

Doença periodontal em indivíduos com Síndrome de Down: enfoque genético

Periodontal disease in individuals with Down Syndrome: genetic focus

Lícia Bezerra CAVALCANTE¹

Juliana Rico PIRES¹

Raquel Mantuaneli SCAREL-CAMINAGA¹

RESUMO

Conceitos fundamentais da etiologia, herança e características clínicas da Síndrome de Down são utilizados nesta revisão como base para apresentação de estudos que enfocam a doença periodontal em indivíduos com Síndrome de Down, já que praticamente 100% dos mesmos desenvolvem a doença na vida adulta. Acredita-se que, juntamente com os fatores ambientais e culturais relacionados à higienização e deficiência de coordenação motora, as características imunológicas que se encontram alteradas em indivíduos portadores de Síndrome de Down, como a quimiotaxia deficiente dos neutrófilos e o número reduzido de linfócitos T maduros, possam contribuir para a maior prevalência e severidade de acometimento periodontal nos pacientes portadores de Síndrome de Down. Além disso, o padrão de destruição periodontal observado em indivíduos com Síndrome de Down é compatível com o da periodontite agressiva, com predominância de periodontopatógenos como *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* e *Tannerella forsythensis*, encontrados precocemente em crianças com Síndrome de Down (2 anos de idade) e adultos jovens (até 25 anos). É possível notar uma ligação entre o desenvolvimento de técnicas moleculares e a evolução do conhecimento sobre a Síndrome de Down, por exemplo: a identificação da presença da síndrome pela trissomia somente de uma parte do cromossomo 21 (distal do braço longo); a identificação dos genes presentes nessa região e o padrão de superexpressão (ou não) desses genes. Ainda, nesta revisão, são apresentadas perspectivas para o futuro sobre a melhor compreensão da Síndrome de Down, dentro do contexto genético, o que refletirá em tratamentos clínicos mais individualizados e eficientes, que proporcionarão melhor qualidade de vida para esses pacientes.

Termos de indexação: genética; periodontia; síndrome de down.

ABSTRACT

Fundamental concepts of etiology, inheritance and clinical characteristics of Down syndrome are used in this review as a basis for submission of studies that focus on periodontal disease in individuals with Down syndrome, since almost 100% of them develop the disease in adult life. It is believed that in association with environmental and cultural factors related to hygiene and disabilities of coordination, the immunological characteristics that are found altered in individuals with Down syndrome, such as deficient neutrophil chemotaxis and reduced number of mature T lymphocytes, may contribute to the greater prevalence and severity of periodontal involvement in patients with Down syndrome. Moreover, the pattern of periodontal destruction observed in individuals with Down syndrome is consistent with aggressive periodontitis, with a predominance of periodontopathogens such as *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*, *Porphyromonas gingivalis* and *Tannerella forsythensis* during childhood and adolescence of Down's syndrome patients. It is possible to note a relationship between the development of molecular techniques and the evolution of knowledge about Down syndrome, for example: identification of the trisomy syndrome by observing only part of chromosome 21 (distal long arm); identification of genes in this trisomic region and the pattern of superexpression (or not) of these genes. Moreover, in this review future perspectives are presented with regard to better understanding Down syndrome in the genetic context, which will reflect in more individualized and effective clinical treatments that will provide these patients with a better quality of life.

Indexing terms: genetics; periodontics; down syndrome.

INTRODUÇÃO

Em 1866, o médico John Langdon Haydon Down publicou um artigo intitulado *Observations on the ethnic classification of idiots*, onde ele apresentava a teoria de que diferentes tipos de alterações poderiam ser classificadas por características étnico-raciais¹. Dessa forma, o que se tornou a descrição de uma importante Síndrome, hoje chamada Trissomia do cromossomo 21 ou Síndrome de Down, foi originalmente descrita, segundo o próprio Down por *Mongolian type of idiot* (assim surgiu o termo Mongolismo).

Em 1959, Jerome Lejeune, em Paris, e Patricia Jacobs na Escócia, simultaneamente, descobriram que a Síndrome de Down ocorre pela presença de um cromossomo 21 extra²⁻³. Dois anos mais tarde, um importante grupo de vinte pesquisadores assinou uma carta publicada no *The Lancet*, solicitando à comunidade científica que interrompesse o uso do termo Mongolismo para designar indivíduos com Síndrome de Down. Eles propuseram que se utilizasse o termo Anomalia da Trissomia do cromossomo 21⁴.

A Síndrome de Down, causada por um cromossomo 21 extra, é chamada Trissomia Simples e ocorre em 96% dos casos, sendo que, em 80% deles, o material cromossômico

¹ Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Odontologia, Campus Araraquara. Rua Humaitá, 1680, Centro, 14801-903, Araraquara, SP, Brasil. Correspondência para / Correspondence to: RM SCAREL-CAMINAGA. E-mail: <raquel@foar.unesp.br>.

adicional tem origem materna, devido a mecanismo de não-disjunção meiótica⁵.

Entretanto, a Síndrome de Down também pode ser causada por translocação, geralmente, entre o cromossomo 21 e o 14 ou 15, que são todos cromossomos acrocêntricos⁶. Para ocorrer a translocação, os cromossomos sofrem quebras nas regiões centroméricas, de forma que um novo cromossomo será constituído pelos braços longos do cromossomo 21 e do 14 (ou 15), tornando-se um cromossomo submetacêntrico. Os braços curtos dos cromossomos envolvidos na translocação tendem a se perder nas divisões subsequentes. Esse tipo de translocação é chamada Robertsoniana e é responsável por 2% dos casos de Síndrome de Down.

Alguns indivíduos com Síndrome de Down (cerca de 2%) são do tipo mosaico, ou seja, possuem uma população de células com 46 cromossomos e outra com a Trissomia do 21. Isso ocorre por mecanismo de não-disjunção nas primeiras mitoses, após a formação do zigoto, e pode originar diferentes percentuais de mosaicismos⁶.

A Síndrome de Down é a mais frequente das cromossomopatias, ocorrendo em um a cada 600 a 1 000 nascidos vivos⁷. A idade materna está diretamente relacionada com a geração de filhos com Síndrome de Down, ou seja, em uma mulher com quarenta anos, a chance de ter um filho afetado é de uma para cem nascidos vivos⁵. A explicação mais provável para o efeito da idade materna na maior predisposição a gerar um filho com Síndrome de Down é o envelhecimento do gameta feminino, pois a gametogênese fica estacionada por muitos anos, no fim da prófase I⁶.

Casos de Síndrome de Down por translocação são mais comuns em famílias cujas mães são mais jovens. Assim, recomenda-se analisar o cariótipo dos pais para investigar se há presença de translocações equilibradas como a Robertsoniana, por causa das quais, apesar de o indivíduo ser fenotipicamente normal, ele pode transmitir o cromossomo alterado. Se for verificada a translocação em um dos pais, a chance de o casal ter outro filho com Síndrome de Down é de 20 a 25%.

Quando a Síndrome de Down é por trissomia simples, o mais provável é que a característica não se repita em outros filhos do casal, entretanto, se a mãe tiver entre 45 e 49 anos, o risco de recorrência é de 4,5% e essa porcentagem aumenta junto com a idade materna. No caso de um casal com um filho mosaico para Síndrome de Down, o risco de recorrência é menor, cerca de 1%⁵.

A Síndrome de Down é uma condição complexa, com mais de trinta características clínicas que são bastante variáveis entre os afetados e estão relacionadas com a superexpressão de genes específicos que se encontram no cromossomo 21⁸. Entre as características clínicas importantes em indivíduos com Síndrome de Down estão: hipotonia (99%), microcefalia (85%), malformações cardíacas (50%) e gastrointestinais congênitas (3%), deficiências no sistema imune, instabilidade atlanto-axial, maior incidência de ataques

convulsivos e de leucemia (15 a 20 vezes maior), perda auditiva, hipotireoidismo e anomalias oculares^{5,9}. Existem outros sinais de menor comprometimento médico, mas que são úteis na caracterização da Síndrome de Down: baixa estatura, boca entreaberta (devido à macroglossia e/ou hipotonia), epicanto, mãos curtas e largas com uma única prega palmar transversa (linha simiesca – 40%), quinto dedo encurvado (clinodactilia)⁵. Indivíduos com Síndrome de Down também apresentam senilidade prematura, provavelmente relacionada a um dano aos lipídios de células nervosas¹⁰. Entre as características observadas nos indivíduos com Síndrome de Down, somente duas ocorrem em praticamente 100% dos casos: retardo mental e modificações neuropatológicas, idênticas às observadas em indivíduos com a Doença de Alzheimer (em indivíduos com Síndrome de Down de mais de 35 anos)⁹.

Apesar de cerca de metade dos casos de aborto espontâneo ser devido a alterações cromossômicas, a Síndrome de Down é a mais compatível com a vida⁵. Entretanto, a taxa de sobrevivência de neonatais e crianças com Síndrome de Down é significativamente diminuída devido à maior frequência de malformações cardíacas e infecções respiratórias. Cerca de um quarto das crianças nativas, com defeitos cardíacos, morrem antes de completarem um ano de idade.

Apesar da maior frequência de distúrbios clínicos importantes, indivíduos com Síndrome de Down que recebem o mais precocemente possíveis cuidados médicos e odontológicos adequados, além de educação que atenda às suas necessidades especiais, podem ter um bom desenvolvimento neuromotor e da capacidade de socialização, de forma que eles e seus familiares podem possuir uma boa qualidade de vida.

Doença periodontal em indivíduos com Síndrome de Down

Palato ogival, macroglossia, língua fissurada, prevalência reduzida de cáries e aumentada de doença periodontal são as principais manifestações orais da Síndrome de Down⁵. Também são observados dentes conóides, oligodontia e retardo na erupção dentária¹¹. A prevalência reduzida de cáries em crianças com Síndrome de Down pode ser devida ao menor número de *Streptococcus mutans* na saliva e maior pH salivar¹². A prevalência de doença periodontal em adolescentes com Síndrome de Down é de 30% a 40%, sendo que em indivíduos próximos aos trinta anos essa porcentagem sobe para cerca de 100%¹³. Está comprovado que a doença periodontal é causada por fatores etiológicos locais, especialmente a placa bacteriana, mas alguns tipos de doenças e de distúrbios sistêmicos podem reduzir ou alterar a resistência ou a resposta do hospedeiro e, então, predispor a alterações periodontais¹⁴. Em vista disto, o fator etiológico e a reação tecidual não podem ser equacionados como uma simples reação de causa e efeito, além disso, não se pode atribuir aos fatores locais (com sua intensidade, frequência e duração) toda a responsabilidade pelo processo, pois os tecidos são governados pelo estado de saúde geral do paciente¹⁵.

Indivíduos com comprometimento intelectual apresentam higienização oral precária e esse é um fator importante para o surgimento da doença periodontal. Entretanto, a higienização oral precária não é capaz de, isoladamente, explicar a destruição periodontal severa que ocorre nos indivíduos com Síndrome de Down, pois se observou que a prevalência de doença periodontal foi maior em crianças com Síndrome de Down do que em crianças com semelhante retardo mental¹⁶. Em outro estudo semelhante, foram analisados pacientes com Síndrome de Down e estes foram pareados por idade com pacientes com retardo mental, mas sem Síndrome de Down. Observou-se que os indivíduos com Síndrome de Down apresentavam prevalência muito maior de doença periodontal¹⁷.

Cichon et al.¹⁸ sugeriu que a destruição periodontal severa, que ocorre nos indivíduos com Síndrome de Down, é compatível com o padrão de periodontite agressiva. *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* está associado a essa periodontite e é considerado importante na periodontite de indivíduos com Síndrome de Down¹⁹. Vale salientar que vários periodontopatógenos podem colonizar muito precocemente a cavidade oral de indivíduos com Síndrome de Down. Foram detectados, por Reação em Cadeia da Polimerase (PCR – *Polymerase Chain Reaction*) nove de dez espécies de periodontopatógenos em placas subgingivais de indivíduos portadores de Síndrome de Down de 2 a 4 anos de idade, com significativa diferença em relação ao controle. *Porphyromonas gingivalis* (P.g.), *Tannerella forsythensis* (T.f) e *Treponema denticola* (T.d.), considerados importantes na periodontite do adulto, foram encontrados em crianças com Síndrome de Down desde os dois anos, sendo que em crianças não-sindrômicas, apenas o *Tannerella forsythensis* foi detectado a partir de oito anos de idade. A ocorrência de todas as espécies testadas aumentou gradualmente com a idade (até 13 anos), mas manteve a prevalência significativamente maior no grupo Síndrome de Down²⁰.

Alguns fatores são propostos para explicar a prevalência e a severidade aumentada da destruição periodontal associada com a Síndrome de Down. Sabe-se que os indivíduos com Síndrome de Down apresentam algumas alterações no sistema imune. Embora o número de neutrófilos e monócitos seja normal, suas funções de quimiotaxia e fagocitose são diminuídas^{5,21}. A quimiotaxia deficiente dos neutrófilos foi correlacionada à maior perda de osso alveolar ($p < 0,05$)²². Juntamente com o número reduzido de linfócitos T maduros que esses indivíduos apresentam, tais características podem contribuir para a progressão da doença periodontal nos portadores de Síndrome de Down, quando comparados com indivíduos normais e com semelhante deficiência mental²³. Outra característica peculiar do sistema imune dos indivíduos com Síndrome de Down é a superexpressão da enzima superóxido-dismutase 1 (SOD 1), cujo gene está localizado no cromossomo 21. Essa enzima

converte rapidamente superóxidos em peróxido de hidrogênio. Devido à trissomia, encontram-se níveis da enzima 50% a 150% mais elevados quando comparados ao controle. Esses altos níveis são capazes de provocar nos polimorfonucleares (PMN) drástica redução de superóxidos, diminuindo a capacidade dessas células de agir contra microorganismos que requeiram estritamente superóxidos para serem destruídos⁵.

Fibroblastos gengivais de portadores de Síndrome de Down estimulados com lipopolissacarídeos (LPS) de *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* expressam mais ciclooxigenase 2 (COX-2), o que induz à produção de prostaglandina E₂ (PGE₂), cuja concentração se mostra elevada no fluido gengival²⁴. A PGE₂ atua como um potente estimulador de reabsorção óssea, e também foi encontrada em níveis mais elevados no fluido gengival de indivíduos com Síndrome de Down, sugerindo que este seria um importante fator para a patogênese da doença periodontal nesse grupo²⁵.

É possível imaginar que, devido às particularidades do sistema imune de indivíduos com Síndrome de Down, e pela superexpressão de genes contidos no cromossomo 21, a cinética da doença periodontal pode mostrar diferentes padrões de ativação e inibição de citocinas e enzimas durante a evolução da doença. Com relação à investigação do papel de enzimas na doença periodontal de indivíduos com Síndrome de Down, as mais estudadas são as metaloproteinases (MMPs), pois são as principais enzimas que atuam na degradação tecidual. Halinen et al.²⁶ identificaram concentrações elevadas de MMP-8 (colagenase derivada de neutrófilos) no fluido gengival de indivíduos com Síndrome de Down, em relação a indivíduos não-sindrômicos. A forma ativa da MMP2 (colagenase tipo IV), assim como a expressão do gene (concentração do RNA mensageiro - RNAm) também foi significativamente elevada em fibroblastos gengivais de indivíduos com Síndrome de Down em relação ao controle²⁷.

Relação entre a evolução do conhecimento da Síndrome de Down e o desenvolvimento tecnológico

Caspersson et al.²⁸ introduziram a técnica de bandeamento à análise citogenética, assim, os cromossomos puderam ser melhor identificados e subdivididos em regiões ou bandas. Nesse mesmo ano, foi relatado que um indivíduo sem Síndrome de Down possuía trissomia de parte do cromossomo 21. Comparando-se com a análise citogenética de indivíduos com Síndrome de Down, os autores concluíram que a síndrome ocorre quando há trissomia da parte distal do braço longo do cromossomo 21. Estudos posteriores refinaram a localização da região importante para a Síndrome de Down, a 21q22 (lê-se: braço longo do cromossomo 21, região 2, banda 2), e postularam que a severidade da síndrome dependeria da extensão dessa região trissômica⁴.

Com o desenvolvimento das técnicas de sequenciamento genético, alguns dos primeiros genes investigados foram do receptor de interferon- α (IFNAR-1)

e da SOD 1, presentes no cromossomo 21²⁹. A comunidade científica começou a se unir para identificar novos genes e, em 1996, foi oficialmente estabelecido um consórcio internacional entre vários grupos de pesquisa para sequenciar os genes presentes no cromossomo 21³⁰. O trabalho final foi publicado na *Nature* em 2000, sendo identificados 225 genes no 21q³¹. Assim, confirmou-se que o cromossomo 21 é relativamente um cromossomo pobre, pois o conteúdo de genes corresponde a menos de 1% do genoma humano. Isso pode explicar porque a trissomia do cromossomo 21 é compatível com a vida⁴.

Dentre os genes identificados no cromossomo 21 foram inferidas as funções de 122 deles, sendo: fatores de transcrição, reguladores e moduladores (17 genes); proteases e inibidores (6 genes); kinases (8 genes); fosfatases (2 genes); moléculas de adesão (4 genes); receptores (5 genes); entre outros³².

O desenvolvimento das técnicas de manipulação do RNA propiciou estudar e interferir na expressão de genes. Apesar de estar bem estabelecido que alguns genes presentes no cromossomo 21 têm maior taxa de expressão, por estarem em trissomia, não se pode afirmar que todos os genes seguem tal padrão de expressão, simplesmente por se localizarem no cromossomo 21. Além disso, não se sabe se o estado trissômico de genes no cromossomo 21 afetaria a expressão de outros genes localizados em outros cromossomos. Para elucidar questões como essas, esforços têm sido feitos para quantificar os níveis de RNAm transcritos a partir de genes do cromossomo 21 em indivíduos com Síndrome de Down. Para investigar os níveis de expressão genética, bem como quais genes são transcritos em determinados tecidos (Transcriptoma) tem-se utilizado técnicas moleculares como RT-PCR, *northern-blot*, hibridização *in situ* e *microarray*³³.

Perspectivas para o futuro

As avançadas técnicas moleculares e as informações obtidas com a genômica deverão ser utilizadas, em um primeiro momento, para conhecer as diferenças que a condição da trissomia do 21 traz, em relação aos indivíduos euplóides. A partir daí, tais informações poderão ser empregadas na busca de possíveis tratamentos que visem melhorar a saúde dos indivíduos com Síndrome de Down e aumentar sua qualidade de

vida e de seus familiares. A investigação de padrões de expressão dos genes do cromossomo 21 e sua provável influência na transcrição de outros genes permitirão compreender melhor sistemas biológicos inteiros (vias metabólicas, sinalização, regulação da transcrição) e assim contribuir com o estudo de outros males, como a Doença de Alzheimer. Na periodontia, o conhecimento da imunogenética dos indivíduos com Síndrome de Down poderá trazer soluções mais eficientes para esses pacientes especiais em termos de tratamento.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Nos últimos anos, vários estudos têm indicado que a alta prevalência da doença periodontal em indivíduos com Síndrome de Down é devida às características deficientes do seu sistema imune e não devida, somente, à higienização oral precária. Conforme evoluem as técnicas de biologia molecular, tais conhecimentos têm sido empregados na melhor compreensão da Síndrome de Down, abrangendo inclusive a área odontológica.

Agradecimentos

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (processo 2005/00588-1 e 2005/03175-0) pelo apoio.

Colaboradores

LB CAVALCANTE participou da pesquisa bibliográfica, redação e adequação do texto às normas da revista. JR PIRES participou da elaboração da ideia original de estudar o assunto, da discussão da relevância das informações incluídas neste artigo e na forma de apresentá-las. RM SCAREL-CAMINAGA participou da concepção da proposta do artigo, da pesquisa bibliográfica, redação e supervisão das etapas de elaboração do artigo.

REFERÊNCIAS

1. Down J.L.H. Observation on ethnic classification of idiots. London Hospital Reports. 1866;3:259-62.
2. Lejeune J, Gautier M, Turpin R. Etudes des chromosomes somatique de neuf enfants mongoliens. Comptes Rendus Academie des Sciences. 1959;248:1721-2.
3. Jacobs P, Baikie W, Court-Brown W, Strong J. The somatic chromosomes in mongolism. Lancet. 1959;1(7075):710.
4. Allen G, Benda CE, Böök JA, Carter CO, Ford CE, Chu EH, et al. Mongolism. Am J Hum Genet. 1961;13(4):426.
5. Mustacchi Z, Peres S. Genética baseada em evidências. São Paulo: CID Editora; 2000.
6. Borges-Osorio MR, Robinson WM. Genética humana. 2. ed. Porto Alegre: Artmed; 2002. p. 68-115.

7. Desal SS. Down syndrome: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;84(3):279-85.
8. Carter CO, Hamerton JL, Polani PE, Gunalp E, Weller SD. Chromosome translocation as a cause of familial mongolism. *Lancet.* 1960;2(7152):678-80.
9. Nizetic D. Functional genomics of the down syndrome. *Croat Med J.* 2001;42(4):421-7.
10. Brooksbank BW, Balázs R. Superoxide dismutase and lipoperoxidation in Down's syndrome fetal brain. *Lancet.* 1983;1(8329):881-2.
11. Rey SC, Birman EG. Odontologia e síndrome de down aspectos crânio-faciais. In: Mustacchi Z, Rozone G. Síndrome de down: aspectos clínicos e odontológicos. São Paulo: CID Editora; 1990. p. 198-217.
12. Stabholz A, Mann J, Sela M, Schurr D, Steinberg D, Shapira J. Caries experience, periodontal treatment needs, salivary pH, and *Streptococcus mutans* counts in a preadolescent Down syndrome population. *Spec Care Dentist.* 1991;11(5):203-8.
13. Reuland-Bosma W, Van DLJ. Periodontal disease in Down's syndrome: a review. *J Clin Periodontol.* 1986;13:64-73.
14. Fedi Jr PF, Vernino AR. Fundamentos da periodontia. 3. ed. São Paulo: Premier Editora; 1998.
15. Lascala NT, Moussalli NH. Periodontia clínica: especialidades afins. São Paulo: Artes Médicas; 1980.
16. Swallow NJ. Dental disease in children with Down's syndrome. *J Ment Defic Res.* 1964;8:102-18.
17. Saxen L, Aula S, Westermarck T. Periodontal disease associated with Down's syndrome: an orthopantomographic evaluation. *J Periodontol.* 1977;48(6):337-40.
18. Cichon P, Crawford L, Grima WD. Early-onset periodontitis associated with Down's syndrome--clinical interventional study. *Ann Periodontol.* 1998;3(1):370-80.
19. Barr-Agholme M, Dahllof G, Linder L. *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Campylobacter* and *Porphyromonas gingivalis* in subgingival plaque of adolescents with Down's syndrome. *Oral Microbiol Immunol.* 1992;7(4):244-8.
20. Amano A, Kishima T, Kimura S, Takiguchi M, Ooshima T, Humada S, et al. Periodontopathic bacteria in children with Down Syndrome. *J Periodontol.* 2000;71(2):249-55.
21. Sreedevi H, Munshi AK. Neutrophil chemotaxis in Down syndrome and normal children to *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *J Clin Pediatr Dent.* 1998;22(2):141-6.
22. Izume Y, Sugiyama S, Shinozuka O, Yamazaki T, Ohshima T, Ishikawa I. Defective neutrophil chemotaxis in Down's syndrome patients and its relationship to periodontal destruction. *J Periodontol.* 1989;60(5):238-42.
23. Barr-Agholme M, Dahllof G, Modeer T, Ångström P. Periodontal conditions and salivary immunoglobulins in individuals with Down syndrome. *J Periodontol.* 1998;69(10):1119-23.
24. Otsuka Y, Ito M, Yamaguchi M, Saito S, Uesu K, Kasai K, et al. Enhancement of lipopolysaccharide-stimulated cyclooxygenase-2 mRNA expression and prostaglandin E2 production in gingival fibroblasts from individuals with Down syndrome. *Mech Ageing Dev.* 2002;123(6):663-74.
25. Barr-Agholme M, Krekmanova L, Yucel-Lindberg T, Shinoda K, Modeer T. Prostaglandin E2 level in gingival crevicular fluid from patients with Down syndrome. *Acta Odontol Scand.* 1997;55(2):101-5.
26. Halinen S, Sorsa T, Ding Y, Ingman T, Salo T, Kontinen YT, et al. Characterization of matrix metalloproteinase (MMP-8 and -9) activities in the saliva and in gingival crevicular fluid of children with Down's syndrome. *J Periodontol.* 1996;67(8):748-54.
27. Komatsu T, Kubota E, Sakai N. Enhancement of matrix metalloproteinase (MMP-2) activity in gingival tissue and cultured fibroblasts from Down's syndrome patients. *Oral Diseases.* 2001;7(1):47-55.
28. Caspersson T, Hultén M, Lindsten J, Zech L. Distinction between extra G-like chromosomes by quinacrine mustard fluorescence analysis. *Exp Cell Res.* 1970;63(1):240-3.
29. Tan Y H, Tischfield J, Ruddle F H. The linkage of genes for the human interferon-induced antiviral protein and indophenol oxidase-B traits to chromosome G-21. *J Exp Med.* 1973;137(2):317-30.
30. Patterson D, Sakaki Y. The international consortium to sequence human chromosome 21. *Genome Digest.* 1997;4:9-10.
31. Hattori M, Fujiyama A, Taylor TD, Watanabe H, Yada T, Park HS, et al. The DNA sequence of human chromosome 21. *Nature.* 2000;405(6787):311-9.
32. Gardiner K, Davison M. The sequence of human chromosome 21 and implications for research into Down syndrome. *Genome Biol.* 2000;1(2):1-9.
33. Strachan T, Read AP. Genética molecular humana. 2. ed. São Paulo: Artmed; 2002. p. 465-90.

Recebido em: 18/5/2007
Aprovado em: 28/10/2007