

## Síndrome de Rubinstein Taybi. Um Caso Clínico de Apresentação no Período Neonatal

VICTOR NEVES, TERESA TOMÉ, ANTÓNIA MARQUES, ODÍLIA NASCIMENTO, MARQUES VALIDO

*Serviço de Pediatria  
Maternidade Dr. Alfredo da Costa*

### Resumo

Os autores descrevem um caso de Síndrome de Rubinstein Taybi em que as características faciais e os polegares alargados permitiram o diagnóstico na primeira semana de vida.

Salientam na evolução as infecções respiratórias de repetição, o atraso psicomotor e estatura ponderal.

Discutem as prováveis formas de transmissão deste síndrome.

**Palavras-Chave:** S. Rubinstein Taybi; dismorfia facial; polegares alargados; atraso psicomotor e estatura ponderal.

### Summary

#### Rubinstein Taybi Syndrome. A Case Report

A case of Rubinstein Taybi syndrome is reported. A classical gestalt by facial changes and broad thumbs made possible the diagnostic in the first week of life.

Morbidity was determined by mental handicap, growth retardation and recurrent respiratory infections.

**Key-Words:** Rubinstein Taybi S.; facial changes; broad thumbs; mental and growth retardation.

### Introdução

O Síndrome de Rubinstein Taybi foi descrito pela primeira vez em 1963, englobando um facies típico, alargamento distal do hallux e polegar, baixa estatura e atraso global do desenvolvimento psicomotor<sup>(1, 2, 3, 4)</sup>.

A sua prevalência na população em geral varia entre 1/25 000 e 1/720 000 conforme as séries<sup>(2, 5)</sup>. A etiologia permanece desconhecida. Na maior parte dos casos

ocorre com carácter esporádico, embora em algumas famílias se tenha posto a hipótese de uma transmissão dominante ou recessiva<sup>(1, 5, 6, 7)</sup>. Em 10 a 25% dos casos de acordo com diversos estudos<sup>(8, 9, 10)</sup> encontrou-se uma microdelecção no cromossoma 16 na região cromossómica 16p 13.3.

As características fenotípicas deste síndrome vão-se acentuando com a idade, sendo mais fácil o diagnóstico a partir do primeiro ano de vida. Dos cerca de 600 casos da literatura só cerca de 5% foram diagnosticados no primeiro mês de vida<sup>(7, 11)</sup>.

O caso clínico que apresentamos destaca-se pela precocidade do diagnóstico possibilitando uma definição do prognóstico e uma orientação no aconselhamento genético à família.

### Caso Clínico

Recém-nascido do sexo masculino, raça caucasiana, nascido na Maternidade Dr. Alfredo da Costa em Abril de 1997. É o primeiro filho de pais jovens, não consanguíneos. A gravidez foi vigiada com ecografias e exames analíticos normais. O parto foi eutócico às 34 semanas, tendo a extracção sido difícil e prolongada. O peso ao nascer de 2060 gr e o índice de Apgar foi ao 1 min. 3 e aos 5 min. 6. Teve dificuldade respiratória de agravamento progressivo e hipoxémia mantida, necessitando de suporte ventilatório durante 10 dias. Foi feito cateterismo arterial e venoso umbilical. Por hipotensão fez dopaminérgicos com boa resposta.

Às 24 horas de vida teve convulsões clónicas generalizadas, tendo feito fenobarbital, sem recorrência dos sintomas depois do 5.º dia.

Na evolução no internamento salienta-se dificuldade na tolerância alimentar, só se conseguindo o aporte entérico total no 16.º dia, tendo atingido o peso ao nascer no 25.º dia de vida.

*Correspondência:* Teresa Tomé ou Victor Neves  
Serviço de Pediatria  
Maternidade Dr. Alfredo da Costa  
Rua do Viriato - 1000 Lisboa

Aceite para publicação em 19/03/98.

Entregue para publicação em 15/06/99.

No exame objectivo apresentava hipotonia axial e um fenótipo caracterizado por: dismorfia facial com fronte proeminente, sinoforis, fendas palpebrais de inclinação antimongólica, nariz afilado com septo nasal abaixo das asas do nariz, columela fina (Figs. 1 e 2). Os pavilhões auriculares de morfologia normal estavam baixamente implantados e havia marcado hirsutismo. As mãos e pés tinham acentuado alargamento distal dos dedos predominantemente do hallux e do polegar (Fig. 3). Verificava-se ainda criptorquidia à esquerda.



FIG. 1 – Fenótipo do RN na primeira semana de vida.



FIG. 2 – Aspecto da inserção do septo nasal abaixo das asas do nariz e da inserção baixa do pavilhão auricular (4 meses).



FIG. 3 – Aspecto do alargamento distal dos dedos das mãos, principalmente do polegar (4 meses).

As características descritas e a evolução da dismorfia, permitiram colocar o diagnóstico de Síndrome de Rubinstein Taybi.

Os exames complementares realizados para melhor caracterização do síndrome, nomeadamente, ecografias cardíaca, renal e transfontanelar, radiografia do esqueleto, cariótipo convencional, foram normais, à excepção da ecografia renal que demonstrou ectasia pielocalicial à direita.

Teve alta para o domicílio após aconselhamento genético e referência à consulta de Pediatria.

A evolução após a alta cursou com infecções respiratórias recorrentes e episódios de refluxo gastroesofágico grave que motivou internamentos prolongados em serviço de pediatria. Verificou-se aos 6 meses um atraso global do desenvolvimento. O crescimento estaturoponderal tem sido deficiente sendo mais marcado em relação ao peso.

### Discussão

Este Síndrome raro, tem uma etiologia ainda desconhecida que levanta alguma dificuldade no aconselhamento genético pela possibilidade de recorrência. Dos dados da literatura sabe-se da possibilidade de recorrência em 0,4% dos irmãos <sup>(5)</sup>.

A hipótese de uma transmissão autossómica dominante apoiada em dois casos descritos de transmissão mãe-filho ou de uma transmissão autossómica recessiva não são muito prováveis <sup>(5,6)</sup>. A concordância em gémeos monozigóticos é compatível com uma neomutação dominante precoce, antes da divisão do zigoto.

Os dados disponíveis tornam assim como mais provável a existência de uma neomutação, quer uma mutação pontual, quer associada a uma microdeleção ou duplicação cromossómica. A identificação duma microdeleção no locus p13.3 do cromossoma 16 em alguns doentes, parece suportar essa hipótese <sup>(8, 9, 10, 12, 13, 14)</sup>.

No caso descrito o cariótipo convencional foi normal, e embora não nos tenha sido possível efectuar a exclusão de microdeleção pela técnica de FISH, levamos a considerar como mais provável tratar-se de uma neomutação, havendo portanto um baixo risco em futuras gestações.

Habitualmente não há história de exposição a teratógenos, não há aumento da consanguinidade e a idade média dos pais é sobreponível à da população em geral. No caso descrito estes factos foram observados e nos pais não foram detectadas quaisquer das características do síndrome.

Na história pré-natal é habitual um crescimento normal e um polihidramnios. O parto é em geral de termo

estando referido em 20% dos casos a necessidade de internamento em unidades de cuidados intensivos neonatais para suporte ventilatório e/ou nutricional.

As infecções respiratórias recorrentes facilitadas pelas características craneo-faciais, associam-se a problemas alimentares devidos a diminuição do apetite, regurgitações frequentes e a obstipação crónica grave<sup>(3, 15)</sup>. Estes problemas são causa de internamentos repetidos e prolongados no primeiro ano de vida, agravando o défice ponderal.

A sintomatologia neurológica (hipotonia, convulsões) da primeira semana de vida podem ser englobadas no síndrome, não se podendo contudo excluir a influência da asfixia moderada.

No quadro 1 comparam-se os achados do caso descrito com a revisão da literatura. A microcefalia é uma característica importante, mas na idade adulta só um terço dos indivíduos a apresentam<sup>(16)</sup>. Verifica-se um atraso global do desenvolvimento principalmente na área da linguagem.

QUADRO 1

	História Natural		Características Morfológicas			
	Séries	Caso	Séries	Caso	Séries	Caso
Polihidrâmnios	22-39%	-	Nariz proeminente	89%	+	
Parto Prétermo	9%	+	Desvio Septo nasal	71%	+	
P. Neonatal			S. N. abaixo asas nariz	93%	+	
UCI	20%	+	Microcefalia	35%	+	
Asfixia	2%	+	Boca Pequena	84%	+	
Convulsões	23%	+	Micrognatia	49%	+	
Hipotonia	67%	+	Polegar Largo	87%	+	
P. Lactente			Outros dedos largos	87%	+	
Prob. Alimentares	71%	+	Hallux Largo	100%	+	
I. R. Altas	64%	+	Ligamentos Laxos	82%	-	
Obstipação	66%	+	Clindactilia 5.º dedo	62%	-	
Não Aumento Pond.	80%	+	Pé plano	72%	-	
Hospitalizações	15%	+	Hirsutismo	75%	+	
			Criptorquidia	78%	+	

Baseado em:

- Gorlin RJ, Cohen MMJ, Levin C. «Syndromes of the head and neck», third edition. New York: Oxford University press, 1991; pp. 309-11.

- Stevens CA, Carey JC, Blackburn BL. Rubinstein Taybi Syndrome: A natural history study. *Am J Med Genet* 1990; 6 (suppl.): 30-7.

- Hennekam RCM, Boogaard MJ, Sibbles BJ, Spijker HG. Rubinstein Taybi Syndrome in the netherlands. *Am J Med Genet* 1990; 6 (suppl.): 17-29.

A possibilidade de ocorrência de outras anomalias congénitas é importante, nomeadamente de cardiopatias congénitas (PCA, CIA, CIV) em 24% dos casos, patolo-

gia genito-urinária em 28%, sendo de 78% a frequência de criptorquidia<sup>(1, 2, 3, 17)</sup>. No caso descrito verificou-se refluxo vesicouretral e criptorquidia unilateral.

**Agradecimento:** Os autores agradecem ao núcleo de iconografia do H. D. Estefânia toda a colaboração prestada.

### Bibliografia

- Smith D, Jones K. «Recognizable patterns of human malformation», second edition. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1996; pp. 92-3.
- Gorlin RJ, Cohen MMJ, Levin C. «Syndromes of the head and neck», third edition. New York: Oxford University press, 1991; pp. 308-11.
- Stevens CA, Carey JC, Blackburn BL. Rubinstein Taybi Syndrome: A natural history study. *Am J Med Genet* 1990; 6 (suppl.): 30-7.
- Allanson JE. Rubinstein Taybi Syndrome: The changing face. *Am J Med Genet* 1990; 6 (suppl.): 38-41.
- Robinson TW, Stewart DL, Hensh JH. Monozygotic twins concordant for Rubinstein Taybi Syndrome and implications for genetic counseling. *Am J Med Genet* 1993; 45: 671-3.
- Marion RW, Garcia DM, Karasik JB. Apparent dominant transmission of the Rubinstein Taybi Syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 46: 284-7.
- Hennekam RCM, Stevens CA, Van de Kamp JJP. Etiology and recurrence risk in Rubinstein Taybi Syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 6 (suppl.): 56-64.
- Mcgaughran JM, Gaunt L, Dore J, et al.. Rubinstein Taybi Syndrome with deletions of FISH probe RT1 at 16p13.3: Two UK patients. *J Med Genet* 1996; 33: 82-3.
- Wallerstein R, Anderson CE, Hay B, and al. Submicroscopic deletions at 16p 13.3 in Rubinstein - Taybi syndrome: frequency and clinical manifestations in a North American population. *J Med Genet* 1997; 34: 203-06.
- Taine L, Goizet C, Wen ZQ, et al. Submicroscopic deletion of chromosome 16p 13.3 in patients with Rubinstein - Taybi Syndrome. *Am J Med Genet* 1998; 78: 267-270.
- Hennekam RCM. Rubinstein Taybi Syndrome: a history in pictures. *Clinical Dysmorphology* 1993; 2: 87-92.
- Masuno M, Imaizumi K, Kurosawa K, et al. Sub microscopic deletion of chromosome region 16p13.3 in a Japanese patient with Rubinstein Taybi Syndrome. *Am J Med Genet* 1994; 53: 352-4.
- Lacombe D, Saura R, Taine L, Battin J. Confirmation of assignment of a locus for Rubinstein Taybi Syndrome gene to 16 p13.3. *Am J Med Genet* 1992; 44: 126-8.
- Tommerup N, Hagen CB, Van der Heiberg A. Tentative assignment of a locus for Rubinstein Taybi Syndrome to 16 p13.3 by a de novo reciprocal translocation, t (7; 16) (q34; p13.3). *Am J Med Genet* 1992; 44: 237-41.
- Hennekam RCM, Boogaard MJ, Sibbles BJ, Spijker HG. Rubinstein Taybi Syndrome in the netherlands. *Am J Med Genet* 1990; 6 (suppl.): 17-29.
- Stevens CA, Hennekam RCM, Blackburn BL. Growth in the Rubinstein Taybi Syndrome. *Am J Med Genet* 1990; 6 (suppl.): 51-5.
- Stevens CA, Bhakta MG. Cardiac abnormalities in the Rubinstein Taybi Syndrome. *Am J Med Genet* 1995; 59: 346-8.