

SINDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI

RELATO DE DOIS CASOS

EHRENFRIED O. WITTIG *
IZRAIL CAT **
NELSON EGYDIO DE CARVALHO ***
NEIVA ISABEL R. MAGDALENA ****
NEWTON FREIRE-MAIA *****

Após a publicação, em 1963, do trabalho de Rubinstein-Taybi¹⁵, reunindo 7 casos de crianças semelhantes em suas anomalias craniofaciais, encurvamento e alargamento dos grandes artelhos e polegares e retardo psico-motor, aproximadamente 224 casos já foram relatados^{4, 7, 10, 16}. Esse conjunto de sinais e sintomas caracteriza uma síndrome de etiologia desconhecida. Na literatura brasileira encontramos apenas um caso relatado por Krinski, Biasi & Machado¹¹. A prevalência da síndrome é estimada em cerca de 1/300.000¹⁸ nas populações gerais e de 1/720 a 1/300 em instituições para retardados mentais. A proporção sexual entre os afetados é de 1:1. O processo é congênito e a sobrevida é variável, tendo sido relatados 3 casos com idade acima de 30 anos, um dos quais com 49 anos. Não há referência de relação com fatores gestacionais, consangüinidade, cor, idade dos pais ao nascimento e ordem de nascimento. O desenvolvimento sexual é normal em alguns pacientes. Na cidade de Ontario há apenas dois casos relatados, de recorrência entre 243 irmãos de pacientes, o que dá um risco médio de cerca de 1%. São freqüentes as dificuldades respiratórias ao nascimento e as infecções broncopulmonares na infância^{5, 6, 14, 17}.

OBSERVAÇÕES

CASO 1 — Recém-nato de F. N. C., branco, sexo feminino, nascido em 26-01-71, pesando 2.930 g após gestação normal de 9 meses. É o último filho em uma irman-

Trabalho apresentado no 6.º Congresso da Academia Brasileira de Neurologia, Rio de Janeiro, 1974: * Auxiliar de Ensino de Neurologia, Departamento de Clínica Médica; ** Professor Adjunto; *** Auxiliar de Ensino; **** Residente do Departamento de Pediatria; ***** Professor Titular do Departamento de Genética. Universidade Federal do Paraná.

Nota dos autores — Agradecemos aos seguintes membros da equipe do Departamento de Genética: Prof. Rui F. Pilotto, pelo cariógrama, e Prof. Néria Amorim Maia, pela análise dos dermatoglifos. O Departamento de Genética recebe subvenções do Conselho Nacional de Pesquisas, da Fundação Bameriunds, da Organização Mundial de Saúde, da CAPES e do Conselho de Ensino e Pesquisas da UFPR.

dade de 14, oriunda de pais aparentemente não consanguíneos. Nascimento em más condições, com aspiração de secreção, depressão da atividade reflexa e dificuldade respiratória, com um Apgar 3 no 1.º minuto e 5 no 5.º minuto. A placenta era discóide, pesando 550 g, com inserção central. Presença de hidrâmnios. Foi admitida no berçário após 30 minutos de vida, ativa, com choro forte, edema bipalpebral, moderada cianose, taquipnéia, estertores pulmonares de finas bolhas, esparsas, predominando no hemitórax esquerdo e fratura de clavícula esquerda. Observou-se, ainda, diminuição das fendas palpebrais e orelhas pequenas, de implantação baixa; dedo extranumerário completo, implantado por pedículo na face externa da primeira falange do 5.º quirodáctilo esquerdo; prega simiesca bilateral; implantação dorsal do 5.º quirodáctilo direito e 4.º e 5.º esquerdos; com desvio medial do 4.º pododáctilo direito e dos 1.º, 4.º e 5.º esquerdos. Sindactilia discreta entre os 2.º e 3.º pododáctilos bilateralmente. Aumento de distância entre o 1.º e 2.º quirodáctilos e pododáctilos. Há achatamento e alargamento da última falange dos polegares e dos grandes artelhos, que apresentam desvio abductor com encurvamento. Os dedos da mão se apresentam fletidos, com acentuada oposição dos polegares (Fig. 1). *Evolução clínica* — Apresentou, nos primeiros dias, períodos de dificuldade respiratória com cianose moderada e icterícia precoce. No terceiro dia de vida, teve uma crise convulsiva generalizada. Nessa ocasião, foi negativa uma exploração para hematoma subdural e a fundoscopia ocular mostrou-se normal. No 30.º dia de vida, constatou-se, na ausculta cardíaca, a presença de sopro sistólico 2/6+, curto, do tipo ejeção, melhor audível no mesocárdio. Até o 81.º dia, apresentou crises convulsivas apesar do uso de barbitúricos. Por ocasião da alta, o perímetro cefálico circunferencial era de 35 cm, e a distância ântero-posterior de 22 cm. O peso era de 3.720 g. *Exames complementares* — *Eletrencefalograma*: difusa lentificação do ritmo no hemisfério cerebral direito, com predomínio em região temporal, principalmente na região posterior direita; sinais de atividade irritativa temporal esquerda. *Eletrocardiograma*: sobrecarga das câmaras direitas e extrasístolia supra-ventricular unifocal.

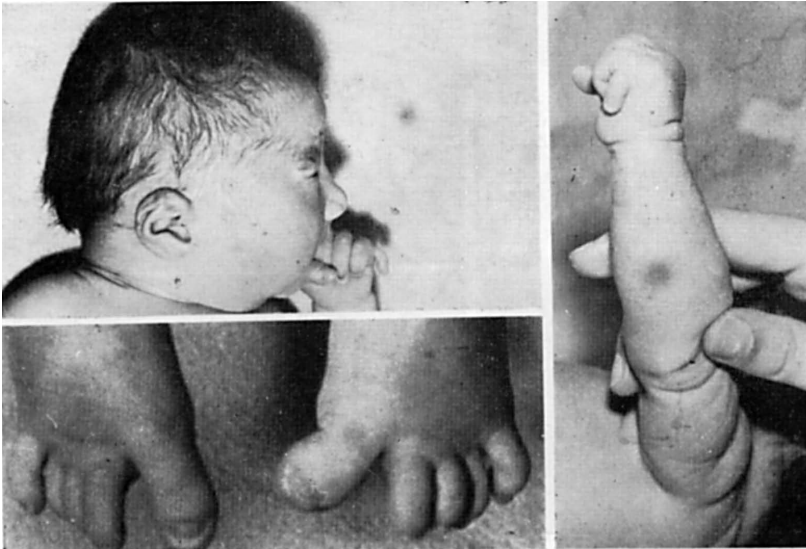


Fig. 1 — Caso 1. Implantação baixa da orelha externa, dedo supra-numerário, desvio abductor tibial do v.º pododáctilo direito, características da síndrome de Rubinstein-Taybi.

Caso 2 — S. L. Z., 2,5 anos de idade, sexo masculino, branco. Nasceu a termo em parto cesáreo e em boas condições, pesando 2.800 g. É o 2.º filho de duas gestações, de pais não consangüíneos. Sustentou a cabeça com 7 meses, sentou com 18 meses e andou com 27 meses. As primeiras palavras foram balbuciadas com 2,5 anos; não controla ainda os esfíncteres anal e vesical. Desde o nascimento apresenta estrabismo, polegares encurvados, sono irregular e obstipação intestinal. Aos 6 meses teve pneumonia, e, com 1,5 anos, sarampo. *Exame físico geral* — Hipodesenvolvimento somático; perímetro cefálico de 45 cm. Sopro sistólico em foco pulmonar, de ejeção suave, irradiando para o mesocárdio, com estalido protosistólico, variável com a respiração. Desdobramento da segunda bulha, com componente pulmonar normofonético. Testículos ausentes da bolsa escrotal. Fácies com nariz de base alargada, hipertelorismo, epicanto, aspecto gracil, lábio superior de espessura homogênea. Orelhas com formação anormal das dobras e moderada implantação posterior (Fig. 2). Dedos aumentados de volume, especialmente nas pontas e diminuídos em comprimento. Os polegares estão encurvados em angulação radial. Calcanhares salientes, pés planos; o 1.º pododáctilo apresenta-se bastante aumentado de volume, sendo que o 4.º pododáctilo é menor que o 3.º e está posteriormente implantado. O exame dos dermatóglifos palmares (Fig. 3) mostra na mão



Fig. 2 — Caso 2. Fácies habitual; 1.º quirodáctilo com encurvamento abdutor radial característico da síndrome; dedos alargados principalmente nas extremidades; 1.º pododáctilo alargado e 3.º dedo mais longo que o normal; pés planos e dedos alargados.

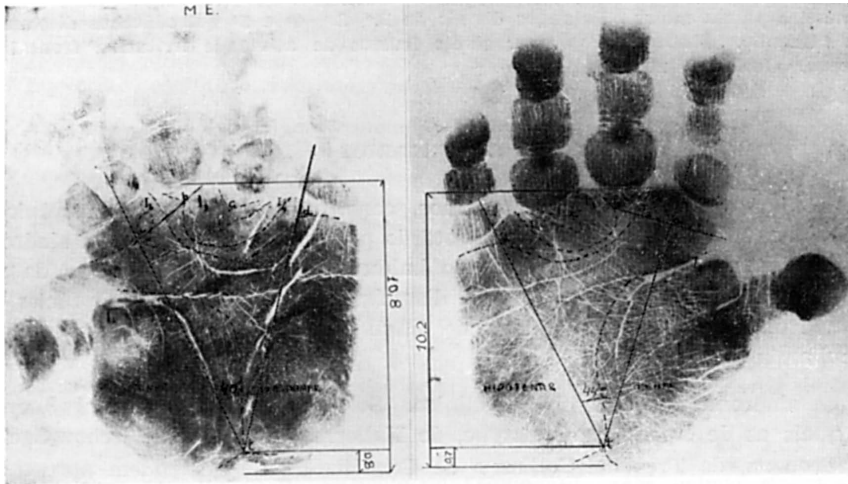


Fig. 3 — Caso 2. Dermatoglifos palmares.



Fig. 4 — Caso 2. Dermatoglifos plantares.

esquerda, os seguintes padrões: presilha na área interdigital I₄; trirrádio axial *t* na posição proximal; presença de trirrádios *a*, *b*, *c* e *d*; ângulo $atd=40^\circ$; número de linhas entre os trirrádios $a-b=29$; índice de Walker igual a 7,40%; presença de prega simiesca, ausência de padrão na área hipotenar. Na mão direita: ausência de qualquer padrão nas áreas interdigitais; trirrádio axial *t* na posição proximal; presença dos trirrádios *a*, *b*, *c* e *d*; ângulo $atd=44^\circ$; número de linhas entre os trirrádios $a-b=35$; índice de Walker = 6,86%; presença de prega simiesca, ausência de padrão na área hipotenar. Não foi possível determinar os padrões digitais.

Exame neurológico — Hiperreflexia profunda; retardo mental, motor e de linguagem. Estrabismo convergente; movimentos oculares nistagmiformes; discreto astigmatismo hipermetrópico. Hipotonia muscular. *Exames complementares* — *Radiografias de coluna vertebral, bacia e crânio*, normais. *Radiografia de punhos e mãos*: idade óssea diminuída com relação à idade cronológica. Assimetria do 4.º pododáctilo, com encurvamento das falanges. Pés planos e aumento do diâmetro transversal do 1.º quirodáctilo. Deformidade das epífises das falanges proximais, sendo as extremidades distais ponteaguas e as proximais alargadas. Aumento do vo-

lume das partes moles. Falanges distais do 2.º, 3.º, 4.º e 5.º quirodáctilos diminuídas em tamanho. *Eletrencefalograma*: sinais frustos de atividade irritativa frontal esquerda. *Cariótipo* normal.

COMENTARIOS

Embora a tríade de dismorfismos, constituída por anomalias crânio-faciais, anomalias dos pés e mãos, e retardo psico-motor, caracterize a síndrome de Rubinstein-Taybi, é o aspecto do halux e/ou do polegar, apesar de não ser patognômico, o melhor critério diagnóstico^{2, 3, 8, 12, 13, 17, 19}. O fácies, na grande maioria dos casos, embora de difícil descrição, apresenta um conjunto peculiar.

A síndrome é de diagnóstico clínico. Se muitas outras síndromes⁹, entre as quais as de Apert, de Cockayne, de Hallerman-Streiff, de Virchow-Seckel, de Crouzon, de Treacher-Collins e de Cornélia de Lange, podem apresentar, também, dismorfismos crânio-faciais às vezes semelhantes, nenhuma delas têm evidentemente o conjunto de anomalias características desta síndrome. A mesma morfologia dos polegares, mas principalmente dos grandes artelhos, pode ser encontrada nas acrocéfalo-sindactílias (síndromes de Apert, de Pfeiffer e de Carpenter), na síndrome de disostose periférica, hipoplasia nasal e retardo mental, na síndrome da discondroplasia, anomalias faciais e polissindactília, e na síndrome fronto-digital⁹. Isto demonstra que, embora seja o melhor elemento de triagem diagnóstica, este aspecto não é, como já referimos, patognômico. Wilson²⁰ relatou recentemente 3 casos de trisomia D, que apresentavam o aspecto dos polegares e dos grandes artelhos semelhantes aos descritos na síndrome de Rubinstein-Taybi; dois deles haviam recebido inicialmente, esse diagnóstico síndrômico.

Nossos dois pacientes apresentavam várias características da síndrome. A existência, no caso 1, de um sexto dedo, ao lado do 5.º da mão esquerda, e a presença de hidrâmnios, não são freqüentes (Quadro 1).

O cariótipo, determinado apenas para o caso 2, não evidenciou anormalidades e as pesquisas (prova de triagem) para erros inatos de metabolismo de amino-ácidos e mucopolissacarídeos, foram negativas.

A etiologia dessa síndrome é ainda desconhecida. Alterações cromossômicas, mutação gênica e distúrbios embriopáticos já foram considerados como possibilidades etiológicas. Nos poucos casos em que foi possível exame anátomo-patológico, foram evidenciadas múltiplas malformações, inclusive do sistema nervoso central.

O reconhecimento desta síndrome principalmente pelos pediatras é importante, por ser, na maioria das vezes, de fácil suspeita diagnóstica e permitir, já ao nascimento (como no caso 1), o prognóstico, o aconselhamento genético e as possibilidades terapêuticas.

-
1. *Alterações oftalmológicas:* estrabismo, ptose palpebral, epicanto, glaucoma, megalocórnea, exoftalmo, midriase, opacidade da córnea, catarata, atrofia óptica.
 2. *Alterações cárdio-vasculares:* comunicação interventricular, persistência de canal arterial, insuficiência aórtica, alterações elétricas (taquicardias e bloqueios) e sopros.
 3. *Alterações uro-genitais:* urolitíase, ectopia testicular, criptorquidia, angulamento do pênis, hipospádia, duplicação renal, píelica ou uretral.
 4. *Alterações ósteo-musculares:* anomalias vertebrais (escoliose, cifose), pés planos, valgus e genu valgum, osteocondrites, palato alto, polidactilia e clinodactilia, anomalias costais e esternais e pélvicas, agenesia do conduto auditivo externo, dedos aplanados e alargados na última falange, polegares e haluces com encurvamento abdutor, agenesia dos seios frontais, aumentos de partes moles e ósseas das falanges, atrofia muscular, sindactilia, microcéfalo e achatamento da região occipital.
 5. *Alterações dermatológicas:* aumento do ângulo atd, prega palmar simiesca.
 6. *Alterações psico-neurológicas:* retardo mental, retardo motor, retardo da linguagem, hipotonia, convulsões, hipertonia, hiperreflexia, dificuldade na marcha, dificuldade na deglutição.
 7. *Alterações faciais:* cabelos de implantação baixa, orelhas de implantação baixa, sobrancelhas de implantação alta, fronte saliente, hipertelorismo, micrognatia, retrognatia, nariz aquilino, prega antimongólica, desvio do septo nasal, anomalias da orelha externa.
 8. *Alterações gerais:* hipodesenvolvimento somático, hirsutismo, nevus, mamilos supranumerários, vitiligo, paroniquia.
 9. *Patologias associadas:* fibrose endomocárdica, mielomeningocele, hidrânio.
-

Quadro 1 — Alterações encontráveis na síndrome de Rubinstein-Taybi segundo referências bibliográficas.

RESUMO

São descritos dois casos da síndrome de Rubinstein-Taybi em duas irmandades de famílias diferentes, oriundas de casais não consanguíneos e com um total de 16 irmãos. Os quadros clínicos são os classicamente relatados. No caso 1, o diagnóstico foi realizado ao nascimento e havia polidactilia e antecedentes de hidrânio. No caso 2, o cariótipo era normal. Os dados observados nada acrescentam sobre a etiologia da síndrome.

SUMMARY

Rubinstein-Taybi syndrome: report of two cases

Two non-inbred cases of Rubinstein-Taybi syndrome in two non-related sibships with a total of 16 sibs are reported. Clinical features are those

classically reported. One of the patients (case 1) presents left post-axial polydactily and a history of hydramnion. The cariotype is normal in the other patient (case 2). Nothing is added in this paper as regards the etiology of the syndrome.

REFERENCIAS

1. GERGSMAN, D. — Birth Defects. Atlas and Compendium. Natl. Foundation, White Plains, New York, 1973.
2. COFFIN, G. S. & CALIF, E. — Brachydactily, peculiar facies and mental retardation. Am. J. Dis. Child. 108:351, 1964.
3. DUDDING, B. A.; GORLIN, R. J. & LANGER, L. O. — The oto-palato-digital syndrome. Am. J. Dis. Child. 113:214, 1967.
4. FILIPPI, G. — The Rubinstein-Taybi syndrome. Report of 7 cases. Clin. Gen. 3:303, 1972.
5. FRÉZAL, J.; GABILAN, J. C.; DOMMERGUES, J. P.; GROUCHY, J. & ROYER, J. — Un nouveau cas de syndrome de Rubinstein-Taybi. Arch. Franç. Ped. 25:116, 1968.
6. GERBEAUX, J.; PARIENTE, J. & COSTIL, J. — Un cas de syndrome de Rubinstein-Taybi chez un enfant de cinq mois. Arch. Péd. 25:465, 1968.
7. GILLIS, S. S. — Year Book of Pediatrics. Year Book Medical Publishers. Chicago, 1970.
8. GIROUX, J. & MULLER, J. R. — Dermatoglyphics of the broad thumb and great toe syndrome. Am. J. Dis. Child. 113:207, 1967.
9. HOLMES, L. B.; MOSER, H. W.; HALLDORSSON, S.; MACK, C.; PANT, S. S. & MATZILENCH, B. — Mental Retardation. The Macmillan Co., New York, 1972.
10. KALOUSTIAN, V. M.; AFIFI, A. K.; SINNO, A. A. & MIRE, J. — The Rubinstein-Taybi syndrome. Am. J. Dis. Child. 124:897, 1972.
11. KRINSKI, S.; BIAZZI, J. M. M. & MACHADO, O. A. M. — Síndrome de Rubinstein-Taybi. Rev. Bras. Def. Mental. 7:47, 1972.
12. MAROTEAUX, P. — Une observation de syndrome de Coffin. Arch. Franç. Ped. 25:116, 1968.
13. MARTIN, Cl.; BEAUVIEUX, Y. J.; BILDSTEIN, G. & GARRARD, M. — Syndrome de Rubinstein-Taybi. Arch. Franç. Péd. 25:480, 1968.
14. PADFIELD, C. J.; PARTINGTON, M. W. & SIMPSON, N. E. — The Rubinstein-Taybi syndrome. Arch. Dis. Child. 43:94, 1968.
15. RUBINSTEIN, J. H. & TAYBI, H. — Broad thumbs and toes and facial abnormalities: a possible mental retardation syndrome. Am. J. Dis. Child. 105:588, 1963.
16. RUBINSTEIN, J. H. — The broad thumb hallux syndrome. Proc. 13th Pediatric Congress. Genetics 2:471, 1971.
17. SALMON, M. A. — The Rubinstein-Taybi syndrome: a report of two cases. Arch. Dis. Child. 43:102, 1968.
18. SIMPSON, N. E. & BRISSENDEN, J. E. — The Rubinstein-Taybi syndrome: familial and dermatoglyphic data. A. M. J. Hum. Gent. 25:225, 1973.
19. VERGER, P.; GUILLARD, J. M.; SANDLER, B. & DUCROS, E. — Syndrome de Rubinstein et Taybi. Arch. Franç. Ped. 25:479, 1968.
20. WILSON, M. G. — Rubinstein-Taybi and D1 trisomy syndrome. J. Pediat. 73:404, 1968.