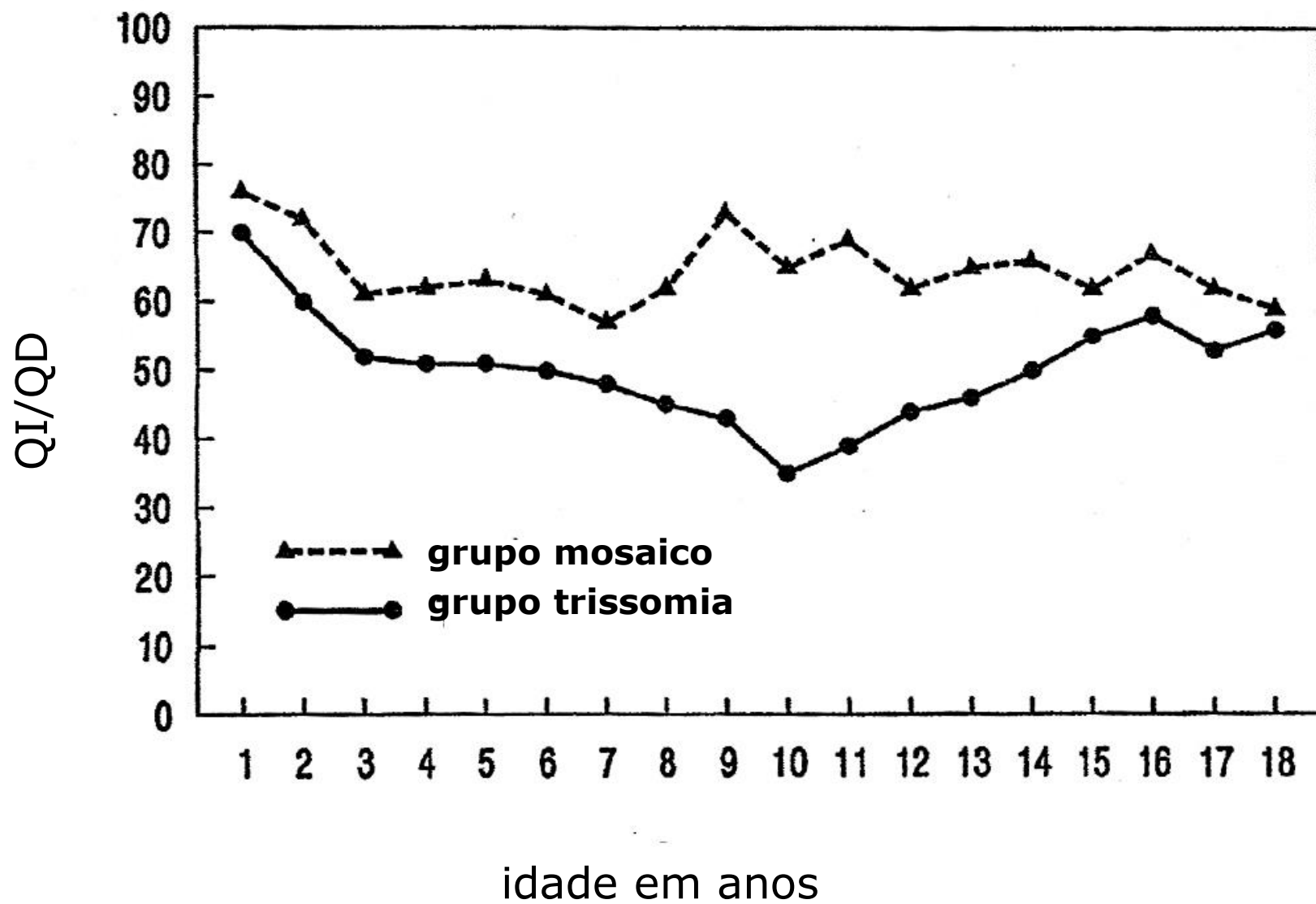
□ média do QI foi de 64 (43 – 92) dp 13.8

■ média o QI no sexo masculino: 64

■ média do QI no sexo feminino: 67

■ não houve correlação entre o QI e a porcentagem de células normais

---



# Capacidades intelectuais

---

- ❑ avaliações do QI em indivíduos com SD têm mostrado aumentos significativos nas última décadas
  - ❑ os dados referentes à avaliação da inteligência em pacientes com SD devem ser interpretados cuidadosamente
  - ❑ o declínio descrito anteriormente pode ser apenas aparente
-

# Estabilidade das habilidades cognitivas (Carr, 2005)

---

- estudos longitudinais de mostram um declínio do QI na população geral com a idade:
    - **o declínio é:**
      - precoce e rápido no caso da inteligência não verbal (habilidade fluida)
      - tardio e mais lento na inteligência verbal (habilidade cristalizada)
-



# Estabilidade das habilidades cognitivas

(Carr, 2005)

---

- estudos em indivíduos com SD diferem em dois aspectos:
    - as habilidades cristalizadas (verbais) parecem manter-se menos bem do que em indivíduos da população geral
    - o declínio nas habilidades fluidas é menos consistente do que o que ocorre na população geral
-

# Estabilidade das habilidades cognitivas (Carr, 2005)

---

- “inteligência cristalizada” em indivíduos com SD:
    - grupos SD com idades entre 20 e 40 anos mostram um declínio nas provas verbais variando de 17% a 29%
    - na população geral a queda observada entre os 20 e os 80 anos foi de 7%
    - aparentemente as habilidades verbais parecem ser menos cristalizadas em pessoas com SD do que em indivíduos da população geral
-

# Aprendizagem na SD

---

- ❑ não sabemos até que ponto a experiência pode modificar o cérebro normal
  - ❑ não sabemos se as possibilidades de plasticidade cerebral que ocorrem em indivíduos normais ocorrem da mesma forma em indivíduos com SD
  - ❑ não sabemos quais modificações cerebrais induzidas por várias formas de estimulação podem se traduzir em melhoras comportamentais ou cognitivas
  - ❑ não sabemos quais modificações podem ser benéficas ou não
-

# Aprendizagem na SD

---

- ❑ Ohr e Fagen (1991, 1993) estudaram a habilidade de crianças com SD para aprender comportamentos motores à partir da contingência entre seus próprios movimentos (chutar com os pés) e reforço
  - ❑ crianças com 3 meses de idade (todo o grupo) mostraram-se inteiramente normais nesta tarefa, incluindo a aprendizagem inicial, rapidez de aquisição e retenção
  - ❑ crianças com 9 meses (parte do grupo) mostraram-se prejudicadas nesta tarefa
  - ❑ concluíram haver uma diminuição na condicionabilidade de crianças com SD após os 6 meses de idade
-

# Aprendizagem na SD

---

- ❑ apresentam diferenças e não simplesmente atrasos no desenvolvimento no período pré-verbal:
    - comunicação gestual
    - atenção
    - comportamentos de aprendizagem
  - ❑ o desenvolvimento das habilidades comunicativas não segue o mesmo curso do observado em crianças normais
    - na idade em que se espera que iniciem atenção conjunta não pedem objetos ou ajuda com objetos
    - sua atenção é mais focada em pessoas e menos em objetos
    - demonstram menos interesse e prazer no aprender (Sigman, 1999)
-

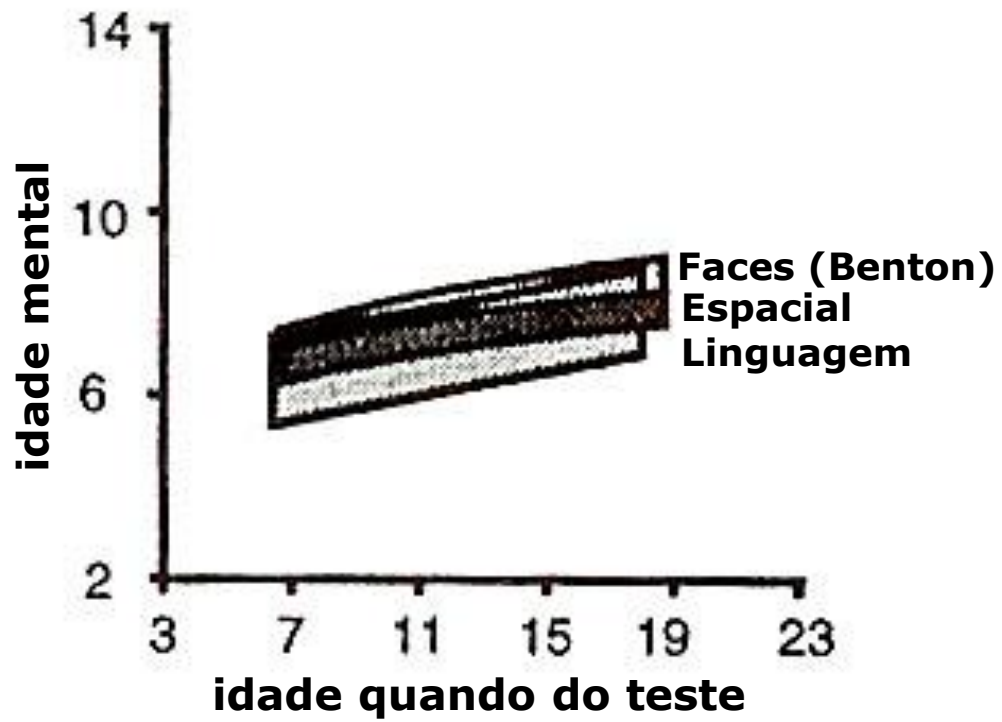
# Aprendizagem na SD

---

- ❑ estudos sobre a aprendizagem da linguagem demonstram que o prejuízo na aquisição da mesma pode ser bastante severa, principalmente nos domínios da sintaxe e da fonologia mas existem casos nos quais esta capacidade pode ser considerada normal (Tager-Flusberg, 1999; Thordardottir et al., 2002; Vicari et al., 2002)
  - ❑ bebês com SD mostram habilidades pré-linguísticas normais (balbucio e imitação) porém podem demonstrar déficits no uso de solicitações não verbais (Mundy et al., 1988)
  - ❑ as dificuldades desproporcionais no desenvolvimento da linguagem parecem ser independentes dos processos de aprendizagem e de memória
  - ❑ parece haver um problema de instabilidade de aquisição
-

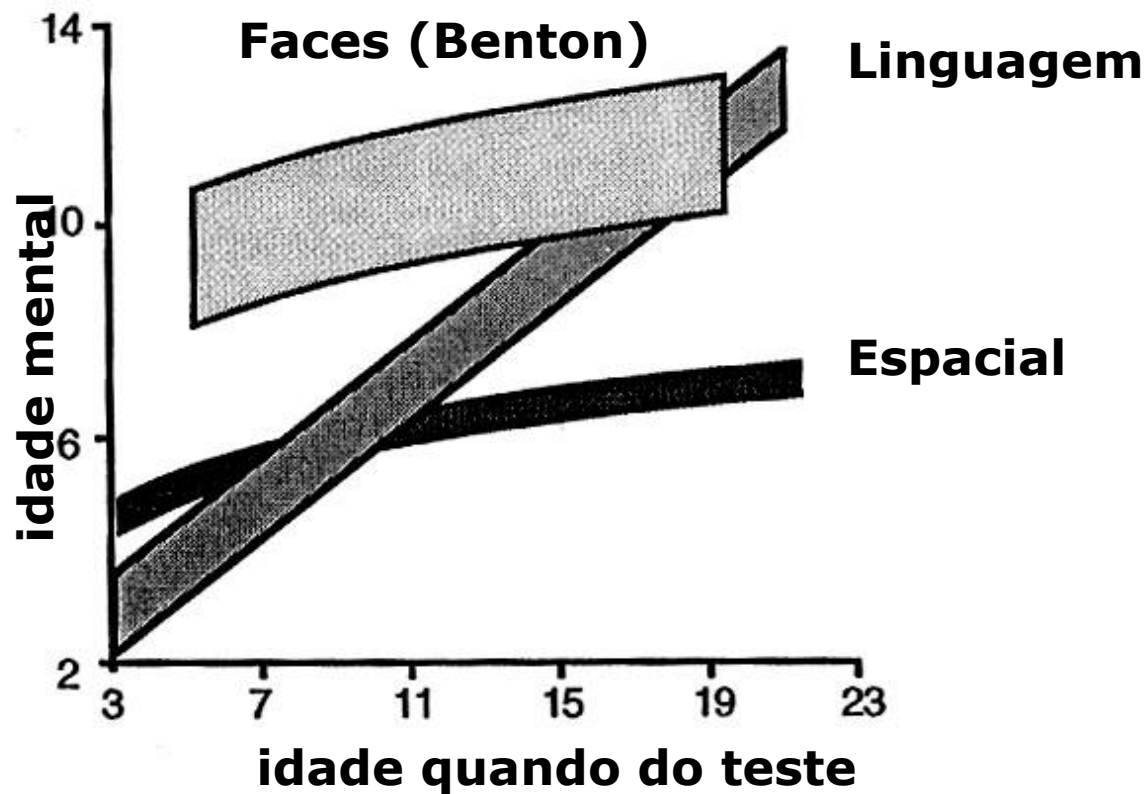
## **Síndromes genéticas com comportamentos associados, possivelmente, específicos**

|                  |                                                                            |
|------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| s. Prader-Willi  | <b>hiperfagia</b>                                                          |
| s. Lesch-Nyhan   | <b>auto-agressão extrema</b>                                               |
| s. de Down       | <b>habilidades visuais &gt; habilidades auditivas receptivas</b>           |
| s. Smith-Magenis | <b>tendência à introduzir objetos nos orifícios corporais; auto-abraço</b> |
| s. Williams      | <b>altas habilidades de linguagem e pobre funcionamento viso-espacial</b>  |
| s. de Rett       | <b>estereotipias manuais</b>                                               |
| s. de Angelman   | <b>marcha atáxica e episódios de riso</b>                                  |
| s. cri-du-chat   | <b>choro tipo “grito/miado de gato” na infância</b>                        |

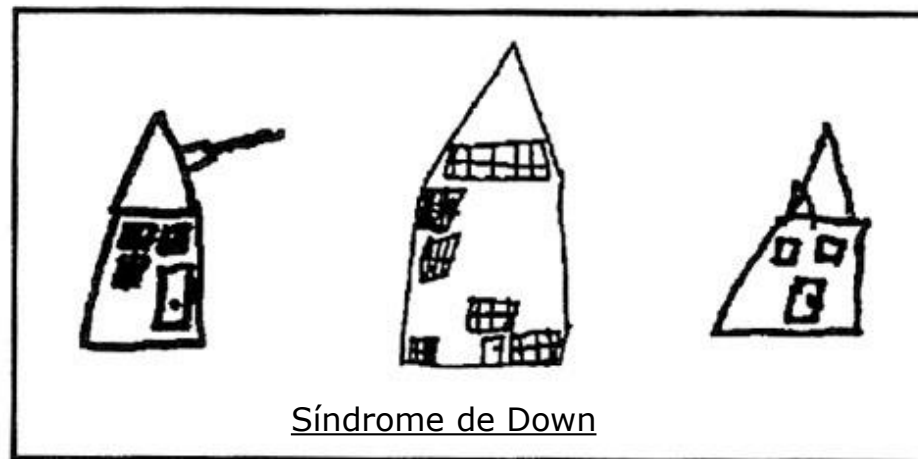
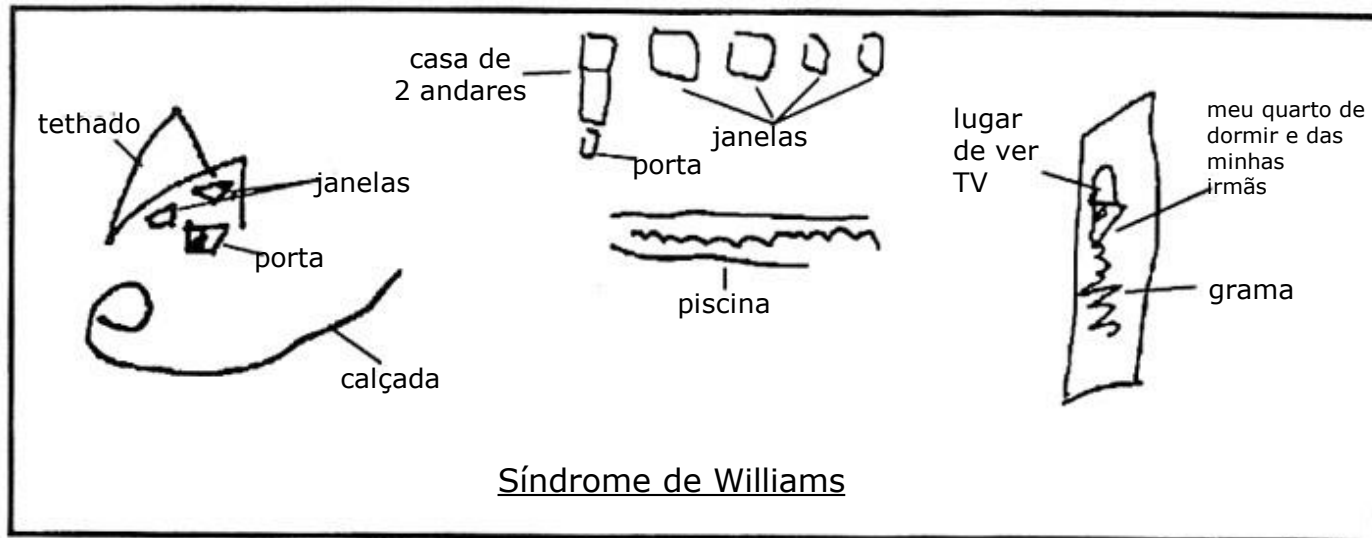


**síndrome de Down**





**linguagem, processamento facial e espacial na síndrome de Williams**



desenhos livres de casas: pacientes com SW e SD pareados por QI

# Doença de Alzheimer

---

- a doença de Alzheimer (DA) é a mais comum causa de demência associada à idade avançada
  - há indícios de que adultos com SD são mais propensos a apresentar a DA do que adultos não-Down
  - os achados neuropatológicos observados na DA e nos pacientes com SD e demência são bastante similares
-

# Doença de Alzheimer

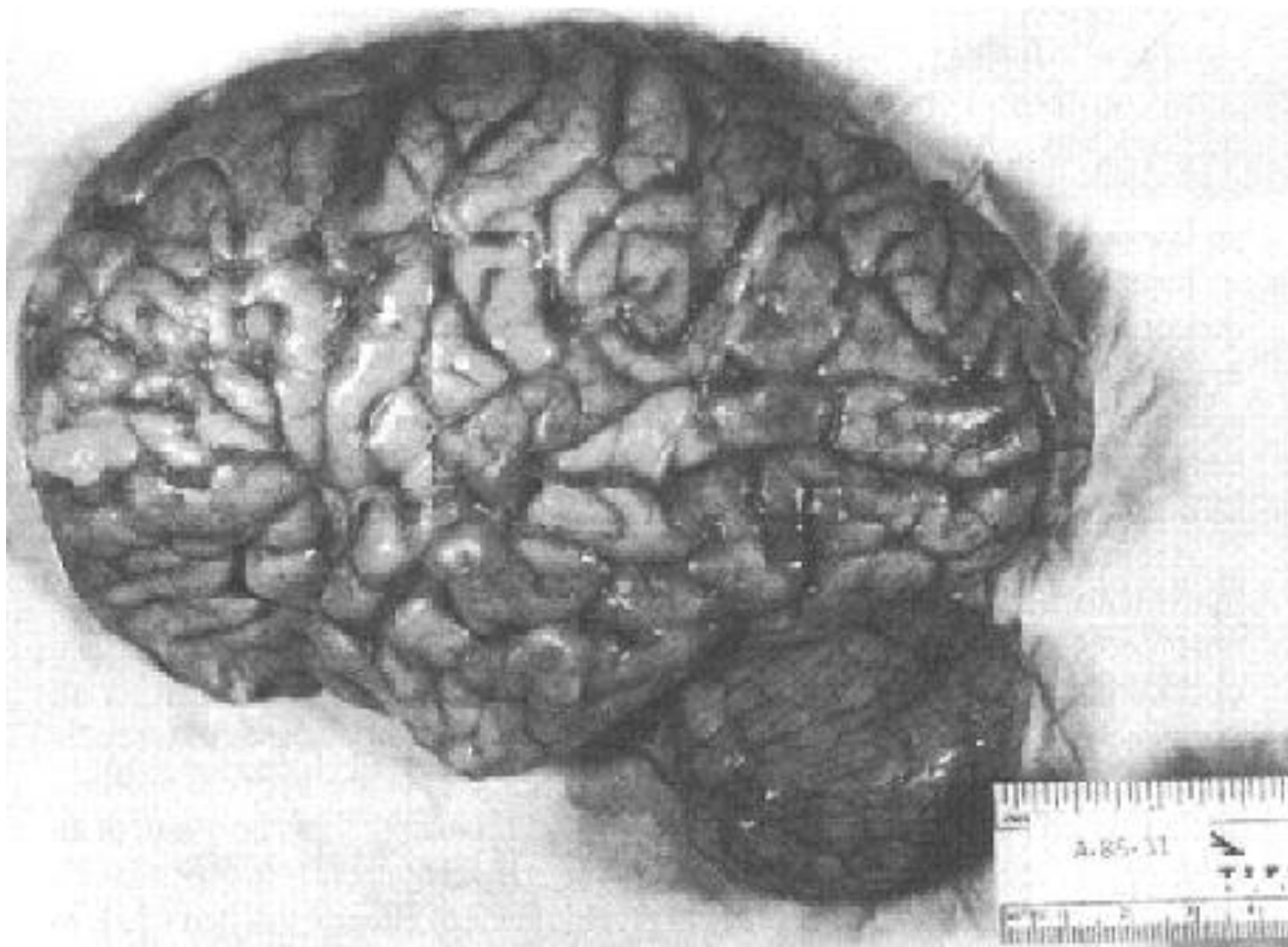
---

- pacientes com SD desenvolvem os sinais neuropatológicos característicos da DA muito mais cedo do que indivíduos com Alzheimer sem a trissomia 21
  - placas senis e enovelados neurofibrilares podem ser observados nos cérebros de indivíduos com SD que morrem após os 40 anos de idade
-

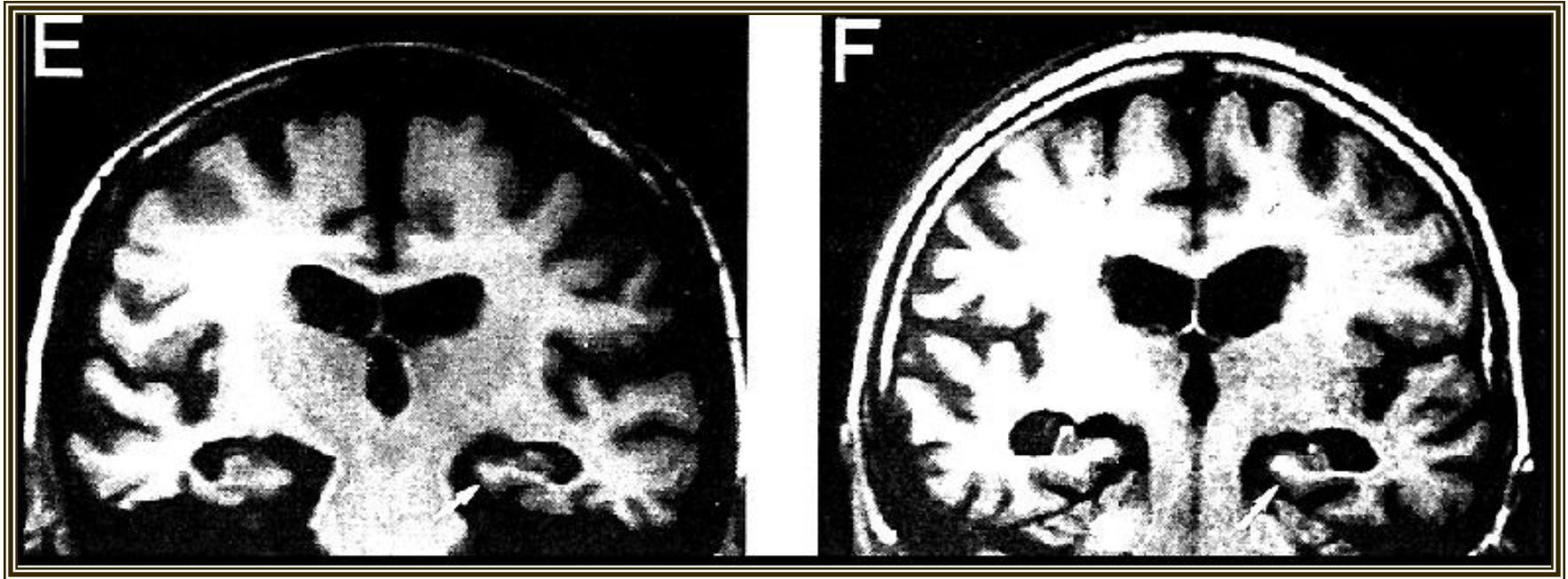
# Doença de Alzheimer

---

- ❑ alterações histológicas características da DA estão presentes na maioria dos pacientes com SD que morrem após os 35 anos de idade muito embora em boa parte destes casos não haja, em vida, nenhuma evidência de quadros demenciais (Ropper e Williams, 1980)
  - ❑ estudos de Hof et al., (1995) demonstram, entretanto, que o padrão das alterações neuropatológicas encontradas na SD, embora semelhante, não é idêntico ao observado em indivíduos idosos não-Down nem em indivíduos não-Down com DA
-



encéfalo de paciente com síndrome de Down e  
demência (mod. de Rogers e Coleman, 1992)



**ressonância nuclear magnética: cortes coronais de indivíduos com doença de Alzheimer (E) e com SD com sinais clínicos de demência (F) mostrando aumento dos ventrículos e atrofia da região do hipocampo e giro para-hipocampal (setas) (mod. de Kesslak et al., 1994**

# Doença de Alzheimer

---

- a prevalência na população geral é de 2% a 3% nos indivíduos acima dos 65 anos e possivelmente o dobro em indivíduos com mais de 80 anos
  - na população de 69 pacientes com SD estudada por Lai e Williams (1989), a prevalência foi de 8% na idade de 49 anos e de mais de 75% entre aqueles acima de 60 anos
-





# Doença de Alzheimer

---

- há evidências de que, após os 50 anos de idade, indivíduos com SD perdem habilidades ou “envelhecem” de forma mais rápida do que indivíduos com outras condições tais como deficiência mental, paralisia cerebral e epilepsia
  - Zigman et al., (1987) estudaram as habilidades adaptativas de 2144 indivíduos com SD, comparando-os com um grupo constituído por 4172 pacientes não-Down com prejuízos
-

# Doença de Alzheimer & SD

---

- dados obtidos pelo estudo colaborativo EURODERM (1991):
    - há um risco 2,7 vezes maior de desenvolvimento da DA se o indivíduo tem um parente de primeiro grau com SD
    - há um risco aumentado para a ocorrência de demência entre mães de indivíduos com SD
      - o risco encontrado foi de 5 vezes maior entre mães com idade abaixo de 35 anos e não se mostrou aumentado em mães com idade superior a 35 anos quando do nascimento do bebê com trissomia 21
    - estes dados sugerem que haja uma susceptibilidade genética conjunta para a DA e SD
-

# Quadros psiquiátricos

---

- ❑ indivíduos com SD podem apresentar problemas psiquiátricos
  - ❑ Menolascino (1965) encontrou, entre 86 crianças com SD, 11 (13%) com “condições psiquiátricas”
  - ❑ Gath & Gumley (1986) encontraram, entre 193 crianças e adolescentes com SD, 73 (38%) com algum quadro psiquiátrico
  - ❑ Lund (1988) encontrou, entre 44 adultos com SD, 11 (25%) com problemas psiquiátricos
-

# Quadros psiquiátricos

---

- Myers & Pueschel (1991) estudaram 497 indivíduos com SD:
    - 261 tinham menos de 20 anos
    - 164 tinham 20 anos ou mais
    - idade média de 19,4 anos variando entre 1 e 72
    - 288 do sexo masculino
-

# Quadros psiquiátricos

---

- quadros psiquiátricos observados:
    - desordem do déficit de atenção
    - comportamentos oposicionais
    - agressividade
    - ansiedade
    - quadros depressivos
    - prováveis quadros demenciais
    - anorexia nervosa
    - quadros fóbicos
    - desordem de Tourette
-

# Autismo infantil & SD

---

- autismo infantil tem sido descrito em pacientes com SD:
    - Myers & Pueschel (1991): em 1% dos indivíduos
    - Gath & Gumley (1986): em 10% dos pacientes
    - Lund (1988) em 11,3% dos indivíduos
  
  - estima-se a ocorrência dos distúrbios abrangentes em cerca de 13% dos indivíduos com SD e cerca de 3% a do autismo
-

- ☐ 6: [Prevalence of Pervasive Developmental Disorder in Down's Syndrome.](#)  
**Autores:** Lowenthal R, Paula CS, Schwartzman JS, Brunoni D, Mercadante MT  
**Revista:** J Autism Dev Disord (Journal of autism and developmental disorders).  
**Idioma:** Inglês  
Volume: Páginas: Data: 2007 Apr 5  
**PubMed ID:** 17410415. [PubMed - as supplied by publisher]

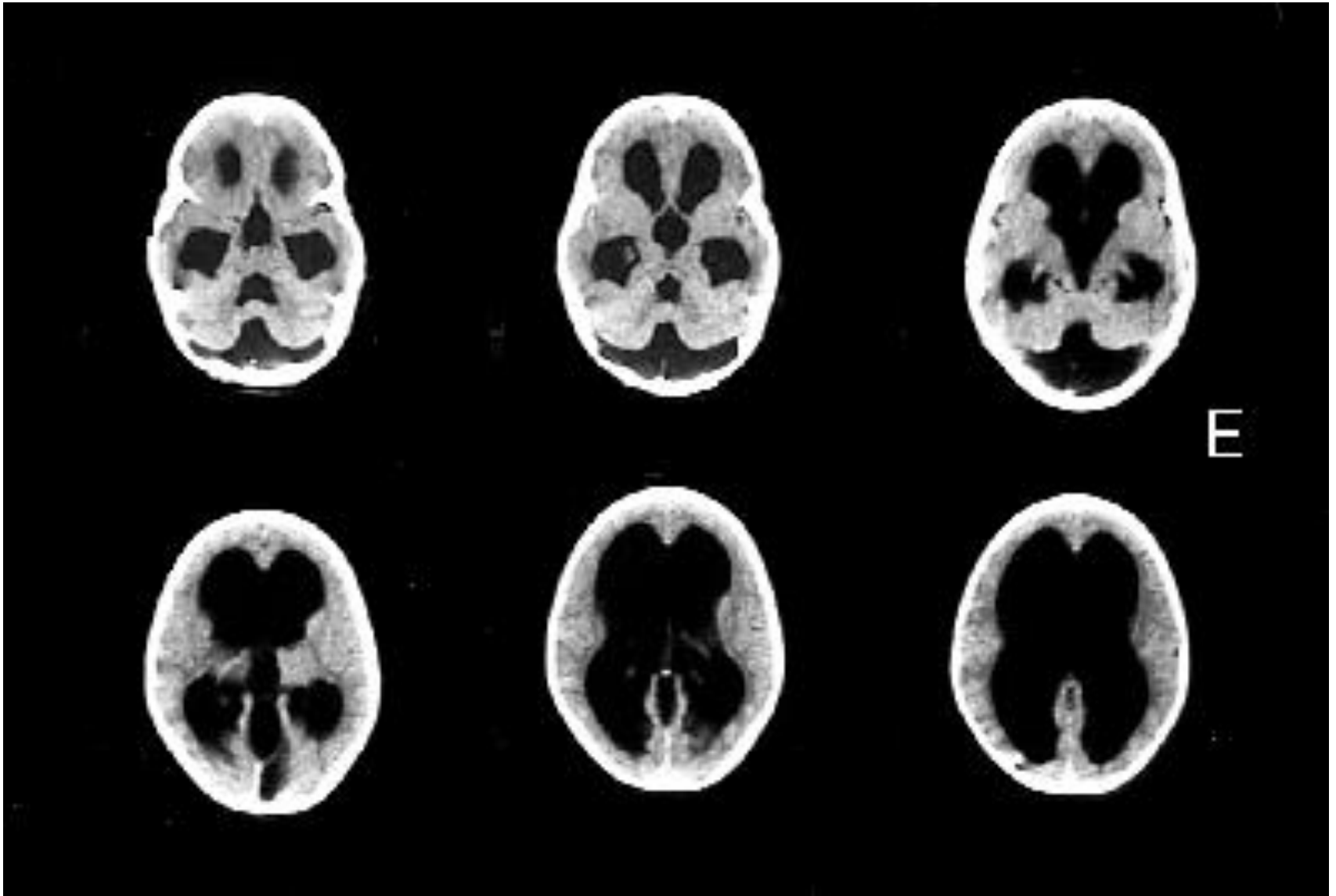
 [Ler Resumo](#)



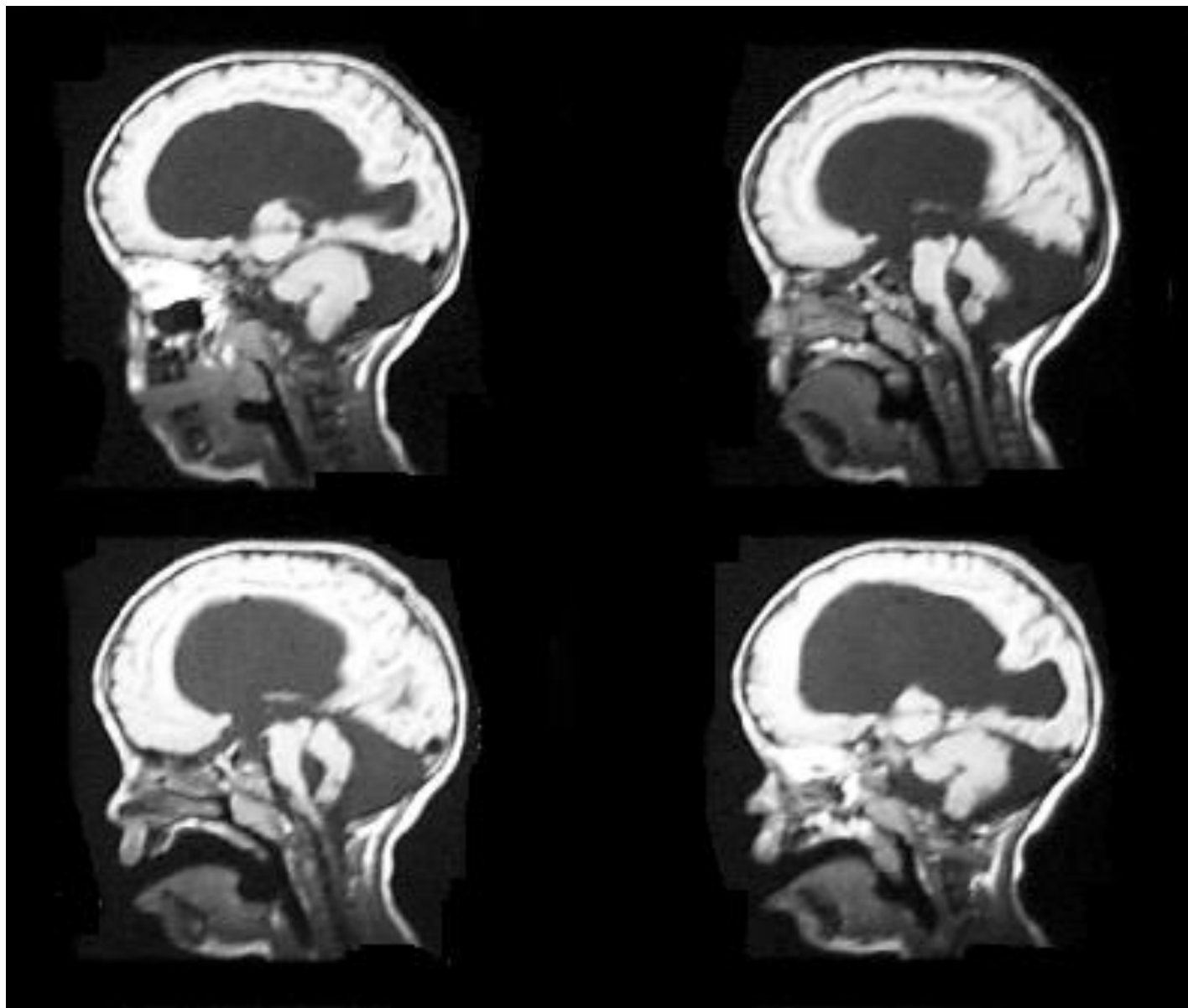
- ☐ 180 indivíduos com síndrome de Down, idades entre 5 – 19 anos
- ☐ instrumento questionário ASQ
- ☐ 15,6% TID (ASQ)
  - ☐ 5,58% autismo: 8 masc. e 2 fem.
  - ☐ 10,05% TID não autismo: 9 masc., 9 fem.
    - ☐ de 21 TID-ASQ: 14 TID-clínico
    - ☐ de 10 não TID-ASQ: 14 não TID e 2 TID-clínico



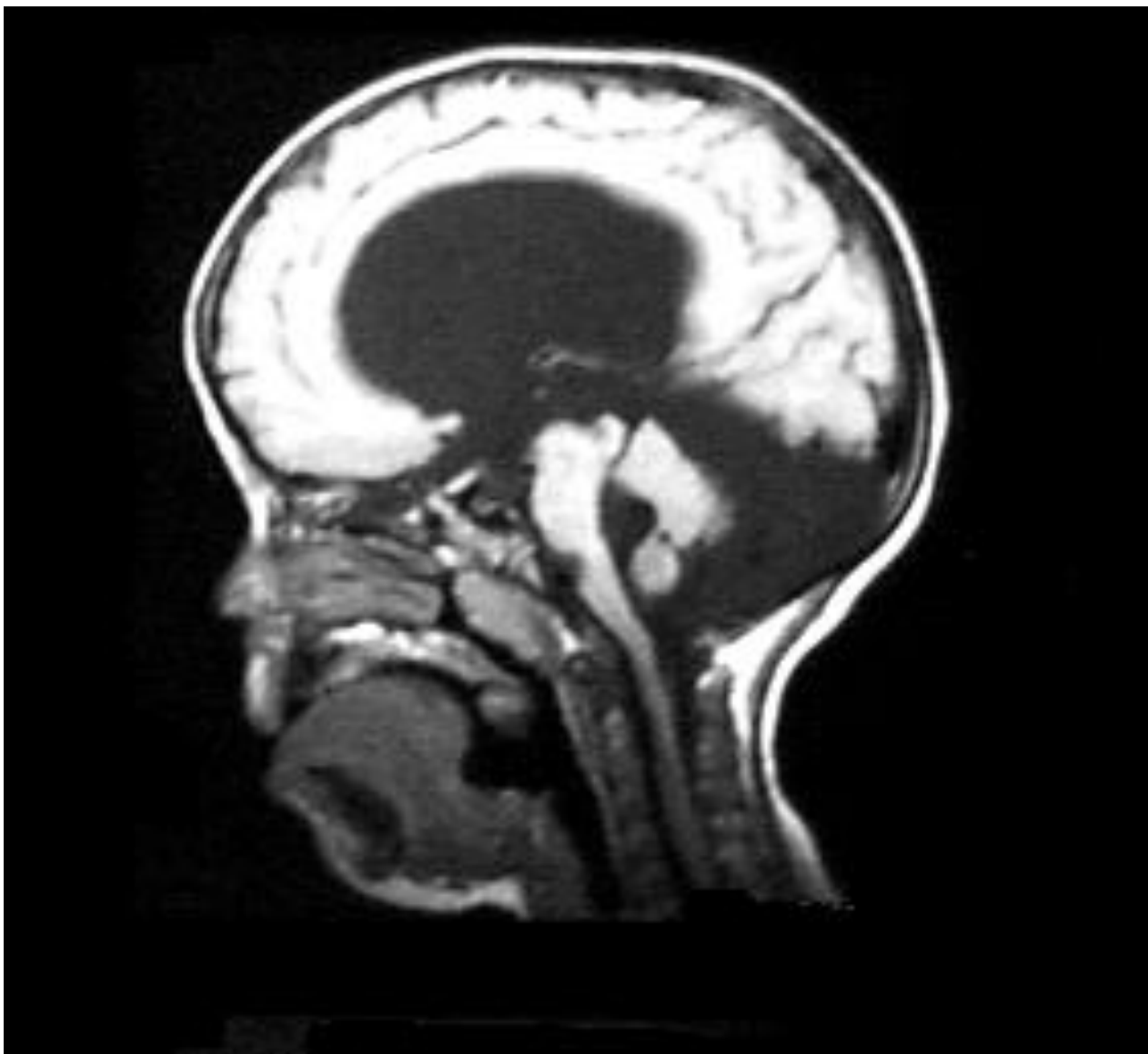
Outros problemas....



hidrocefalia + anomalia de Dandy-Walker



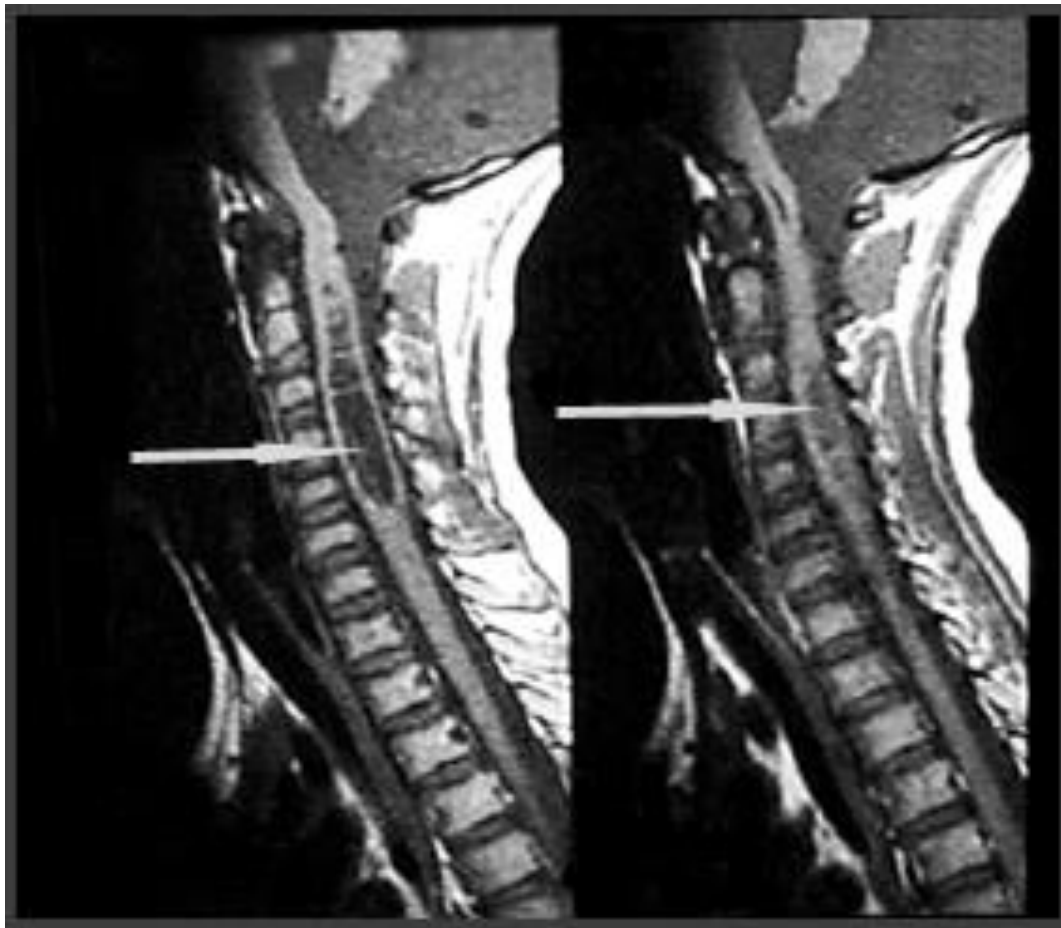
**hidrocefalia + anomalia de Dandy-Walker**



**hidrocefalia + anomalia de Dandy-Walker**



**siringomyelia**



**hidrocefalia + anomalia de Dandy-Walker**

# Apnéia do sono

---

- obstrução das vias aéreas:
    - obstrução da faringe
    - hipotonia da musculatura faríngea
    - dimensões reduzidas da traquéia
    - secreções
  
  - estes fatores facilitam:
    - apnéia do sono
    - hipoxemia
    - hipertensão pulmonar
-

# Apnéia do sono

---

- apnéia do sono
    - fatores predisponentes
      - hipotonia músculos da faringe
      - hipotonia da língua
      - redução das dimensões da cavidade oral
      - redução das dimensões da faringe
      - hipertrofia amígdalas e adenóides
      - palato estreito
      - hipoplasia da região média da face
-





# Apnéia do sono

---

- incidência estimada: entre 30% e 60%
  
  - estudo de Shott et al.(2006)
    - 65 crianças com idades entre 2 e 4 anos
      - 56 completaram polissonografia noturna
      - 57% evidências de síndrome da apnéia obstrutiva de sono
    - 69% dos pais não relataram problemas de sono em seus filhos
      - destes, 54% apresentavam polissonogramas anormais
-

# Apnéia do sono

---

- estudo de Shott et al.(2006):
    - os autores concluem que:
      - devido à alta incidência da apnéia obstrutiva de sono em crianças jovens com síndrome de Down
      - devido à pobre percepção dos pais a respeito de distúrbios do sono em seus filhos
    - é recomendável a realização de polissonografia, de rotina, entre os 3 e os 4 anos em toda criança com síndrome de Down
-

