

**THOMAZ PILEGGI DELBONI**

**Investigação genético-clínica em pacientes com  
Síndrome de Rubinstein-Taybi**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo para obtenção do título de  
Mestre em Ciências

Área de Concentração: Pediatria

Orientador: Dra. Sofia Mizuho Miura Sugayama

**São Paulo**

**2009**



**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Delboni, Thomaz Pileggi

Investigação genético-clínica em pacientes com Síndrome de Rubinstein-Taybi / Thomaz Pileggi Delboni. -- São Paulo, 2009.

**Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.**

Departamento de Pediatria.

Área de concentração: Pediatria.

Orientadora: Sofia Mizuho Miura Sugayama.

Descritores: 1.Síndrome de Rubinstein-Taybi/genética 2.Proteína de ligação a CREB 3.Fatores de transcrição de p300-CPB 4.Retardo mental 5.Cariotipagem

USP/FM/SBD-232/09



***A minha companheira,  
Mariana, pela amizade  
e inspiração.***



## ***AGRADECIMENTOS***





Aos pacientes e seus familiares, que tornaram possível a realização deste estudo.

À Associação Brasileira dos familiares e amigos dos portadores da Síndrome de Rubinstein-Taybi, por encaminhar os pacientes que compuseram a casuística do presente estudo.

À Dra. Sofia Mizuho Miura Sugayama pela orientação, apoio, amizade e generosidade.

À Dra Thelma Suely Okay e toda a equipe do LIM-36 pela colaboração e companheirismo no decorrer da realização desta dissertação.

Ao Prof. Dr. Cláudio Leone, pelo auxílio na análise estatística dos dados obtidos.

À Sra Mariza K.U.Yoshikawa e às demais funcionárias da Biblioteca do Icr pela cortesia e colaboração com as referências bibliográficas.

Ao Nivaldo Lira Rocha e Milene Ap. Ribeiro Rocha pelo auxílio na encadernação da dissertação.



Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2<sup>a</sup> ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.



## ***SUMÁRIO***



## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
1.1	Considerações históricas.....	2
1.2	Incidência.....	3
1.3	Quadro clínico.....	4
1.3.1	Aspectos craniofaciais.....	4
1.3.2	Aspectos oftalmológicos.....	5
1.3.3	Aspectos otorrinolaringológicos.....	6
1.3.4	Aspectos orais e dentários .....	6
1.3.5	Aspectos do sistema respiratório.....	7
1.3.6	Aspectos cardiovasculares.....	7
1.3.7	Aspectos gastrintestinais.....	8
1.3.8	Aspectos urinários.....	8
1.3.9	Aspectos no sistema músculo esquelético.....	9
1.3.10	Aspectos dermatológicos.....	12
1.3.11	Aspectos neurológicos e comportamentais.....	13
1.3.12	Alterações do crescimento e da puberdade.....	15
1.3.13	Aspectos imunológicas.....	16
1.3.14	Predisposição a tumores.....	18
1.3.15	Prognóstico.....	18
1.4	Etiologia.....	20
1.4.1	Rearranjos cromossômicos na SRT.....	21
1.4.2	Microdeleções na região 16p13.3.....	22
1.4.3	Espectro das mutações no gene CBP e EP-300.....	24
1.4.4	Gene CBP e proteína CREBBP.....	24
1.5	Diagnóstico da SRT.....	26
1.6	Aconselhamento genético.....	27
1.7	Diagnósticos diferenciais da SRT.....	28
1.7.1	Síndrome de Cornélia de Lange.....	28
1.7.2	Síndrome Saethre-Chotzen.....	30

1.8	A SRT Brasil.....	31
<b>2</b>	<b>OBJETIVOS</b> .....	<b>32</b>
<b>3</b>	<b>MÉTODOS</b> .....	<b>34</b>
3.1	Casuística.....	35
3.2	Avaliação clínica.....	37
3.3	Avaliação citogenética.....	38
3.4	Análise estatística.....	39
<b>4</b>	<b>RESULTADOS</b> .....	<b>41</b>
4.1	Características da casuística.....	42
4.2	Dados pré-natais dos pacientes com SRT.....	42
4.3	Dados de nascimento e intercorrencias no período neonatal.....	43
4.4	História pregressa dos pacientes com SRT.....	44
4.5	DNPM.....	44
4.6	Análise das características clinicas dos pacientes com SRT.....	45
4.6.1	Aspectos crânio-faciais.....	45
4.6.2	Aspectos oculares.....	46
4.6.3	Aspectos cardiovasculares.....	46
4.6.4	Alterações respiratórias.....	48
4.6.5	Achados gastrintestinais.....	48
4.6.6	Achados renais e geniturinários.....	49
4.6.7	Achados músculo-esqueléticos.....	49
4.6.8	Crescimento.....	49
4.6.9	Achados neurológicos.....	49
4.6.10	Pele e anexos.....	50
4.6.11	Achados orais e dentários.....	51
4.6.12	Cariótipo banda G.....	51
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO</b> .....	<b>54</b>
5.1	Características da casuística.....	55
5.2	Idade ao diagnóstico de SRT.....	55
5.3	Idades maternas e paternas.....	56
5.4	Antecedentes obstétricos da mãe e dados do pré-natal.....	57
5.5	Dados do parto e parâmetros antropométricos ao nascimento.....	58



5.6	História pregressa dos pacientes com SRT.....	69
5.7	Análise das características clínicas dos pacientes com SRT.....	61
5.7.1	Aspectos crânio-faciais.....	64
5.7.2	Aspectos oculares.....	65
5.7.3	Aspectos cardiovasculares.....	67
5.7.4	Aspectos respiratórias.....	69
5.7.5	Aspectos gastrintestinais.....	70
5.7.6	Aspectos renais e geniturinários.....	71
5.7.7	Aspectos músculo-esqueléticos.....	72
5.7.8	Crescimento e puberdade.....	74
5.7.9	Aspectos neurológicos.....	76
5.7.10	Pele e anexos.....	77
5.7.11	Aspectos orais e dentários.....	77
5.8	Cariótipo banda G.....	79
<b>6</b>	<b>CONCLUSÕES</b> .....	<b>83</b>
<b>7</b>	<b>ANEXOS</b> .....	<b>86</b>
<b>8</b>	<b>REFERÊNCIAS</b> .....	<b>93</b>



***LISTAS***



## ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

ARTS	Associação Rubinstein-Taybi Síndrome
AD	Autossômica Dominante
CIA	Comunicação Interatrial
CIV	Comunicação interatrial
cm	centímetro
DM	Deficiência Mental
DNA	Acido desoxirribonucléico
DNPM	Desenvolvimento neuropsicomotor
EAP	Estenose de artéria pulmonar
ECG	Eletrocardiograma
EF	Exame Físico
FISH	Hibridização <i>In Situ</i> por Fluorescência
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FO	Fundo de Olho
HC	Hospital de Clínicas
IC	Idade Cronológica
IO	Idade Óssea
kb	kilobase
kg	kilograma
M /masc	Masculino
mb	megabase
mg	miligrama

mm	milímetro
PA	Pressão arterial
PC	Perímetro cefálico
PCA	Persistência do canal arterial
PCR	Reação em cadeia da polimerase
PN	peso de nascimento
QI	Coeficiente de inteligência
RCIU	Retardo de crescimento intra-uterino
RGE	Refluxo gastro-esofágico
RNM	Ressonância Nuclear Magnética
RVU	Refluxo vésico-ureteral
RX	Radiografia
SCL	Síndrome de Cornelia de Lange
SNC	Sistema nervoso central
SRT	Síndrome de Rubinstein-Taybi
SSC	Síndrome de Saethre Chotzen
TC	Tomografia de Crânio
USG	ultra-sonografia

## FIGURAS

<b>Figura 1</b> – Pacientes do sexo feminino e masculino com SRT.....	52
<b>Figura 2</b> – Polegar alargado de paciente com SRT.....	53
<b>Figura 3</b> – Polegar alargado e com desvio medial.....	53
<b>Figura 4</b> – Hálux alargado e pés planos valgos de paciente com SRT...	53
<b>Figura 5-</b> Paciente com translocação recíproca <i>de novo</i> , sem deleção visível 46, XX, t(2; 16) (q36.3; p13.3).....	53





## TABELAS

<b>Tabela 1</b>	– Microdeleções em 16p13.3 detectadas por FISH com a sonda RT1 (ou RT100) em pacientes com SRT.....	23
<b>Tabela 2</b>	– Dados dos pacientes avaliados no presente estudo.....	36
<b>Tabela 3</b>	– Distribuição sexual e cor dos pacientes com SRT.....	42
<b>Tabela 4</b>	– Os marcos do DNPM e a média da idade.....	45
<b>Tabela 5</b>	– Achados craniofaciais nos pacientes estudados.....	45
<b>Tabela 6</b>	– Achados oculares em 30 pacientes com SRT.....	47
<b>Tabela 7</b>	– Achados músculo-esqueléticos nos pacientes com SRT....	50
<b>Tabela 8</b>	– Idades materna e paterna dos pacientes com SRT.....	57
<b>Tabela 9</b>	– Dados do parto e período neonatal.....	59
<b>Tabela 10</b>	– Achados clínicos nos pacientes do presente trabalho e no de Hennekan et al. (1990).....	63
<b>Tabela 11</b>	– Achados oculares nos pacientes com SRT.....	66
<b>Tabela 12</b>	– Frequência de cardiopatias congênitas nos pacientes com SRT.....	68
<b>Tabela 13</b>	– Os marcos do DNPM e a média da idade.....	76
<b>Tabela 14</b>	– Rearranjos cromossômicos na SRT.....	81



## ***RESUMO***



Delboni TP. *Investigação genético-clínica em pacientes com Síndrome de Rubinstein-Taybi* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2009. 105p.

**INTRODUÇÃO:** A Síndrome de Rubinstein-Taybi (RTS) é uma doença genética rara, caracterizada por dismorfismos craniofaciais típicos, polegares e háluces alargados, deficiência mental e baixa estatura. A incidência estimada é de 1: 125 000 a 1: 330000 nativos. A SRT geralmente ocorre esporadicamente, mas pode ser herdada com um padrão de herança autossômico dominante. O diagnóstico da SRT é essencialmente clínico. **OBJETIVOS:** Realizar o estudo genético-clínico e citogenético em 30 pacientes brasileiros com SRT, e descrever de forma sistematizada a frequência de dismorfismos faciais e malformações múltiplas encontradas. **MÉTODOS:** Neste estudo observacional retrospectivo e prospectivo, os pacientes foram seguidos no período de agosto de 2005 a junho de 2009. O cariótipo com bandeamento G foi realizado em todos os pacientes. **RESULTADOS:** A maioria dos pacientes avaliados foi do sexo feminino (60%). As seguintes características foram observadas em todos os pacientes da nossa casuística: atraso de desenvolvimento neuropsicomotor, ponta nasal voltada para baixo, columela proeminente, sorriso característico, dificuldades alimentares na infância, persistência dos coxins fetais, falanges distais dos polegares alargadas e pés planos. A baixa estatura e a microcefalia foi observada em 80% e 76% dos casos, respectivamente. As principais características craniofaciais observadas foram: fronte proeminente (86%), ponte nasal larga (60%), hipertelorismo (70%), sobrancelhas espessas e arqueadas (96%) cílios longos em 93%, prega epicântica (76%), fissura palpebral infra vertidas (76%), abertura bucal estreita (93%), retrognatismo (76 %), sorriso característico em 100%, palato alto e estreito (93%), anomalias dentárias (83%). Outras anomalias identificadas foram: estrabismo, erros de refração, obstrução do canal lacrimal, háluces e polegares alargados, angulação de polegares, anomalias do pavilhão auricular (rotação/posição/tamanho/forma), angulação do hálux, clinodactilia, sobreposição dos pododáctilos, falanges distais alargadas de outros dedos, marcha rígida, hipotonia, sopro cardíaco, cardiopatia congênita, criptoquidia, hemangioma plano e hipertricose. Uma paciente apresentou translocação recíproca *de novo* 46, XX, t (2; 16)(q36.3; p13.3). **CONCLUSÕES:** A raridade da SRT e o amplo espectro das manifestações clínicas pode atrasar o diagnóstico clínico. A média da idade ao diagnóstico dos nossos pacientes com SRT foi de três anos e oito meses. Todas as crianças devem receber avaliação por geneticista pediátrico, cardiologista, oftalmologista, neuropediatra, e odontopediatra.

Descritores: 1.Síndrome de Rubinstein-Taybi/genética 2.Proteína de ligação a CREB 3.Fatores de transcrição de p300-CPB 4.Retardo mental 5.Cariotipagem

## ***SUMMARY***

*Delboni TP. [dissertation]. Clinical-genetical investigation of Rubinstein-Taybi Syndrome patients. Faculty of Medicine, University of São Paulo, SP (Brazil); 2009. 105p.*

**INTRODUCTION:** Rubinstein-Taybi syndrome (RTS) is a rare genetic disorder characterized by distinctive craniofacial dysmorphisms, broad thumbs and toes and mental and statural deficiency. The prevalence of RTS has been estimated to be 1 in 125000 to 1: 330000 live births. RTS usually occurs sporadically although it can be inherited as an autosomal dominant disorder. The diagnosis of RTS is primarily based on clinical features. **OBJECTIVES:** We performed a clinical and cytogenetic assay in a group of 30 Brazilian RTS patients. We also described the frequencies of facial dysmorphisms and multiple malformations. **METHODS:** In this observational retrospective and prospective study, the patients were followed from August 2005 to June 2009. Chromosomal analysis was performed by G-banding karyotype. **RESULTS:** Most of the patients were female (60%). The following abnormalities were present in all of the patients: delayed psychomotor development, beaked nose, prominent collumel, typical facies, broad thumbs and toes, flat feet, joint laxity, feeding problems during the childhood, and finger pads. Short stature was present in 80%, and microcephalia in 76% of the cases, respectively. Main craniofacial characteristics are frontal bossing (86%), wide nasal bridge (60%), ocular hypertheliorism (70%), high arched eyebrows (96%), long eyelashes (93%), epicanthal folds (76%), down-slanting palpebral fissures (76%), small opening of the mouth (93%), retrognathism (76%), grimacing smile (100%), high arched palate (93%), and dental anomalies (83%). Other findings were: strabism, refractive error, lacrimal obstruction, wide thumb and halux, angulated thumbs, external ears anomalies (rotation, implantation and morphology), angulated halux, clinodactyly, crowded toes, broad distal falanges of other fingers, stiff gait, hipotonia, cardiac murmur, congenital heart defect, undescendent testis, hypertrichosis, and hemangioma. One female patient has found to have a reciprocal de novo translocation  $t(2;16)(q36.3;p13.3)$  on G-banding karyotype **CONCLUSIONS:** The rarity of RTS and the wide spectrum of clinical manifestations, may delay the clinical diagnosis of RTS. The average age at the diagnosis of our patients was 3 years and 8 months. All children of RTS should receive an evaluation by a pediatric geneticist, cardiologist, ophthalmologist, pediatric neurologist, and pediatric dentist.

Descriptors: 1.Rubinstein-Taybi Syndrome/genetics 2.CREB binding protein  
3.p300-CBP transcription factors 4.Mental retardation 5.Karyotyping





# ***INTRODUÇÃO***



## 1 Introdução

### 1.1 Considerações históricas

O primeiro relato de uma criança com as características clínicas típicas da Síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) foi publicado por cirurgiões ortopedistas da cidade de Atenas (Grécia) em 1957, na Revista de Cirurgia Ortopédica da França. Este grupo de autores descreveu o caso clínico de um menino com sete anos de idade que apresentava polegares alargados e com desvio radial. Outros achados descritos neste primeiro relato foram deficiência mental (DM), nariz proeminente, hipotonia muscular, criptorquidia, pés planos e *pectus excavatum*. (Michail et al., 1957).

Em 1957, o médico pediatra norte-americano Dr. Jack H. Rubinstein, avaliou uma paciente do sexo feminino com três anos e seis meses de idade que apresentava dismorfismos craniofaciais e alterações digitais. No ano seguinte, Dr. Rubinstein reconheceu aspectos semelhantes em um paciente do sexo masculino com sete anos de idade. Posteriormente em 1961, o médico radiologista norte-americano Dr. Hooshang Taybi enviou ao Dr. Rubinstein, informações, fotografias e exames radiológicos de uma criança do sexo masculino com três anos de idade com características semelhantes às aquelas observadas pelo Dr. Rubinstein.

Dois anos mais tarde, Dr. Taybi e Dr. Rubinstein publicaram os casos clínicos de sete crianças, duas meninas e cinco meninos, que

compartilhavam sinais de uma provável síndrome nova, com DM, fácies incomum e háluces e polegares alargados.(Rubinstein e Taybi, 1963).

Após as publicações iniciais, outras publicações foram apresentadas ainda na mesma década (Coffin, 1964; Jonson, 1966). Desde então, mais de 700 casos de SRT foram publicados na literatura (Cantani et al., 1998).

## **1.2 Incidência**

A SRT é bastante rara, sua incidência é estimada de 1: 125 000 a 1: 330000 nativos, sem predomínio de gênero ou cor. Há descrições de um maior número de casos na Holanda (incidência: 1: 100 000 a 1: 125 000 nativos) (Hennekam et al., 1990).

Na maioria das famílias, a ocorrência é esporádica (Marion et al., 1993).

O relato da SRT em uma mãe e seu filho (Hennekam et al., 1989) evidenciou a possibilidade de padrão de herança autossômica dominante (AD) com expressividade variável. Uma vez que a maioria dos pacientes pela SRT não se reproduzem, o mecanismo de herança AD poderia permanecer oculto. Já foram descritos alguns casos familiares (Gillies e Roussounis, 1985; Hayem et al., 1970; Hennekam et al., 1989; Johnson, 1966; Shah e Patel, 1984; Takeuchi, 1966).

A SRT foi descrita também em gêmeos monozigóticos discordantes (Kajii et al., 1981) e concordantes (Robinson et al., 1993; Baraitser e Preece, 1983).

A freqüência da SRT em pacientes internados numa instituição psiquiátrica inglesa foi de 1: 533 (Berg et al.,1966), e em outra instituição californiana era de 1: 720 (Coffin,1968). Simpson e Brissenden (1973) encontraram freqüência de 1: 300 em pacientes institucionalizados no Canadá.

### **1.3 Quadro clínico**

Desde as descrições iniciais da SRT foram publicadas várias revisões sobre os aspectos clínicos e da história natural dos indivíduos acometidos. Os principais trabalhos são os publicados por Rubinstein (1990), Hennekam et al. (1990), Stevens et al. (1990), Cantani et al. (1998) e Wiley et al. (2003). Trata-se de uma síndrome caracterizada principalmente por dismorfismos craniofaciais típicos, polegares e háluces alargados, múltiplas malformações, baixa estatura e deficiência mental (DM).

#### **1.3.1 Aspectos craniofaciais**

Os achados craniofaciais típicos da SRT incluem fronte proeminente, sobrancelhas cerradas ou muito arqueadas, fendas palpebrais com inclinação antimongolóide, hipertelorismo aparente ou clínico, ponte nasal baixa, nariz proeminente e/ou arrebitado com ou sem septo nasal estendendo-se abaixo das narinas, desvio do septo nasal, hipoplasia maxilar, palato estreito, rima bucal pequena, orelhas de baixa implantação

e/ou displasia dos pavilhões auriculares e micrognatia (Rubinstein et al., 1990; Cantani et al., 1998). A boca é aparentemente pequena, porém mais frequentemente, o lábio superior é mais fino e ocorre retrognatia. O afetados apresentam um sorriso característico, descrito como “face cômico” (Michail et al., 1957). A linha de implantação anterior e posterior dos cabelos é baixa (Jones e Smith, 1997).

### **1.3.2 Aspectos oftalmológicos**

As anomalias oftalmológicas ocorrem com uma freqüência elevada (80%) nos indivíduos com SRT, essas alterações podem prejudicar a acuidade visual, particularmente os erros de refração e estrabismo (Volcker e Haase, 1975; Burke et al., 1998). Geralmente, os pacientes apresentam boa resposta às intervenções terapêuticas (Roy et al., 1968; Hennekam et al., 1990; Rubinstein, 1990; Stevens et al., 1990; Burke, 1998). Os principais achados oculares descritos incluem estrabismo com risco subsequente de ambliopia, ptose palpebral, obstrução do ducto lacrimal e coloboma.

As seguintes anomalias oftalmológicas foram descritas em freqüência menor: enoftalmia, catarata, anomalia de Peters, síndrome da retração de Duane, hipoplasia do nervo óptico e opacidades corneanas (Ziring et al., 1974; Levy, 1976; Stevens et al., 1990).

### 1.3.3 Aspectos otorrinolaringológicos

As crianças com SRT podem apresentar déficit auditivo leve em 24% dos casos. As otites médias de repetição foram descritas em 50% dos indivíduos acometidos durante a infância (Stevens et al., 1990).

Os portadores da SRT podem apresentar obstrução das vias aéreas superiores, principalmente durante o sono (Zucconi et al., 1993). Esta obstrução ocorre devido a alterações anatômicas das vias respiratórias e orofaringe nos pacientes, as quais consistem em narinas estreitas, palato alto, retrognatia, micrognatia, hipotonia da orofaringe e hipertrofia das amígdalas e cornetos nasais (Allanson, 1993).

### 1.3.4 Aspectos orais e dentários

Os achados dentários mais comuns nos portadores da SRT são dentes sobrepostos e mal posicionados, mordida cruzada, palato estreito, desproporção mandibular, gengivite, cáries, hipodontia e hiperdontia (Kinirons, 1983; Baker, 1987; Rubinstein, 1990; Hennekam et al., 1990; Hennekam e Van Doorne, 1990).

Ápices do dente em garra (*talon cusps*) foram encontrados em 73% de todos os indivíduos acometidos pela SRT, e em 92% de todos os pacientes com dentição permanente. Dois ou mais *talon cusps* são raramente observados na população normal ou em outras síndromes (Hennekam et al., 1990b).

### **1.3.5 Aspectos do sistema respiratório**

As seguintes anomalias estruturais das vias respiratórias foram descritas na SRT: anéis vasculares (Sashie et al., 1995), membrana pós-cricóide (Scott et al., 2000), defeito submucoso do palato e anormalidades da árvore brônquica (Wiley et al., 2003).

As infecções recorrentes do trato respiratório superior foram descritas em 52 a 78% dos indivíduos com SRT (Rubinstein, 1990; Stevens et al., 1990).

### **1.3.6 Aspectos do sistema cardiovascular**

As anomalias cardíacas congênitas estão presentes em 24 a 38% dos indivíduos com SRT. Consistem em persistência do canal arterial, defeitos septais atriais e ventriculares, coarctação de aorta, estenose de aorta, estenose pulmonar, valva aórtica bicúspide, pseudotruncus, dextrocardia, e anéis vasculares. (Hennekam et al., 1990; Rubinstein et al., 1990; Stevens e Bhakta, 1995).

Outras cardiopatias descritas com frequência menor incluem *cor pulmonale*, defeitos de condução e miocardiopatia (Rubinstein, 1971; Sautarel et al., 1978).



### **1.3.7 Aspectos gastrintestinais**

As dificuldades alimentares estão presentes em 71 a 80% dos pacientes com SRT (Hennekam et al., 1990; Rubinstein et al., 1990).

Os lactentes com SRT podem apresentar Refluxo Gastro-Esofágico (RGE) e, devem ser tratados com medicação devido à associação entre RGE e complicações respiratórias (Grunrow, 1982; Hennekam et al., 1990). Alguns pacientes necessitaram de correção cirúrgica do RGE.

Hennekam et al. (1990), Rubistein et al. (1990) e Stevens et al. (1990) encontraram obstipação intestinal em 40 a 74% dos casos, e geralmente requer tratamento medicamentoso associado a uma dieta adequada.

Há descrições de adolescentes com SRT que desenvolveram disfagia, sendo que em alguns deles foi devido à patologias esofageanas como constrictões, pregas pós-cricóideas e anéis vasculares (Scott et al., 2000).

### **1.3.8 Aspectos urinários**

Estima-se que 50% dos indivíduos com SRT apresentam anomalias renais ou doença renal, incluindo hidronefrose, duplicações, refluxo vésicoureteral, infecções do trato urinário, calculose renal, e síndrome nefrótica (Tanphaichitr et al., 1979; Hennekam et al., 1990; Rubinstein, 1990; Stevens et al., 1990). Foram descritos quatro pacientes acometidos pela

SRT com nefrose (Brandner e Saur, 1972; Tanphaichitr et al., 1979) e um paciente com acidose renal tubular (Stevens et al., 1990).

A maioria (78% a 100%) dos meninos com SRT apresentam atraso ou descida incompleta dos testículos (Hennekam et al., 1990; Rubinstein, 1990; Stevens et al., 1990).

### **1.3.9 Aspectos do sistema músculo- esquelético**

A SRT está associada a uma grande variedade de achados músculo-esqueléticos que podem acarretar problemas ortopédicos.

Os polegares e/ou háluces curtos e alargados foram considerados como um dos critérios diagnósticos principais da SRT e estão presentes em 100% dos pacientes (Rubinstein, 1990).

Os polegares alargados são geralmente anormalidades prontamente reconhecidas pelo médico. São descritos como espatulados, curtos e espessos, achatados e alargados, ou simplesmente largos. Geralmente, os polegares são observados no período neonatal. Em comparação com os polegares normais, estes são alargados, e em alguns casos, achatados com encurtamento da falange distal (Rubinstein, 1990).

Observa-se a falange distal do polegar curta e larga nas radiografias das mãos, quando as mesmas são realizadas pressionando-se os polegares. Freqüentemente existe uma pequena fosseta na falange distal.

Observa-se desvio ou angulação radial na falange distal em um ou ambos os polegares. Em estudo conduzido por Rubinstein et al. em 1990, o

autor observou esta característica em 48% dos 451 pacientes avaliados, nenhum polegar apresentava angulação ou desvio ulnar.

A angulação é geralmente secundária ao formato trapezóide ou triangular em delta da falange proximal. Em 75% dos casos, a angulação radial era bilateral. Quando ela é unilateral, o polegar direito era acometido em 73% (Rubinstein et al., 1990).

O polegar angulado pode ser hiperextensível, porém apresenta limitações funcionais, particularmente a oposição e a preensão. As falanges distais dos outros dedos tendem a apresentar um aspecto alargado, curto ou em tufo.

A maioria dos pacientes é submetida à correção cirúrgica dos polegares (Wood e Rubinstein, 1987). Fusão primária, capsulotomia simples parecem não trazer melhora funcional dos polegares. Uma cirurgia cuidadosa na falange em delta, com abertura em cunha, fechamento em cunha, ou osteotomias em cunha reversa e inserção de fio em K levaram a bons resultados funcionais e cosméticos. Rubinstein (1990) recomenda a cirurgia corretiva dos polegares com um a dois anos de idade.

O alargamento dos háluces é menos óbvia, uma vez que a variação da normalidade é grande. Quando o alargamento é acentuado, o hálux é largo, achatado ou em formato de pá ou leque. Como ocorre com o polegar, somente a falange distal pode estar alargada. Contudo, em alguns casos, todo o hálux é acometido. As anormalidades das unhas podem estar relacionadas à polidactília subjacente (Rubinstein, 1990).

A deformidade de angulação dos háluces foi observada em 23% de 344 pacientes e ocorreu em direção medial ou lateral, com ou sem a falange delta, e na articulação interfalangiana ou metatarsofalangeana. A falange em forma de delta foi observada, mais frequentemente, na falange proximal do hálux, seguida do metatarso, e menos comumente na falange distal. As falanges em delta eram bilaterais em 53% dos casos (Rubinstein, 1990).

A polidactilia foi descrita na falange distal em 16%, na falange proximal em 12% e somente em um caso no metatarso. Polidactilia proximal e distal combinada foi observada em 20 pacientes, e em 62%, a polidactilia era bilateral. Além disso, a polidactilia do quinto dedo foi relatada em 24 pacientes com SRT (Rubinstein et al., 1990).

Os indivíduos acometidos pela SRT podem apresentar anomalias da pelve, incluindo ângulo acetabular agudo, achatamento do íliaco, ou a presença de uma chanfradura no ísquio (Taybi, 1968). Em cinco pacientes havia aspecto da doença de Legg-Calvé-Perthes (Coignet et al., 1969; Lahlou e Carrier 1971). Cerca de 87% dos pacientes apresentavam uma marcha rígida.

As anomalias vertebrais foram descritas em 63% dos indivíduos com SRT, incluindo espinha bífida, cifose, escoliose e lordose. Mielomeningocele associada foi observada em quatro pacientes (Rubinstein, 1990).

Anomalias das primeira e segunda vértebras cervicais foram observadas em 18 pacientes, incluindo falta de fusão do arco posterior, e menos frequentemente, hipoplasia do processo odontóide. Em um menino

de sete anos de idade, foi detectada instabilidade atlanto-axial, sendo cirurgicamente corrigido (Rubinstein, 1990).

Anomalias de esterno e das costelas foram descritas em 62% dos pacientes (Rubinstein, 1990).

Foram observadas luxação ou limitação dos movimentos do cotovelo e luxação e/ou anomalias da patela na SRT (Lamy et al., 1967; Hermann e Optiz 1969; Rohlfing et al., 1971; Rett et al., 1969), levando à perda da deambulação. Stevens (1997) descreveu 11 pacientes acometidos pela SRT com luxação de patela. A estabilização cirúrgica da patela foi necessária em oito pacientes.

### **1.3.10 Aspectos dermatológicos**

Os achados cutâneos incluem padrões dermatoglíficos incomuns como trirrádio axial distal, mamilos supranumerários, prega palmar única, sulco plantar profundo entre o primeiro e o segundo pododáctilos, hipertricose, hemangiomas capilares planos na frente ou outra região, paroníquia, persistência dos coxins fetais das polpas digitais, quelóides e/ou cicatrizes hipertróficas (Goodfellow et al., 1980; Kurwa, 1978; Selmanovitz e Stiller 1981).

### 1.3.11 Aspectos neurológicos e comportamentais

As alterações neurológicas foram observadas em 70% dos indivíduos com SRT, principalmente hipotonia nos primeiros anos de vida. A grande maioria dos pacientes com SRT apresentam atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM) e déficit de linguagem (90%).

Os reflexos profundos encontram-se hiperativos em 53% dos pacientes com SRT. As anormalidades no eletroencefalograma foram descritas em 57% a 66% dos acometidos pela SRT, e as convulsões, em 28% deles (Hennekam et al., 1990; Rubinstein, 1990).

A SRT geralmente não está associada à regressão cognitiva ou de desenvolvimento. Se a criança manifestar achados neurológicos novos, aumento súbito no perímetro cefálico, ou sintomas de hipertensão intracraniana, está indicada uma investigação mais detalhada, uma vez que a SRT está associada a uma incidência mais elevada de tumores no SNC (Siraganian et al., 1989; Miller; Rubinstein, 1995; Skrousen et al., 1996; Burton et al., 1996). Foram descritas também malformações da medula espinhal (lipoma, espessamento do *filum terminale*) (Hennekam et al., 1990; Rosenbaun et al., 1990).

Stevens et al. (1990) realizaram avaliações psicológicas em 37 pacientes com SRT. A média do coeficiente de inteligência (QI) obtida foi de 51, com variação de 30 a 79. Os indivíduos acometidos pela SRT apresentam dificuldades de linguagem, principalmente na capacidade de expressão.

Os pacientes com SRT foram descritos por seus familiares como amigáveis, felizes e afetivos. Alguns interesses especiais incluíam música (62%), natação, olhar livros e assistir televisão. Déficit de atenção foi descrita em 90% dos pacientes, porém somente duas crianças haviam recebido medicação para hiperatividade. Segundo os questionários respondidos, 46% dos pais referiam que as crianças com SRT apresentavam reações diferentes ao som. Muitas delas não gostavam de sons altos e não toleravam multidões devido ao barulho (Stevens et al., 1990).

Em um estudo prévio, Gotts e Liemohn (1977) compararam as características comportamentais de três crianças com SRT a outras com síndromes orgânicas e deficiência mental. As crianças afetadas pela SRT eram mais amigáveis, emotivas e voltadas para a auto-estimulação. Elas apresentavam déficit de atenção e dificuldades em planejar ações motoras com frequência maior eu a apresentada pela população normal.

No estudo de Stevens et al. (1990), 65% dos pais referiam que suas crianças apresentavam algum comportamento inadequado. Esses eram primariamente de natureza auto-estimulatória, tais como balançar-se, girar e agitar as mãos. Os familiares responderam um questionário baseado no *Inventory For Client And Agency Planning (ICAP)*, um teste para calcular os índices de comportamentos inadequados. As crianças com SRT parecem exibir dificuldades maiores em ações que seriam prejudiciais ou lesivos a eles, hábitos incomuns e comportamento retraído. Além disso, apresentavam alguns comportamentos não cooperativos e socialmente

ofensivos. Porém, poucas atitudes lesivas ou destrutivas em relação aos outros indivíduos. Aproximadamente 10% dos pacientes com SRT apresentavam distúrbios de comportamentos moderadamente sérios ou sérios. Essa frequência parece não ser maior do que nas crianças com outros tipos de deficiência mental.

### **1.3.12 Alterações do crescimento e da puberdade**

Embora o crescimento pré-natal seja normal nos pacientes com a SRT, o peso, a estatura e o perímetro cefálico (PC) caem rapidamente nos primeiros meses de vida (Stevens et al., 1990).

A falta do estirão da puberdade contribui para a baixa estatura observada nos pacientes com SRT (Stevens et al., 1990).

Os pré-escolares do sexo masculino e as adolescentes do sexo feminino apresentavam tendência para obesidade com peso acima da estatura esperada. Muitos destes pacientes tinham apetite exagerado na infância ou na pré-adolescência.

A microcefalia foi observada na maioria das crianças nos primeiros meses de vida, no entanto a média do PC nos adultos encontrava-se dentro dos limites normais (Stevens et al., 1990).



### **1.3.13 Aspectos imunológicos**

Apesar da maioria dos pacientes com SRT sobreviverem até a idade adulta, há uma alta frequência de complicações médicas, incluindo infecções recorrentes. A história natural da doença (Stevens et al., 1990) mostra que a morbidade é determinada principalmente pelas infecções recorrentes do trato respiratório superior.

Rubinstein (1990) e Stevens et al. (1990) observaram que 52 a 78% dos pacientes com SRT desenvolvem infecções recorrentes do trato respiratório. As infecções frequentemente acometem o trato respiratório superior e pensou-se que eram secundárias a microaspirações consequentes a refluxo gastroesofágico (RGE) (Rubinstein et al, 1990). Em poucos estudos da literatura (Rivas et al., 1980; Villella et al., 2000), os autores se preocuparam com a possibilidade da coexistência de imunodeficiências em pacientes com SRT.

Rivas et al. (1980) descreveram um menino de 2 anos e 8 meses com SRT que apresentava infecções respiratórias e gastrintestinais recorrentes. O paciente apresentava diminuição na contagem das células T, avaliada pelo método da formação de rosetas e hipersensibilidade tardia a múltiplos antígenos. A dosagem de imunoglobulinas séricas estava normal. Os autores demonstraram defeito na fagocitose dos polimorfonucleares utilizando um ensaio com partículas de látex.

Uma avaliação imunológica detalhada foi realizada por Villella et al. (2000) em um menino com SRT. Durante o primeiro ano de vida, a criança

apresentou otites supuradas e rinites purulentas recorrentes e vários quadros de febres elevadas a esclarecer, nos quais as culturas de sangue, líquor e urina foram negativas. Após um ano de idade, o paciente apresentou três episódios de pneumonias e devido ao uso excessivo de antibióticos, desenvolveu enterite por *Clostridium difficile*. A criança foi submetida a uma avaliação imunológica aos dois anos: leucopenia leve seguida de linfopenia, diminuição de linfócitos CD3, CD4, CD8+T E CD 19+B; estimulação por mitógenos e por antígenos normais, exceto por uma resposta discretamente diminuída à concanavalina A. As imunoglobulinas séricas mostravam diminuição dos níveis de IgM e elevação de IgA. As subclasses de IgG eram quantitativamente normais, porém o paciente apresentava falha na resposta à vacina *Pneumovax*. As dosagens de anticorpos contra tétano e difteria estavam normais. O tratamento com IgG endovenosa levou à redução dos episódios infecciosos.

No Brasil, Torres (2008) realizou avaliação detalhada da imunocompetência em 17 pacientes com SRT, que também fazem parte da casuística do presente estudo. Foram observadas alterações na resposta imune inata com ausência parcial de grânulos citoplasmáticos de neutrófilos, distribuição anormal das células polimorfonucleares e diminuição da fagocitose por granulócitos. Alterações na resposta imune humoral também foram descritas nestes pacientes, como leucocitose persistente, valores absolutos elevados de células B totais e elevado percentual de apoptose de linfócitos B. A resposta imune celular estava alterada, com valores diminuídos de linfócitos T “naive”, e de linfócitos T de memória.

### **1.3.14 Predisposição a tumores**

Vários estudos da literatura evidenciaram uma predisposição aumentada dos pacientes com SRT ao desenvolvimento de neoplasias malignas e benignas (Siraganian et al., 1989; Miller e Rubinstein 1995). No registro de 724 pacientes com SRT em Cincinnati, Estados Unidos, até 1995, aproximadamente cinco por cento deles desenvolveram tumores.

Siraganian et al. (1989) observaram tumores do sistema nervoso central (SNC) e tecidos derivados da crista neural aparentemente com maior frequência. Os mesmos autores publicaram uma revisão dos pacientes com SRT que apresentaram tumores de acordo com os tipos. Foram descritos neoplasias malignas da linhagem hemotopoiética (leucemias e linfomas), benignas do SNC (meningioma, neurilemona, pinealoma e feocromocitoma), malignas do SNC (oligoastrocitoma, meduloblastoma e neuroblastoma), rabdomyossarcoma, leiomyossarcoma, seminoma, odontoma, angiofibroma, pilomatrixoma, etc. Nesse estudo, 11 neoplasias foram diagnosticadas na faixa etária abaixo de 15 anos.

### **1.3.15 Prognóstico**

Apesar dos adultos com SRT continuarem a exibir as manifestações características da síndrome, a gravidade dos problemas médicos é variável.

Stevens et al. (1990) estudaram 50 pacientes pertencentes ao *National Parent Support Group of Rubinstein-Taybi Syndrome* quanto aos aspectos relacionados à história natural da SRT. Os autores enviaram questionários para 82 famílias, nas quais haviam crianças ou adultos com diagnóstico de SRT e realizaram revisão dos dados médicos, psicológicos e de crescimento, além da análise das fotografias desses pacientes. Cinquenta e nove questionários foram respondidos e o diagnóstico de SRT foi estabelecido clinicamente em 50 pacientes (29 F: 21 M). Os nove restantes foram excluídos por falta de dados e também por não preencherem os critérios diagnósticos da SRT.

Os problemas mais frequentemente observados foram ganho de peso inadequado na lactância, alterações oculares, anormalidades dentárias, cardiopatias congênitas, problemas do trato urinário e obstipação grave. Essas complicações médicas resultaram em maior número de internações hospitalares; cerca de 10 vezes a média das internações e cirurgias na população geral de crianças (Stevens et al., 1990).

Em um outro trabalho sobre a história natural dos pacientes com SRT, realizado por Hennekam et al. (1990), observou-se que a morbidade é determinada principalmente pela DM, obstipação e infecções recorrentes do trato respiratório superior.

Partigton et al. (1990) estudaram 18 pacientes com diagnóstico de SRT quanto ao seguimento clínico durante 18 a 23 anos. O diagnóstico foi confirmado em 11 deles. Três destes, todas mulheres, morreram aos nove, 37 e 52 anos, respectivamente, devido a complicações após infecções. A

paciente que faleceu aos 37 anos (em 1976) apresentava distúrbio de comportamento grave, com crises de agitação e agressividade. Em um destes episódios (em 1975), fraturou o cotovelo e um ano depois, o colo do fêmur direito, necessitando de intervenção cirúrgica. A paciente evoluiu com gangrena e necrose da cabeça do fêmur, seguida de broncopneumonia e septicemia. Ela faleceu três meses após a fratura.

A outra paciente com SRT faleceu aos 52 anos de pneumonia, diagnosticada 10 dias antes do óbito. Os oito restantes estavam bem, apesar de apresentarem uma variedade de problemas médicos incluindo lesões oculares estruturais, cáries dentárias graves, RGE e cicatrizes com quelóides.

#### **1.4 Etiologia**

O primeiro gene implicado como causa da SRT foi o *CREBBP* (também denominado *CBP*; OMIM 600140), que codifica uma proteína ligante ao AMP cíclico chamada *CREB binding protein*. As mutações no gene *CBP* são responsáveis por, aproximadamente, 56% de todos os casos de SRT (Coupry et al., 2002; Bartsch et al., 2005; Roelfsema e Peters, 2007). Posteriormente, foram identificadas mutações no gene *EP300* em três por cento dos pacientes com SRT (Roelfsema et al., 2005; Bartholdi et al., 2007; Zimmermann et al., 2007; Foley et al., 2009). O gene *EP300* codifica uma proteína homóloga (*EP300*) ao *CREB-binding protein* (Roelfsema et al., 2005; Roelfsema e Peters, 2007).

Nos pacientes restantes, a causa permanece não identificada, porém outros genes podem estar envolvidos (Roelfsema et al., 2007). Até o momento, não foi observada correlação nítida entre a gravidade do fenótipo e o tipo de alteração genética (Schorry et al., 2008).

#### **1.4.1 Rearranjos cromossômicos na SRT**

Após quase três décadas do primeiro relato, foram descritos rearranjos cromossômicos na banda citogenética 16p13.3 associadas à SRT.

Em 1991, Imaizumi e Kuroki observaram uma translocação recíproca *de novo*  $t(2,16)(p13.3;p13.3)$  em uma paciente japonesa com SRT; Tommerup et al. (1992) observaram translocação recíproca balanceada *de novo*  $t(7;16)(q34;p13.3)$  em um paciente masculino com ponto de quebra em 16p envolvendo a mesma banda p13.3. No mesmo ano, Lacombe et al. (1992) estudando uma lactente com diagnóstico de SRT que apresentava inversão pericêntrica em um dos cromossomos 16, concluíram que o gene responsável pela SRT estaria localizado em 16p13.3. Desde então, esta região passou a ser investigada nos pacientes com SRT por meio de técnicas citogenéticas de alta resolução, Hibridização *In Situ* por Fluorescência (FISH) e estudos moleculares.

### 1.4.2 Microdeleções na região 16p13.3

Petrij et al. (1995) demonstraram que os pontos de quebra na região 16p13.3 nos paciente com SRT estavam restritos à região que contém o gene humano *CREBBP* (ou *CBP*).

A sonda de cosmídeo RT1 ou RT100 que contém a região 3' do gene *CBP* foi bastante utilizada nos primeiros estudos para detectar microdeleções na região 16p13.3 (Breuning et al., 1993; Hannekam et al., 1993).

Em vários trabalhos, a frequência de microdeleção detectada por meio do teste de FISH com as sondas RT1 (ou RT100), variou de 4 a 25 %, com uma média de 9,5% (Tabela 1). A sonda RT1 (D16S237) cobre somente cerca de 29 kilobases (kb) da região 3' do gene *CBP*, enquanto a parte transcrita do gene tem extensão de 14 kb do DNA genômico (Petrij et al., 2000). Conseqüentemente o teste de FISH com resultado negativo não descarta o diagnóstico de SRT.

**Tabela 1** - Microdeleções em 16p13.3 detectadas por FISH com a sonda RT1 (ou RT100) em pacientes com SRT

<b>Deleção/ total de casos</b>	<b>% com deleção (%)</b>	<b>Referências</b>
6/24	25.0	Breuning et al. (1993)
1/25	4.0	Masuno et al. (1994)
2/16	12.5	McGaughan et al. (1996)
7/64	10.9	Wallerstein et al. (1997)
3/30	10.0	Taine et al. (1998)
4/45	45	Bartsch et al. (1999)
5/66	7.6	Blough et al. (2000)
14/171	8,2	Petrij et al. (2000)
42/441	9,5	Total

Blough et al. (2000) selecionaram 85 características clínicas para estudar a correlação entre genótipo e fenótipo nos pacientes acometidos pela SRT, com deleção e sem deleção na região 16p13.3. Esses dados clínicos estavam disponíveis em 48 pacientes, incluindo cinco afetados com microdeleção no locus do gene *CBP*. Os autores utilizaram o teste  $X^2$  de Pearson e o teste *t* de *Student* para analisar se havia diferença nos achados clínicos entre os indivíduos com SRT com deleção e sem deleção. Segundo os autores, não houve diferença significativa entre os dois grupos ( $p=0,01$ ).

O tamanho da deleção do gene *CBP* detectado em diversos trabalhos varia amplamente, desde deleções pequenas, inferiores a 50 kb (Blough et al., 2000) ou maiores que 650 kb (Petrij et al., 1995).

Vários métodos moleculares foram utilizados para a detecção de microdeleções no gene *CBP*, e incluem *PCR* (*Polymerase Chain Reaction*) quantitativo em tempo real, análise de microssatélites polimórficos no intron



1 (MS1) , intron 2 (MS2 e MS4) e intron 13 (DI6S3065) (Coupry et al., 2004); e *Multiplex PCR* aliada a cromatografia líquida (Udaka et al., 2006).

#### **1.4.3 Espectro das mutações no gene *CBP* e *EP300***

Há descrições de vários trabalhos na literatura com diferentes técnicas moleculares para detectar pequenas mutações em pacientes com RTS: Eletroforese em Gel com Gradiente de Desnaturação (*Denaturing Gradient Gel Electrophoresis – DGGE*), Análise de Polimorfismo Conformacional de Fitas Simples (*Single-Stranded Conformation Polymorphism Analysis - SSCP*), Cromatografia Líquida de Desnaturação de Alto Desempenho (*Denaturing High-Performance Liquid Chromatography-DHPLC*) e sequenciamento direto (Bartsch et al., 2005; Roelfsema et al., 2005; Bentivegna et al., 2006; Kalkhoven et al., 2003; Udaka et al., 2005; Bartsch et al., 2005; Coupry et al., 2002; Murata et al., 2001). A maioria das mutações encontradas no gene *CBP* e *EP300*, por esses métodos, são deleções pequenas, duplicações/inserções ou mutações de ponto levando a códon de parada.

#### **1.4.4 Gene *CBP* e proteína *CREBBP***

O gene *CBP* ocupa cerca de 159 kb do DNA genômico e possui 31 exons; participa como um cofator transcripcional que modula a expressão de vários genes e exerce papel crucial em certos estágios do desenvolvimento

embrionário atuando no crescimento, desenvolvimento e diferenciação, das células, tecidos e no reparo do DNA, além de supressão tumoral (Petrij et al., 2000). Além disso, o gene *CBP* pode estimular a transcrição pela sua própria atividade intrínseca e associada à atividade histona-acetiltransferase (HAT), a qual auxilia a abertura da estrutura da cromatina, permitindo acesso fácil aos fatores de transcrição (Petrij et al., 2000).

O gene *CBP* codifica a proteína nuclear *CREB-Binding* (ou CREBBP) constituída por 2442 aminoácidos (Giles et al., 1997). A proteína CREBBP é um coativador transcripcional que interage com um grande número de proteínas; contém HAT e domínios de ligação que são importantes na sua atividade (Bannister et al., 1996; Murata et al., 2001). As mutações no gene *CBP* inativam um dos alelos nos indivíduos com SRT.

A proteína CREBBP foi descrita pela primeira vez no camundongo (*Cbp*) por Chrivia et al. em 1993, como um coativador transcripcional. O nome da proteína baseia-se na interação com a proteína de ligação CRE (*CRE-binding*), regulada pelo AMP cíclico. Há hipóteses de que a proteína CBP atua como um integrador de sinais provenientes de diversas vias de sinalização celular (Goodman e Smolik, 2000), interagindo com um grande número de outras proteínas.

Além disso, a proteína CBP possui atividade HAT intrínseca (Bannister e Kouzarides, 1996). Por meio da acetilação das histonas, a proteína CBP abre a estrutura da cromatina no locus onde ela precisa ser expressa. Este processo é essencial para a expressão gênica.

A proteína CBP humana apresenta alta homologia com a proteína nuclear p300, codificada pelo gene *EP300*, localizado na região cromossômica 22q13.2 (Lundblad et al., 1995). Ambas as proteínas encontram-se bem conservadas entre os mamíferos (Janknecht, 2002), e são homólogas nos sítios de ligação para os fatores de transcrição. Além disso, a proteína p300 também possui um domínio HAT como a proteína CBP.

Em resumo, a proteína CBP e sua homóloga p300 são moléculas nucleares grandes que coordenam diversas vias transcripcionais por meio da remodelação da estrutura da cromatina. Durante as últimas décadas, um grande número de fatores de transcrição que interagem com as duas proteínas foram descritos (Goodman e Smolik, 2000).

## **1.5 Diagnóstico da SRT**

A suspeita diagnóstica da SRT é essencialmente clínica. Segundo as diretrizes médicas para seguimento clínico dos pacientes com SRT (Wiley et al., 2003), os pacientes devem ser avaliados por médico geneticista pediátrico especializado em Dismorfologia para confirmar a suspeita diagnóstica. Os critérios diagnósticos maiores consistem em fâcies peculiar, polegares e/ou háluces alargados, deficiência mental e de crescimento.

Devido à baixa frequência de microdeleções detectadas pelo teste de FISH (10%), o mesmo é pouco útil para a confirmação diagnóstica da SRT. A confirmação diagnóstica da SRT depende da associação de técnicas

citogenéticas e moleculares dispendiosas mesmo para os países desenvolvidos e ainda mais para o nosso meio.

## **1.6 Aconselhamento genético**

Hennekam et al. (1990) revisaram os dados de 502 afetados pela SRT, procedentes da Holanda e dos Estados Unidos, com o objetivo de estimar o risco de recorrência para o aconselhamento genético. A grande maioria dos casos era esporádica, ou seja, os pais eram saudáveis. Dois pacientes com SRT tiveram filhos, um afetado e duas crianças normais, respectivamente. Os autores encontraram uma recorrência entre 708 irmãos de 502 propósitos. A partir desses dados, e pela escassez de irmãos afetados pela SRT na literatura, Hennekam et al. (1990) sugeriram que o risco de recorrência para um casal que teve um filho(a) pela SRT é da ordem de 0,1%.

Os indivíduos acometidos pela SRT podem se reproduzir. Nestes casos, o risco de recorrência é elevado (50%) para a futura prole. Como alguns adolescentes e adultos com SRT são sexualmente ativos, tanto homens como mulheres, a anticoncepção deve ser discutida e instituída. Se for detectada anormalidade citogenética ou molecular no indivíduo acometido pela SRT, existe a possibilidade de realizar o diagnóstico pré-natal em sua prole.

Há um relato de suspeita diagnóstica de SRT através de Ultrassonografia tridimensional, onde foram identificadas alterações em

polegares e hálucos típicos desta síndrome. A gestação foi interrompida com 23 semanas. Em necropsia, as características fenotípicas apresentadas pelo feto foram fortemente sugestivas da SRT (Greco et al., 2009).

## **1.7 Diagnósticos diferenciais da SRT**

Muitas características sugestivas da SRT podem ocorrer de forma isolada, ou como manifestações observadas em diferentes síndromes (Rubinstein et al., 1990). No entanto, o padrão de malformações apresentado pelos pacientes com SRT geralmente é distinto o suficiente de outras síndromes genéticas, possibilitando o diagnóstico clínico (Rubinstein e Taybi, 1963; Hennekam et al., 1990). Apesar disto, os diagnósticos diferenciais devem ser considerados, principalmente no período neonatal (Rubinstein et al., 1990).

Ocasionalmente alguns casos de SRT foram inicialmente diagnosticados como Síndrome de Cornélia de Lange (Krot, 1966), Síndrome Saethre-Chotzen (Lowry, 1990).

### **1.7.1. Síndrome de Cornélia de Lange**

A Síndrome de Cornélia de Lange (SCL) caracteriza-se por deficiência de crescimento de início pré-natal (100% dos casos), atraso de DNPM, fâcies peculiar com microbraquicefalia, sobrancelhas espessas, sinofre, cílios longos e curvos, ptose palpebral, nistagmo, ponte nasal deprimida,

narinas antevertidas, filtro longo, lábio superior fino com rima bucal voltada para baixo, palato alto e arqueado, erupção tardia de dentes e espaço aumentado entre os dentes, micrognatia e hirsutismo (Jackson et al., 1993).

Os pacientes com SCL apresentam anomalias de membros superiores que consistem em micromelia, focomelia e oligodactilia, clinodactilia do quinto dedo, prega palmar única, implantação proximal dos polegares e contratatura em flexão dos cotovelos. Nos membros inferiores podem ser observadas micromelia e sindactilia do segundo e terceiro pododáctilos. Os pacientes podem apresentar cardiopatia congênita, mais frequentemente defeitos de septo ventricular. As principais anomalias genitais encontradas nos meninos incluem criptorquia, hipoplasia genital e hipospadia (Jackson et al., 1993).

Os recém-nascidos apresentam hipertonicidade inicial (100%) e choro fraco e grave na lactância. A perda de audição associada com déficit de linguagem ocorre com frequência. As convulsões podem ocorrer em 23% dos afetados. O QI médio dos pacientes com SCL é de 53 (varia de abaixo de 30 até 86).

Quanto à história natural dos afetados pela SCL, eles apresentam um déficit de crescimento acentuado, evidente ao nascimento. Geralmente, desenvolvem-se com muita dificuldade de alimentação devido a regurgitação, vômitos, dificuldades de mastigação e deglutição que podem persistir além de seis meses de idade.

Os pacientes com SCL, algumas vezes, apresentam comportamento autístico e movimentos estereotipados; incluindo tendências autodestrutivas,

podendo evitar interações sociais e contato físico. As principais complicações que podem levar à menor sobrevida nesses pacientes, na infância, incluem apnéia, aspiração, obstrução intestinal e defeitos cardíacos (Jackson et al., 1993).

A maioria dos casos da SCL são esporádicos. Aparentemente trata-se de uma patologia de herança autossômica dominante. O risco de recorrência é desprezível, se ambos os pais forem normais; ou de 50% se um dos pais for afetado (Robinson et al., 1985).

### **1.7.2. Síndrome de Saethre-Chotzen**

A Síndrome de Saethre-Chotzen (SSC) é uma doença genética com padrão de herança AD. Os aspectos típicos desta síndrome incluem a cranioestenose das suturas coronal, lambdóide ou metópica, forame parietal, braquicefalia, hipoplasia maxilar, palato estreito, assimetria facial com desvio do septo, órbitas rasas, hipertelorismo, ptose palpebral, estenose do ducto lacrimal e orelhas com cruz da hélice proeminente (Saethre, 1931; Chotzen, 1932; Johnson et al., 1998; Zackay e Stolle, 1998).

Nas mãos podem ocorrer braquidactilia com sindactilia cutânea parcial, e polegares curtos e angulados. A duplicação das falanges distais foi descrita em alguns pacientes. Os háluces podem ser valgos e alargados. As clavículas são curtas com hipoplasia distal (Waardenburg et al., 1961).

Ocasionalmente, os indivíduos com SSC podem apresentar atraso do DNPM (leve a moderado), fenda palatina, dentes grandes e largos,

anormalidades vertebrais cervicais, criptorquidia nos meninos, e anomalias renais. Há descrições de incidência elevada de câncer de mama nos pacientes do sexo feminino na idade adulta (Pantke et al, 1975; Friedman et al., 1994; Trusen et al., 2003).

## **1.8 A SRT no Brasil**

No Brasil a SRT ainda é uma síndrome pouco conhecida pelos profissionais de saúde pela população em geral.

Na literatura médica nacional, encontramos apenas quatro trabalhos sobre a SRT, os quais são relatos de casos isolados (Magalhães e Ortega,1997; Bertazzo e Queiroz-Filho,1992; Matos et al.,2005; Oliveira e Elias, 2005).

O estudo sistematizado dos dismorfismos craniofaciais e das múltiplas malformações apresentadas pelos indivíduos com SRT no Brasil poderá auxiliar na elaboração de protocolos clínicos assistenciais, direcionados para o diagnóstico desta síndrome pelos pediatras e outros especialistas médicos. Com a identificação precoce, poderemos prevenir e tratar adequadamente as complicações clínicas apresentadas pelos pacientes com SRT.



## ***OBJETIVOS***

## **2 Objetivos**

### **Geral**

Realizar o estudo genético-clínico e citogenético de um grupo de pacientes brasileiros portadores da SRT.

### **Específicos**

- Descrever, de forma sistematizada, a frequência dos distúrbios crânio-faciais e das malformações múltiplas e fazer um levantamento da história natural de um grupo de pacientes com SRT.
- Analisar o tipo e a frequência de alterações citogenéticas.
- Comparar a frequência das alterações encontradas em indivíduos brasileiros com dados da literatura mundial.

## ***MÉTODOS***



### **3 Métodos**

#### **3.1 Casuística**

Todos os pacientes que participaram deste estudo observacional retro e prospectivo, foram avaliados no Ambulatório de Investigação Médica (ALIM-001) do Departamento de Pediatria da FMUSP, no período de agosto de 2005 a junho de 2009.

A casuística foi composta por 30 pacientes com diagnóstico clínico prévio de SRT, e este diagnóstico foi confirmado após a primeira avaliação no ALIM-001.

Os pacientes foram encaminhados ao ALIM\_001 pela ARTS (Associação Rubinstein-Taybi), uma associação de pais e amigos de pacientes com SRT, fundada há dez anos com sede na cidade de São Paulo (<http://www.ARTS.org.br>).

Na Tabela 2 constam os dados de identificação dos pacientes que compõem a casuística do presente estudo.

**Tabela 2 – Dados dos pacientes avaliados no presente estudo**

<b>Caso</b>	<b>RGHC</b>	<b>Sexo</b>	<b>Cor</b>	<b>Idade na 1ª avaliação no ALIM-001 (anos)</b>
1	88201420E	masc.	bca	24
2	6116475J	fem.	bca	32
3	6089387C	fem	bca	11
4	3064328D	masc	bca	13
5	6114252D	fem	bca	3
6	6115014F	masc	pardo	5
7	3331381E	fem	parda	9
8	4028002B	fem	parda	24
9	3006041J	fem	bca	16
10	K1880622I	fem	bca	10
11	6114632E	fem	bca	10
12	5060792J	masc	bco	23
13	5190869E	masc	bca	14
14	6117673J	fem	bca	5
15	6123761C	masc	bco	8
16	6095963C	fem	bca	7
17	6084806K	fem	bca	11
18	6115337G	fem	bca	11
19	6115906D	fem	bca	15
20	6115008E	masc	bco	17
21	6116474K	fem	parda	9
22	6115789G	fem	bca	27
23	6125862J	masc	bco	15
24	6145905I	masc	bco	4
25	6023298C	fem	bca	23
26	6148171I	masc	bco	1
27	6150643H	fem	bca	6
28	5157948H	masc	bco	16
29	44122037K	masc	bco	7
30	5260037D	fem	bca	0,5

### 3.2 Avaliação clínica

Os indivíduos acometidos e seus familiares foram submetidos à avaliação clínico-genética, de acordo com protocolo estabelecido no ambulatório de investigação médica (ALIM-001), do Departamento de Pediatria – FMUSP.

O protocolo de avaliação foi submetido às Comissões de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da Diretoria Clínica do HC-FMUSP (CAPPesq) e do Departamento de Pediatria, bem como o Termo de Consentimento Pós-Informação (Protocolo de Pesquisa número 1208/05).

O protocolo de investigação clínica constou dos seguintes itens:

- **Identificação:** nome, data de nascimento, idade, sexo e cor.
- **Dados pré-natais dos pacientes:** Idade dos progenitores ao nascimento do paciente, antecedentes obstétricos da mãe e intercorrências na gestação dos pacientes.
- **Dados de nascimento dos pacientes:** idade gestacional, tipo de parto, boletim de Apgar, peso, comprimento e perímetro cefálico (PC) e intercorrências no período neonatal. As medidas de nascimento serão classificadas nos gráficos de Lubchenko et al. (1963) e Lubchenko et al. (1966). Nos casos em que a idade gestacional for referida somente como termo, adotamos 40 semanas para a análise dos dados.
- **História pregressa do paciente:** intercorrências clínicas na infância, desenvolvimento pômbero-estatural e neuropsicomotor.

- Exame físico: peso, estatura e PC (na primeira avaliação no ALIM-001), achados craniofaciais, oculares, cardíacos, abdominais, genitais, músculo-esqueléticos e cutâneos.
- Heredograma: foram obtidas informações fornecidas pelos progenitores e/ou responsáveis pelo paciente.
- Avaliação cardíaca: consistiu de radiografia simples de tórax (frente e perfil), eletrocardiograma em repouso e ecodopplercardiograma.
- Avaliação renal e das vias urinárias: constou de exame de urina I, dosagens séricas de uréia e creatinina, ultra-sonografia (US) de rins e vias urinárias.
- Avaliação do sistema nervoso central (SNC): constou de tomografia computadorizadas (TC) de crânio sem contraste, quando possível.
- Avaliação músculo-esquelética: constou de estudo radiológico completo incluindo crânio, tórax, coluna cervical, torácica, lombar e sacral, bacia, ossos longos, cotovelos, joelhos, mãos e pés e idade óssea.
- Aconselhamento genético foi realizado para os progenitores do paciente após finalização da investigação clínica.

### **3.3 Avaliação citogenética**

Todos os pacientes incluídos no estudo foram submetidos à coleta de 5ml de sangue venoso periférico para a realização de estudo citogenético. A cultura de linfócitos foi realizada pela técnica de Moorehead et al. (1960)



modificada. Vinte metáfases foram analisadas com bandeamento GTG (Seabright, 1971) e classificados segundo a nomenclatura da ISCN (2005)

Quando necessário foram realizados os estudos citogenéticos nos genitores e/ou familiares dos pacientes.

Quando o paciente já possuía cariótipo banda G realizado anteriormente, este exame foi repetido no presente estudo.

### **3.4 Análise estatística**

Comparamos 39 características clínicas presentes na nossa casuística com o trabalho clássico de Hennekam et al. (1990) sobre as achados fenotípicos da SRT.

Somamos a nossa casuística (n=30), com a amostra de Hennkam et al. (1990) (n=571). Desse modo, obtivemos uma casuística total de 601 casos. Calculamos os limites superiores e inferiores de um intervalo de confiança de 95% (+/- 1,96 x Erro-Padrão), para a frequência em que cada característica foi encontrada nova casuística obtida (n=601).

O erro padrão foi calculado dividindo o desvio-padrão pela raiz quadrada do n obtido.

O desvio-padrão, por sua vez, foi calculado pela raiz quadrada do produto da multiplicação entre a proporção (p) e seu complementar (1- p) (Kirkwood e Sterne, 2003).

Quando uma característica clínica do presente estudo apresentava frequência dentro do intervalo de confiança estabelecido, esta porcentagem foi considerada semelhante à encontrada na nova casuística (n=601).

## ***RESULTADOS***

## 4 Resultados

### 4.1 Características da casuística

A distribuição sexual e cor dos pacientes com SRT estão sumarizados na Tabela 3.

A idade à avaliação no presente trabalho variou de 7 meses a 32 anos, com média de 12,9 anos.

A idade ao diagnóstico da SRT variou de três meses a 22 anos, com média de três anos e oito meses.

Não ocorreu o óbito de nenhum paciente durante o decorrer do estudo.

**Tabela 3 – Distribuição sexual e cor dos pacientes com SRT**

<b>Características</b>	<b>Número de pacientes</b>
Sexo feminino	18 (60%)
Sexo masculino	12 (40%)
Branco	26 (86%)
Pardos	4 (14%)

### 4.2 Dados pré-natais dos pacientes com SRT

Tivemos acesso aos dados pré-natais de 28 dos 30 pacientes, pois dois foram trazidos ao estudo por pais adotivos (casos 2 e 23).

A média da idade materna ao início da gestação foi 26,4 anos (15 a 39 anos).

A média de idade paterna ao início da gestação foi de 28,5 anos (20 a 50 anos).

A média de gestações maternas foi de 2,6 gestações, variando de uma a oito gestações. Ocorreram abortamentos prévios em 25% dos casais (7/28), variando entre um e três abortamentos.

Durante a gestação ocorreram intercorrências em 28,5% dos casos (8/28): polidrâmnio (2/28); Doença Hipertensiva Específica da Gestação (DHEG) (4/28) e sangramento (5/28).

#### **4.3 Dados de nascimento e intercorrências no período neonatal**

Doze de 28 (43%) partos da nossa casuística foram normais, e 16(57%) foram partos operatórios. Em dois partos normais foi indicado uso de fórceps de alívio(casos 9 e 22). Um paciente apresentou sofrimento fetal e apresentação pélvica (caso11). Dois pacientes nasceram prematuros (casos 25 e26).

O peso médio ao nascimento foi de 3050g (n=25), variando entre 1900g e 4900g. A estatura média ao nascimento foi de 45,2 cm (n=20), variando entre 39 e 52 cm. O perímetro cefálico médio ao nascimento foi de 33,9 cm,variando de 32 a 36 cm, nos dez pacientes que possuíam este dado. A microcefalia foi observada ao nascimento em 70% (7/10) dos casos.

O boletim de Apgar foi disponibilizado em cinco pacientes, nenhum apresentou pontuação menor que cinco no primeiro e no quinto minuto de vida, respectivamente.

Ocorreram intercorrências no período neonatal em 82,1% dos casos (23/28): icterícia com necessidade de fototerapia em 25%(7/28) e desconforto respiratório em 21%(6/28). Foi observado também hipotonia (50%=14/28), sopro cardíaco (36%=10/28), hérnia diafragmática (caso 18), fratura de clavícula (caso 22) e hipoglicemia (caso 6). As crianças receberam alta do berçário em média com 7,3 dias de vida, variando entre dois e 31 dias.

#### **4.4 História pregressa dos pacientes com SRT**

No primeiro mês de vida 66%(20/30) das crianças apresentaram choro fraco. Durante os dois primeiros anos de idade, 80%(24/30) apresentaram duas ou mais internações hospitalares, principalmente por broncopneumonias e crises de broncoespasmos.

Luxações 10%(3/30) e fraturas 20%(6/30) foram complicações que ocorreram durante a infância nos pacientes estudados.

#### **4.5 DNPM**

Todos os pacientes do presente estudo (30/30) apresentaram atraso DNPM. na Tabela 4 estão dispostas a idade na qual ocorreram as aquisições.

**Tabela 4 – Os marcos do DNPM e a média da idade**

<b>Aquisição do desenvolvimento</b>	<b>Média da idade</b>	<b>Variação</b>
Sustentou a cabeça	10,8 meses	4 a 24 meses
Sentou sem apoio	16,5 meses	12 a 30 meses
Andou sem apoio	3a 4m	18 m a 6anos
Falou primeiras palavras	3a 6m	1a a 6anos
Controle de esfíncteres	5a 7m	2 a 10 anos
Idade de início escolar	5a 3m	3 a 10anos

#### **4.6 Análise das características clínicas dos pacientes com SRT**

##### **4.6.1. Aspectos crâniofaciais**

Os principais achados craniofaciais encontrados nos pacientes estudados estão listados na Tabela 5.

**Tabela 5 – Achados craniofaciais nos pacientes estudados**

<b>ACHADOS CRANIOFACIAIS</b>	<b>Frequência nos pacientes</b>
Microcefalia p<50%	86% (26/30)
Microcefalia p<5%	76 % (23/30)
História de fontanela ampla:	70% (14/20)
Fronte proeminente	86% (26/30)
Forame parietal	6% (2/30)
Sobrancelhas espessas:	93% (28/30)
Sobrancelhas arqueadas:	96% (29/30)
Ponte nasal baixa	60% (18/30)
Ponta do nariz encurvada:	100% (30/30)
Septo nasal estendido abaixo da linha das narinas (Columela proeminente)	100% (30/30)
Formato anômalo orelhas	76% (23/30)
Rotação	50% (15/30)
Depressões retroauriculares	40% (12/30)
Def auditiva	23% (7/30)
Retrognatia	76% (23/30)
Abertura bucal pequena	93% (28/30)
Palato ogival	93% (28/30)
Anomalias dentárias	96% (29/30)
Sorriso característico	100% (30/30)

#### **4.6.2 Aspectos oftalmológicos**

Na Tabela 6, encontram-se as alterações oftalmológicas e as frequências encontradas nos casos avaliados no presente estudo.

#### **4.6.3 Aspectos cardiovasculares**

Dez pacientes de 28 (36%) apresentaram sopro cardíaco detectado ao nascimento.



Ao exame físico na primeira avaliação, apenas sete pacientes apresentavam sopro cardíaco.

Ao ecocardiograma sete pacientes apresentaram as seguintes alterações: defeito da impactação do miocárdio em ventrículo esquerdo (caso 25); forame oval patente (caso 18); cordoalha e pilares de válvula mitral espessadas (caso 11); hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo sem hipertensão arterial (caso 1), tetralogia de Fallot (caso 28) e quatro casos de persistência do canal arterial sem sinais de descompensação hemodinâmica (casos 1, 8, 28 e 29).

Dois pacientes apresentaram mais de uma alteração ao ecocardiograma (casos 1 e 28), cinco pacientes apresentaram uma única alteração.

**Tabela 6 – Achados oculares em 30 pacientes com SRT**

<b>ACHADOS OCULARES</b>	<b>Freqüência nos pacientes</b>
Ptose palpebral	86%(26/30)
Cílios longos	93%(28/30)
Epicanto:	76%(23/30)
Fenda palpebral para baixo	76%(23/30)
Obstrução do ducto lacrimal	60%(18/30)
Estrabismo	60%(18/30)
Erros de refração	66%(20/30)
Catarata	10%(3/30)
Lesões corneanas	6%(2/30)
Glaucoma	13%(4/30)
Coloboma de nervo óptico	6%(2/30)

#### **4.6.4 Alterações respiratórias**

Foram referidas infecções respiratórias recorrentes durante a infância em 80%(24/30) dos casos. Destas, as mais frequentes foram as broncopneumonias 60% (18/30) e otites médias de repetição em 66%(20/30) dos pacientes. Dezesete pacientes (56%) apresentaram crises de sibilância, e quatorze (46%) manifestaram estridor laríngeo durante a infância.

A amidalectomia e adenoidectomia foram realizadas concomitantemente em seis indivíduos (20%) do presente estudo.

#### **4.6.5 Achados gastrintestinais**

A totalidade dos nossos pacientes apresentaram dificuldades alimentares durante a infância 100%(30/30). O refluxo gastro-esofágico (RGE) foi encontrado em 80%(24/30), e a obstipação em 76%(23/30) dos pacientes.

Também foram encontradas esplenomegalia homogênea 13%(4/30), vesícula septada (caso 1) e hérnia diafragmática (caso18) com necessidade de correção cirúrgica ao nascimento.

#### **4.6.6 Achados renais e geniturinários**

Em nossa casuística não foram encontradas anomalias estruturais dos rins e das vias urinárias à ultrassonografia. Dos 30 pacientes, seis (20%) apresentaram infecções do trato urinário (ITUs) de repetição durante a infância. Uma paciente apresentou cálculo coraliforme (caso 8).

Dos doze meninos, nove apresentaram criptorquidia. Uma menina apresentou útero bicorno (caso22).

#### **4.6.7 Achados músculo-esqueléticos**

Os achados músculo-esquelético encontram-se na Tabela 7.

#### **4.6.8 Crescimento**

A estatura apresentou-se abaixo do percentil 50% em 96% (29/30), e abaixo do percentil 5% em 80% (24/30) dos pacientes estudados.

#### **4.6.9 Achados neurológicos**

Notamos atraso global do DNPM em 100% dos pacientes com predomínio do déficit de linguagem 93%(28/30), marcha rígida em 90%(27/30) e convulsões em 6%(2/30).

Não foram observadas anomalias estruturais do Sistema Nervoso Central (SNC) na TC simples de Crânio.

**Tabela 7 – Achados músculo-esqueléticos nos pacientes com SRT**

<b>Achados</b>	<b>Frequência %</b>
Falanges distais alargadas (polegares)	100% (30/30)
Pés planos	100% (30/30)
Hiperextensibilidade articular	100% (30/30)
Anormalidades das falanges distais dos artelhos.	100% (30/30)
Membrana interdigital em quirodáctilos	90%(27/30)
Falanges proximais triangulares quirodáctilos	76%(23/30)
Falanges distais alargadas (outros dedos)	83%(25/30)
Membrana interdigital em pododáctilos	83%(25/30)
Sobreposição de artelhos	76%(23/30)
Cifose	73%(22/30)
Clinodactilia (pododáctilos)	46%(14/30)
Clinodactilia (quirodáctilos)	53%(16/30)
Deformidade de angulação do Hálux	70%(21/30)
Anormalidades das falanges proximais dos artelhos	66%(20/30)
Deformidade em angulação dos polegares	70%(21/30)
Escoliose	56%(17/30)
Atraso de idade óssea	36%(11/30)
Anomalias do esterno	30%(9/30)
<i>Pectus excavatum</i>	16% (5/30)
<i>Pectus carinatum</i>	13%(4/30)
Alteração osso da bacia	10%(3/30)
Luxação congênita de quadril	3%(1/30)

#### 4.6.10 Pele e anexos

Notamos persistência dos coxins fetais em 100% (30/30) da nossa casuística. Observamos hipertricose em 96%(29/30) dos casos, sulco plantar

profundo em 70%(21/30), hemangiomas em 33%(10/30) e quelóides em 36%(11/30).

#### **4.6.11 Aspectos orais e dentários**

Observamos palato alto e estreito em 93%(28/30) dos casos, com sobreposição dentária de arcada superior em 83%(25/30) e mau estado dentário devido a cáries em 50% (15/30) dos casos.

Uma paciente apresentou fenda palatina mediana em palato posterior com agenesia de úvula (caso21).

#### **4.6.12 Cariótipo banda G**

O cariótipo foi normal em 96% (29/30) pacientes. Em uma paciente(caso 25), o cariótipo evidenciou uma translocação recíproca *de novo*, sem deleção visível 46, XX, t(2; 16) (q36.3; p13.3) (Figura 5).

O cariótipo dos progenitores foi realizado, com resultados normais.

A paciente nasceu pré-termo (34semanas) por parto cesariana, com PN=1900g e comprimento=47cm. Apresentou polegares alargados e com desvio radial observados ao nascimento. O DNPM foi atrasado: sentou sem apoio com um ano de idade, andou sem apoio com dois anos e seis meses, falou palavras simples aos 18 anos. Atualmente, a paciente apresenta crises de agitação e agressividade e está em acompanhamento com psiquiatra e neurologista. A propósita apresentou dificuldades alimentares acentuada

durante os cinco primeiros anos de vida, além de infecções respiratórias recorrentes (otites médias, sinusites, amigdalites e broncopneumonias) no mesmo período. Aos 21 anos de idade, foi detectada esplenomegalia homogênea ao USG de abdome, e leucocitose persistente (16.000 a 20.000), e polimorfonucleares com disgranulopoiese no esfregaço de sangue periférico. Na ocasião foi realizado mielograma no qual também foram detectados granulócitos com disgranulopoiese.

**Figura 1-** Pacientes do sexo feminino e masculino com SRT



**Figura 2-** Polegar alargado de paciente com SRT



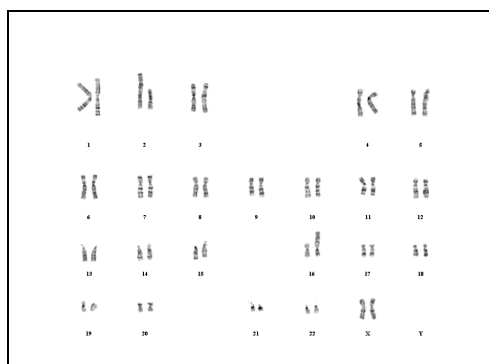
**Figura 3 - Polegar alargado e com desvio medial**



**Figura 4- Hálux alargado e pés planos valgus de paciente com SRT**



**Figura 5- Paciente com translocação recíproca *de novo*, sem deleção visível 46, XX, t(2; 16) (q36.3; p13.3)**



## ***DISCUSSÃO***



## **5 DISCUSSÃO**

### **5.1 Características da casuística**

No Brasil, atualmente existem 125 supostos portadores da SRT cadastrados na ARTS. No presente estudo foi possível a avaliação de 24% (30/125) dos pacientes brasileiros com diagnóstico clínico de SRT e matriculados na referida associação.

A maior parte dos pacientes avaliados no presente estudo foi do gênero feminino (60%). Em revisão de 50 casos holandeses realizado em 1990 por Hennekam et al., a proporção de pacientes do sexo feminino foi de 57,7% (29/45), dado este concordante com a proporção encontrada na nossa amostra.

### **5.2 Idade ao diagnóstico de SRT**

A idade ao diagnóstico da SRT variou de três meses a 22 anos, com mediana de três anos e oito meses.

No estudo de Stevens et al. (1990), a média da idade ao diagnóstico da SRT foi de 15,2 meses (um dia a 14 anos). Neste mesmo estudo, 69% (34/49) dos progenitores relataram que a aparência física da criança era diferente dos traços familiares desde o nascimento. O fenótipo da SRT já foi bem delineado e, em muitos casos a face apresenta características típicas

precocemente. Permitindo o diagnóstico clínico ao nascimento, ou logo após o mesmo (Stevens et al. 1990).

Stevens e Bhakta, em 1995, encontraram média de idade ao diagnóstico de 15.4 meses, e 72%(99/136) dos pacientes foi diagnosticada por médico geneticista.

Nos pacientes avaliados pelo presente estudo, 93% (28/30) foram diagnosticados como portadores da SRT por médico geneticista, um paciente (caso 30) foi diagnosticado por médico ortopedista, e outro (Caso 5) por pediatra.

A idade ao diagnóstico dos pacientes avaliados em nosso estudo foi maior que a referida pelos trabalhos acima citados, provavelmente pela dificuldade ao acesso dos pacientes brasileiros a serviços especializados em Genética Clínica.

### **5.3 Idades maternas e paternas**

Em 1990, Stevens et al. realizaram um estudo com 50 pacientes acometidos pela SRT. A coleta dos dados foi feita por meio de questionários enviados aos familiares e os dados compilados para análise.

Na Tabela 8 constam as médias das idades materna e paterna do presente estudo e do estudo de Stevens et al. (1990).

As médias das idades parentais do presente estudo foram semelhantes às do referido trabalho. Não há evidências na literatura sobre o

efeito das idades parentais na ocorrência da SRT. (Rubinstein, 1969 ou 1963; Simpson e Brissenden, 1973).

**Tabela 8 – Idades materna e paterna dos pacientes com SRT**

<b>Médiana das idades</b>	<b>Presente estudo</b>	<b>Stevens et al. (1990)</b>
Materna	26,4 (15-39)	28,5 anos (17-38 anos)
Paterna	28,5 (20-50)	30,8 anos (18-42)

#### **5.4 Antecedentes obstétricos da mãe e dados do pré-natal**

Dois portadores da SRT avaliados no presente estudo não possuíam dados pré-natais, pois vieram ao estudo trazidos por pais adotivos. (casos 2 e 23).

Na série de 50 pacientes com SRT estudados por Stevens et al. (1990), a principal intercorrência pré natal foi o polidrâmnio , observado em 16/41 (39%) pacientes. No entanto, em nosso trabalho, o polidrâmnio foi referido em apenas 2/28 (7%) das gestações. Nos casos avaliados pelo presente estudo não houve exposição materna a agentes químicos ou ambientais durante a gestação. Stevens et al. 1990 também não encontraram tal exposição nos pacientes por eles estudados.

## 5.5 Dados do parto e parâmetros antropométricos ao nascimento

No presente estudo, dos pacientes avaliados, 43%(12/28) das crianças nasceram através de parto normal, sendo que, em dois destes partos foi indicado o uso de fórcepe de alívio (casos 9 e 22). O parto operatório ocorreu em 16 casos.

Não é descrito na literatura maior ocorrência de partos pré-termo ou maior incidência de partos operatórios nas gestações de crianças acometidas pela SRT (Wiley et al. 2003). Dos casos avaliados no presente estudo 93% (26/28) foram partos ocorridos a termo.

Analisando os dados sumarizados na Tabela 9 podemos observar que o peso de nascimento, a estatura e o PC apresentam-se em proporção semelhante às descritas na literatura.

Na Tabela 9 constam os dados pré e peri-natais obtidos do presente trabalho com os reportados por Stevens et al. (1990).

A microcefalia foi observada ao nascimento em 70% (7/10) dos casos, nos quais este dado foi disponibilizado pelos familiares.

Ocorreram intercorrências no período neonatal em 82,1% (23/28) dos casos avaliados. O desconforto respiratório ocorreu em 21% dos casos no presente estudo e em 38% dos casos revistos por Stevens et al. (1990).

Na nossa amostra, os recém nascidos receberam alta do berçário entre dois e 31 dias (média 7,3 dias). No estudo de Stevens et al. (1990), os pacientes receberam alta em média aos 14 dias de vida.

**Tabela 9 – Dados do parto e período neonatal**

Parâmetros avaliados	Stevens et al, 1990		Presente estudo	
	Média	Variação	Média	Variação
Peso ao nascer (kg)	3,09	2,05 a 4,28	3050g	1900g a 4900g
Estatua ao nascer (cm)	49,3	43,9 a 53,3	45,2	39 e 52
PC (cm)	33,4	29 a 38	33,9	32 a 36
Desconforto respiratório	38% (19/50)		21% (6/28)	
Alta do berçário	14 dias		7,3 dias	dois e 31 dias

Outras complicações neonatais apresentadas por nossa casuística foram: icterícia (7/28); hipoglicemia (caso 6), hérnia diafragmática (caso 18), e fratura de clavícula (caso 22). Não encontramos correlação destes achados com outros trabalhos da literatura.

## 5.6 História pregressa dos pacientes com SRT

Nos pacientes investigados no presente estudo, foi referido choro fraco durante o primeiro mês de vida em 66% (20/30) dos casos.

Todos os pacientes avaliados (30/30) apresentaram dificuldades alimentares durante a infância. As dificuldades alimentares estão presentes em 71 a 80% dos pacientes com SRT (Hennekam et al., 1990; Rubinstein, 1990). Estes autores sugerem avaliação cuidadosa da sucção e da deglutição por fonoaudiólogo durante o primeiro mês de vida. É comum a

criança acometida pela SRT rejeitar a introdução de novos sabores e texturas na dieta, principalmente durante os dois primeiros anos de vida. O aleitamento materno deve ser encorajado e o pediatra deve estar atento ao posicionamento à sucção durante a mamada (Moe et al., 1998).

Para melhor quantificar a morbidade na SRT, Stevens et al. (1990) determinaram o número de hospitalizações e cirurgias requeridas em 50 pacientes acometidos pela SRT. Houve um total de 201 internações, o que corresponde a uma média de quatro internações por paciente. No presente estudo, observamos uma média de 3,1 internações por paciente avaliado. Em média, os pacientes do nosso estudo necessitaram de 0,4 cirurgias por paciente. As mais freqüentes foram: orquidopexia (9 casos) e correção da angulação do polegar (4 casos).

Devemos ter cuidados especiais com complicações anestésicas nos pacientes acometidos pela SRT, pois eles apresentam maior probabilidade de necessitarem de algum tipo de tratamento cirúrgico (Stevens et al., 1990). Estes pacientes requerem monitoramento apropriado durante a anestesia, devido a anormalidades das vias aéreas e risco elevado de broncoaspiração (Allanson, 1990; Critchley et al., 1995). Há dois relatos de caso que descrevem o mesmo paciente com SRT que apresentou complicações durante a anestesia geral (Stirt, 1981; Stirt 1982). Durante duas induções anestésicas separadas, o paciente apresentou desconforto respiratório e arritmia cardíaca com o uso de drogas cardioativas (atropina, neostigmina e succinil-colina). No estudo de Stevens et al. (1990) sobre complicações médicas da SRT em 50 indivíduos, 18% (9/48) apresentaram alguma reação

a anestesia. Estas reações incluíram o desconforto respiratório, apnéia, arritmias cardíacas e tempo de recuperação da anestesia prolongado. No presente estudo, não foram referidas complicações anestésicas nos pacientes estudados.

## **5.7 Análise das características clínicas dos pacientes com SRT**

Encontramos dois trabalhos na literatura com um número significativo de pacientes com SRT. O primeiro consiste no estudo clássico de Hennekam et al. (1990), no qual os autores descrevem os achados clínicos de 571 pacientes com SRT, provenientes de 40 países diferentes. No segundo trabalho, realizado por Cantani et al. (1998), foram analisadas as características clínicas em 732 indivíduos com SRT. Neste estudo, os autores realizaram uma metanálise incluindo os 571 casos descritos por Hennekam et al. (1990).

Selecionamos o trabalho de Hennekam et al. (1990), uma vez que as proporções das características clínicas estudadas pelos autores estão discriminadas individualmente, em relação ao número total de pacientes (n=571). Neste trabalho, os autores apresentam nos resultados, o número de pacientes nos quais foi possível avaliar cada característica analisada.

Os dados obtidos no presente estudo e no de Hennekam et al. (1990) estão sumarizados na Tabela 10.

As seguintes características clínicas da nossa casuística foram encontradas em proporção semelhante às do estudo de Hennekam et al.

(1990): baixa estatura, atraso de DNPM, retrognatismo, palato alto e estreito, háluces e polegares alargados , clinodactilia e marcha rígida.

As outras características descritas na tabela 10 foram encontradas em frequência diferente da encontrada por Hennekam et al. (1990). Estas alterações foram: estatura abaixo da média, convulsões, microcefalia, fronte proeminente, ponte nasal larga, nariz proeminente, columela proeminente, hipertelorismo, sobrancelhas espessas e arqueadas, cílios longos, prega epicantica, fissura palpebral supra-vertidas, malformações das orelhas, abertura bucal estreita, sorriso característico, anomalias dentárias, estrabismo, erros de refração, obstrução do canal lacrimal, angulação dos polegares, angulação do hálux, sobreposição dos pododáctilos, falanges distais alargadas dos outros dedos, hipotonia, anomalias costais, sopro cardíaco, cardiopatia, criptorquidia, hemangioma plano, hipertricose e prega palmar única.



**Tabela 10** – Achados clínicos nos pacientes do presente trabalho e no de Hennekan et al. (1990)

<b>Achados</b>	<b>Hennekam et al. (1990) (n=571)</b>	<b>Presente Trabalho (n=30)</b>	<b>Hennekam et al., 1990 + Presente estudo (n=601) +/- intervalo de confiança 95%</b>
<i>Estatura abaixo da média (&lt;p50%)</i>	93% (457/493)	96,6% (29/30)	92,9% +/- 2,3% (486/523)
Baixa Estatura (< p 5%)	78%(343/438)	80% (24/30)	78,4%+/- 3,6% (367/468)
Atraso DNPM	99%(512/516)	100% (30/30)	99,2% +/- 0,7% (542/546)
Convulsões	28%(80/287)	6,6% (2/30)	28,5% +/- 5% (82/287)
Perímetro cefálico abaixo da média (<p50%)	95%(446/470)	86,6% (26/30)	94,4+/- 2% (472/500)
Perímetro cefálico (<p5%)	94%(304/322)	76,6% (23/30)	92,8% +/- 2,7% (327/352)
Fronte proeminente	60%(223/371)	86,6% (26/30)	62,9% +/- 4,7% (249/401)
Ponte nasal larga	86%(372 /458)	60% (18/30)	79,9% +/- 3,5% (390/488)
Nariz pontudo	92%(486/525)	100% (30/30)	92,9% +/- 2,1% (516/555)
Columela proeminente	78%(331/423)	100% (30/30)	79,6% +/- 3,75 (361/453)
Hipertelorismo	83%(353/426)	70% (21/30)	82% +/- 3,5% (374/456)
Sobrancelhas espessas e arqueadas	68%(306/447)	96,6% (29/30)	70,2% +/- 4,1% (335/477)
Cílios longos	51%(158 /308)	93,3% (28/30)	55% +/- 5,3% (186/338)
Prega epicântica	69%(307 /443)	76,6% (23/30)	69,7% +/- 4,1% (330/473)
Fissura palpebral supra vertidas	90%(473/526)	76,6% (23/30)	89,2% +/- 2,5% (496/556)
Orelhas (rotação/posição/tamanho/forma)	81%(372/458)	90% (27/30)	81,7% +/- 3,4% (399/488)
Abertura bucal estreita	56%(225/399)	93,3% (28/30)	58,9% +/- 4,6% (253/429)
Retrognatismo	75%(298/398)	76,6% (23/30)	75% +/- 4,1% (321/428)
Sorriso característico	76%(144/189)	100% (30/30)	79,4% +/- 5,3% (174/219)
Palato alto e estreito	93%(454/487)	93,3% (28/30)	93,2% +/- 2,1% (482/517)
Anomalias dentárias	67%(124/184)	83,3% (25/30)	69,6% +/- 6,1% (149/214)
Estrabismo	71%(292/418)	60% (18/30)	69,1% +/- 4,2% (310/448)
Erros refração	56%(124/221)	66,6% (20/30)	57,3% +/- 6,1% (144/251)
Obstrução do canal lacrimal	37%(80/214)	60% (18/30)	40% +/- 6,1% (98/144)
Halux e polegares Alargados	100%(569/569)	100% (30/30)	100% (599/599)
Angulação polegares	48%(216/451)	70% (21/30)	49,2% +/- 4,4% (237/481)
Angulação halux	23%(80/344)	70%(21/30)	27% +/- 4,4% (101/374)
Clinodactilia	49%(158/327)	53,3%(16/30)	48,7% +/- 5,1% (174/357)
Sobreposição pododáctilos	45%(150/336)	76,6% (23/30)	47,2% +/- 5,1% (173/366)
Falanges distais alargados (outros dedos)	73%(280/386)	83,3% (25/30)	73,3% +/- 4,2% (305/416)
Marcha rígida	87%(148/171)	90% (27/30)	87% +/- 4,6% (175/201)
Hipotonia	70%(216/310)	76,6% (23/30)	70,2% +/- 4,8% (239/340)
Anomalias costais	62%(198/320)	40% (12/30)	60% +/- 5,1% (210/350)
Sopro cardíaco	39%(150/357)	33,3% (10/30)	41,3% +/- 4,9% (160/387)
Cardiopatia	34%(99/287)	23,3% (7/30)	33,4% +/- 5,1% (106/317)
Criptocuidia	82%(219/267)	75% (9/12)	81,7% +/- 4,5% (228/279)
Hemangioma plano	61%(192/314)	33,3% (10/30)	58,7% +/- 5,2% (202/344)
Hirsutismo	75%(268/355)	96,6% (29/30)	76,5% +/- 4,1% (297/388)
Prega palmar única	48%(152/314)	60% (18/30)	49,9% +/- 5,2% (170/344)

### 5.7.1 Aspectos crâniofaciais

O aspecto facial típico da SRT é bem definido, marcante e é de fundamental importância para o diagnóstico (Allanson, 1990). As características faciais da SRT podem ser evidentes nos primeiros anos de vida, porém pode não ser tão óbvia no período neonatal e nos primeiros meses de vida (Allanson, 1990; Hennekam et al., 1990).

Nos indivíduos acometidos pela SRT avaliados no presente estudo, os achados craniofaciais foram extremamente importantes para a suspeita clínica.

Na presente amostra, o PC foi menor que o percentil 5 em 76% dos pacientes. Enquanto, no estudo de Hennekam et al. (1990) essa frequência foi superior (94%) (Tabela 8).

A frente proeminente estava presente em 86% dos nossos pacientes. Enquanto, no estudo de Hennekam et al. (1990), este achado foi observado em frequência inferior (60%) (Tabela 8).

A ponte nasal larga foi observada em 60% dos pacientes avaliados no presente estudo, e em 86% dos avaliados por Hennekam et al. (1990).

Na nossa casuística, 100% dos acometidos apresentavam nariz pontudo e columela proeminente. No estudo de Hennekam et al. (1990), 92% dos pacientes apresentavam nariz pontudo, e 78% columela proeminente (Tabela 8).

Os cílios apresentavam-se longos em 93% dos pacientes avaliados neste estudo. No trabalho de Hennekam et al. (1990), este achado foi observado em porcentagem inferior (51%)

As sobrancelhas eram espessas e arqueadas em 96% dos pacientes do presente estudo, e em 68% dos pacientes analisados por Hennekam et al., (1990).

Hennekam et al. (1990) relataram anomalias do pavilhão auricular sem especificação (rotação/implantação/formato) em 81% dos acometidos. No presente estudo, 96% dos pacientes possuíam alguma anomalia do pavilhão auricular. Destes, 76% (23/30) apresentavam orelha com formato anômalo, 50% (15/30) com defeito de rotação do pavilhão auricular externo, e 40% com depressões retroauriculares.

O retrognatismo foi observado em 76% dos pacientes analisados no presente estudo, e em proporção semelhante (75%) nos pacientes estudados por Hennekam et al. (1990).

O sorriso do paciente com SRT é característico, e esteve presente em 100% dos indivíduos avaliados neste trabalho. Hennekam et al., (1990) identificou esta característica em 76% dos acometidos.

### **5.7.2 Aspectos oculares**

Alguns achados oftalmológicos da SRT são aspectos importantes do fácies típico da síndrome, como ptose palpebral, fenda palpebral anti-mongólica, prega epicântica interna e cílios longos (Genderen et al., 2000). Outras manifestações oculares como erros de refração, estrabismo,

glaucoma e catarata, também estão associadas ao quadro de SRT (Brei et al.,1995; Genderen et al.,2000). Estas alterações podem comprometer a capacidade visual do portador da SRT, se não forem adequadamente diagnosticadas e tratadas.

No ano de 1995, Brei et al. publicaram uma revisão sobre os aspectos oftalmológicos da SRT em 614 indivíduos.

Genderen et al. (2000), além de descrever as manifestações oculares em 24 pacientes com SRT, realizaram revisão de 373 trabalhos da literatura.

Os principais achados oftalmológicos observados no presente estudo, e nos trabalho de Brei et al. (1995) e de Genderen et al. (2000) encontram-se sumarizados na Tabela 11.

**Tabela 11 – Achados oculares nos pacientes com SRT**

<b>ACHADOS OCULARES</b>	<b>Presente Estudo</b>	<b>Brei et al., (1995)</b>	<b>Genderen et al., (2000)</b>
Ptose palpebral	86%(26/30)	31%(113/367)	-
Cilios longos	93%(28/30)	57%(196/346)	-
Epicanto:	76%(23/30)	67%(325/486)	-
Fenda palpebral para baixo	76%(23/30)	90%(511/569)	-
Obstrução do ducto lacrimal	60%(18/30)	47%(102/216)	18% (21/117)
Estrabismo	60%(18/30)	70%(323/463)	44%(52/117)
Erros de refração	66%(20/30)	54%(144/266)	58% (68/117)
Catarata	10%(3/30)	4%(25/614)	12% (15/117)
Lesões corneanas	6,6%(2/30)	4% (25/614)	19% (23/117)
Glaucoma	13%(4/30)	5% (32/614)	
Coloboma	6%(2/30) (n. óptico)	0,8% (5/614)	

Diferentemente dos dados da literatura, os cílios longos foram os achados oculares mais freqüentes na nossa casuística (93%).

A ptose palpebral foi observada em maior proporção no presente estudo (86%), do que no estudo de Brei et al. (2000) (31% dos casos).

Na presente amostra, a frequência do epicanto (76%) foi semelhante à do trabalho de Brei et al. (2000).

A fenda palpebral anti-mongólica foi observada nos nossos pacientes em uma freqüência inferior (76%) à amostra de Brei et al. (2000).

Na presente casuística, a obstrução do ducto lacrimal foi observada em frequência superior (60%) à dos estudos de Brei et al. (1995) e de Genderen et al. (2000).

Todos os pacientes devem ser avaliados por oftalmologista após o diagnóstico da SRT, devido à freqüência e à diversidade das manifestações oculares. Estas alterações podem acarretar prejuízo da acuidade visual necessitando de tratamento clínico e/ou cirúrgico (Hennekam et al., 1990; Rubinstein et al., 1990; Stevens et al., 1990).

### **5.7.3 Aspectos cardiovasculares**

A freqüência de cardiopatia congênita (23%) na presente amostra foi semelhante à do trabalho de Hennekam et al. (1990). Na Tabela 12 estão sumarizadas as freqüências de cardiopatias descritas nos principais trabalhos da literatura.

**Tabela 12 –** Frequência de cardiopatia congênita nos pacientes com SRT

<b>Autor / ano</b>	<b>n</b>	<b>Cardiopatia congênita</b>
Hennekam et al. (1990)	45	11 (24%)
Stevens et al. (1990)	50	19 (38%)
Rubinstein (1990)	287	99 (34,5%)
Stevens e Bhakta (1995)	138	45 (32,6%)
Presente estudo (2009)	30	7 (23%)

No estudo dos aspectos cardiológicos da SRT realizado por Stevens e Bhakta em 1995. Os autores avaliaram 138 afetados pela SRT através de um questionário. Destes, 45/138 (32,6%) apresentavam anormalidade cardíaca: 18,5% (27/138) apresentavam defeitos únicos que consistiam em PCA, coartação de aorta, estenose pulmonar e valva aórtica bicúspide. Defeitos cardíacos complexos que envolvem duas ou mais anormalidades estavam presentes em 11,5% (16/138) pacientes. Doze (8,6%) pacientes necessitaram de cirurgia corretiva.

No presente estudo, dois indivíduos apresentaram mais de uma alteração ao ecocardiograma (casos 1 e 28). Apenas um paciente (caso 28) (3%=1/30) necessitou da correção cirúrgica da cardiopatia. Em um estudo de 50 afetados pela SRT realizado por Stevens et al. (1990), a correção cirúrgica foi necessária com maior frequência (22%).

No presente estudo, a PCA foi observada em quatro pacientes (13%=4/30). Essa freqüência foi semelhante à do estudo de Hennekam et al.(1990), no qual foi encontrada em 18% (9/50) dos casos.

O forame oval patente foi encontrado em um paciente (3%) no presente estudo (caso18). No trabalho de Stevens e Bhakta (1995) esta alteração foi encontrada em proporção semelhante (5,7%=8/138).

O defeito da impactação do miocárdio em ventrículo esquerdo (caso 25) e a presença de cordoalha e pilares da válvula mitral espessados (caso 11) não foram citados em trabalhos anteriores.

Wiley et al. (2003) recomendam avaliação cardiologica com a realização de ecodopplercardiograma para todas as crianças com SRT. Além disso, os autores recomendam monitorizar os níveis da pressão arterial anualmente com início aos três anos de idade. No presente estudo, todos os pacientes foram avaliados por cardiologista pediátrico, e já haviam realizado ecocardiograma previamente ao presente estudo. Nenhum paciente apresentou níveis pressóricos arteriais aumentados.

#### **5.7.4 Aspectos respiratórios**

No presente estudo, a obstrução alta de vias aéreas foi observada em 53% (16/30) dos pacientes. Este achado é descrito como freqüente por Zucconi et al. (1993).

Na presente amostra, foram referidas infecções respiratórias recorrentes durante a infância em 80% (24/30) dos casos. Nos trabalhos

encontrados na literatura, as infecções respiratórias de repetição foram apontadas como complicações freqüentes da SRT, porém a freqüência não foi quantificada.

Dezessete pacientes apresentaram crises de sibilância. Gordev (1977) observou crises de sibilância nos acometidos pela SRT.

No nosso estudo, durante os dois primeiros anos de idade, a maioria dos pacientes (80%=24/30) apresentaram duas ou mais internações hospitalares, principalmente por broncopneumonias e crises de broncoespasmos. Na literatura, as infecções respiratórias são fatores que contribuem na morbi-mortalidade da SRT (Hennekam et al., 1990; Rubinstein et al., 1990).

#### **5.7.5 Aspectos gastrintestinais**

O RGE estava presente em 80% (24/30) dos nossos pacientes. Não encontramos a freqüência dessa alteração na literatura. No entanto, os autores recomendam o tratamento do RGE nos acometidos pela SRT, pois pode estar associado a problemas respiratórios e a baixo ganho ponderal na infância (Grunrow, 1982; Hennekam et al., 1990a; Rubinstein, 1990; Roberts, 1996).

A freqüência da obstipação observada no presente estudo (76%=23/30), foi semelhante à da literatura (40-74%) (Hennekam et al., 1990a; Rubinstein et al., 1990; Stevens et al., 1990). Os autores recomendam o tratamento dietético e medicamentoso quando necessário.



Também foram encontradas esplenomegalia homogênea ao ultrassom de abdome (4/30), um caso de vesícula septada (caso 1) e um de hérnia diafragmática (caso 18), com necessidade de correção cirúrgica logo após nascimento. Não foram encontrados outros casos dessas anomalias na literatura.

#### **5.7.6 Aspectos renais e geniturinários**

Diferentemente dos dados da literatura (52% de anomalias renais), no presente estudo não foram detectadas anomalias estruturais dos rins e das vias urinárias à ultrassonografia. Seis pacientes (20%=6/30) apresentaram infecções urinárias recorrentes na infância. Uma dessas pacientes apresentou cálculo coraliforme (caso 8).

Uma das meninas do presente estudo apresentou útero bicorno (caso 22). Esta alteração não foi descrita em trabalhos que avaliaram aspectos geniturinários da SRT.

A frequência de criptorquidia observada na nossa casuística (75%=9/12) foi semelhante ao da literatura (78-100%) (Hennekam et al., 1990a; Rubinstein et al., 1990; Stevens et al., 1990). No estudo de 50 pacientes com SRT de Steven et al. (1990), todos os 21 pacientes do sexo masculino apresentaram criptorquidia, e dezessete deles necessitaram de orquidopexia. No presente estudo, todos os meninos com criptorquidia necessitaram de orquidopexia.

### 5.7.7 Aspectos músculo-esqueléticos

Os pacientes avaliados no presente estudo apresentaram uma grande variedade de manifestações músculo-esqueléticas. Estes achados constituem um dos principais aspectos da SRT e são responsáveis por grande parte das complicações decorrentes desta síndrome (Wood e Rubinstein, 1987; Stevens et al., 1990).

No presente estudo, os polegares e háluces alargados estavam presentes em 100%, e a angulação radial dos polegares em 70% (21/30). No estudo clássico de Hennekam et al. (1990), o autor observou estas características em 100% (569/569) e 48% (216/451), respectivamente. A alta frequência destas alterações está relacionada ao fato de que tais características constituem critérios diagnósticos importantes na suspeita clínica da SRT.

Em pacientes com angulação importante dos polegares, dificultando a oposição dos dedos, devemos considerar cirurgia ortopédica corretiva preferencialmente antes dos dois anos de idade (Wood e Rubinstein, 1987; Cerqueiro-Mosquera e Fleming, 2000). No presente estudo, apenas quatro pacientes (13%) necessitaram de correção cirúrgica, nenhum deles antes dos dois anos de vida.

A angulação radial do hálux foi notada em 70% (21/23) dos pacientes avaliados no presente estudo, e somente em 23% (80/344) dos casos revistos por Hennekam et al. (1990).

A sobreposição de artelhos e a clinodactilia do quinto quirodáctilo foram encontradas em 76% (23/30) e 53% (16/30), respectivamente. Hennekam et al. (1990) observaram estas características em frequência menor: 45% (150/336) e 49% (158/327) dos casos.

Na presente amostra, os seguintes achados foram observados em 100% dos casos: pés planos; hiperextensibilidade articular e anormalidades das falanges distais dos artelhos. Essas alterações podem contribuir na alteração da marcha no pacientes com SRT (Hennekam et al., 1990)

Os indivíduos com SRT podem apresentar escoliose, cifose e lordose congênitas ou adquiridas (Hennekam et al., 1990; Rubinstein et al., 1990). No presente estudo, observamos cifose em 73% dos casos (22/30) e cifoescoliose em 56% (17/30). Nenhum dos nossos pacientes apresentaram alterações na morfologia vertebral.

Há também relatos de outras alterações ortopédicas como hiperextensibilidade articular, deslocamento patelar (2,5%) e luxação congênita de quadril (1,4%) acometendo indivíduos com SRT. Há também maior risco de fraturas durante a infância (Hennekam et al., 1990; Rubinstein et al., 1990; Bonioli et al., 1993; Mehlman et al., 1998).

Na presente amostra, as luxações (10%=3/30) e fraturas (20%=6/30) foram complicações que ocorreram durante a infância. Rubinstein et al. (1990) referem estas complicações como intercorrências freqüentes, principalmente devido à hiper mobilidade articular e alterações neurológicas envolvendo coordenação e equilíbrio.

No presente estudo, dentre as luxações ocorridas, a luxação congênita de quadril foi diagnosticada em apenas uma paciente (caso 8), levando a limitação importante da deambulação.

Identificamos atraso na idade óssea em onze pacientes (45%=11/24) no presente estudo, dentre 24 com idade inferior a 20 anos. Esta freqüência foi inferior à encontrada por Stevens et al. (1990) (74%).

### **5.7.8 Crescimento e puberdade**

No presente estudo, a microcefalia foi observada em 76% dos pacientes considerando-se todas as idades. Ao nascimento, observamos microcefalia em 70% (7/10) dos casos. Esta freqüência foi inferior a observada no estudo sobre PC em 322 indivíduos acometidos pela SRT realizado por Hennekam et al (1990b), no qual a microcefalia estava presente em 94% (304/322) dos pacientes avaliados.

Na presente amostra, a estatura apresentou-se abaixo da média (<p50) em 96% (29/30), e abaixo do percentil 5 em 80% (24/30). Essas freqüências foram semelhantes ao estudo de Hennekam et al. (1990), no qual a estatura abaixo da média foi observada em 93% (457/493) dos casos, e abaixo do percentil 5 em 78% (343/438) dos pacientes.

A dificuldade de ganho de peso e de crescimento foram mais acentuadas na infância na nossa amostra, como mostram os dados da literatura (Hennekam et al. ,1990; Stevens et al., 1990<sup>a</sup>; Rubinstein, 1990).

Stevens et al. (1990) realizaram estudo sistematizado do crescimento na SRT, obtendo as medidas de peso, estatura e PC de 95 indivíduos com diagnóstico clínico de SRT pertencentes ao *Rubinstein-Taybi Syndrome National Parent Support Group*. Destes, 55 pacientes eram americanos (21 M: 29 F) e 45 (19 M: 26 F) holandeses. Neste estudo, os autores observaram que, ao nascimento o comprimento médio dos pacientes situou-se em torno do percentil 50 da curva de crescimento. No entanto, durante os primeiros de vida, o comprimento caiu para o percentil 5 e permaneceu assim até a idade pré-escolar ou escolar. Durante a pré-adolescência, o comprimento médio caiu abaixo do percentil 5. A estatura média do adulto localizou-se três desvios-padrões abaixo da média, porém variou desde o percentil 50 para cinco desvios-padrões abaixo da média nas mulheres e nos homens.

Existem poucos estudos sobre a puberdade nos pacientes com SRT. No trabalho sobre a história natural de 50 pacientes (29F: 21M) com SRT de Stevens et al. (1990), os autores observaram idade média da menarca de 13,7 anos (13-14,7) em quatro meninas. Segundo esses autores, a idade da puberdade e da menarca nas meninas com SRT não diferiam da população normal.

No presente estudo, não ocorreu puberdade precoce em nenhuma das oito pacientes em idade pós-púbere. A média da idade de menarca foi de 12 anos e seis meses, variando entre 10 anos e oito meses e 14 anos e um mês.

### 5.7.9 Aspectos neurológicos

Semelhantemente aos estudos da literatura, todos os pacientes da nossa casuística apresentaram atraso global do DNPM. Na Tabela 12 estão sumarizadas as idades nas quais ocorreram as aquisições do DNPM do presente estudo e do trabalho clássico de Hennekam et al. (1990).

Podemos observar na Tabela 13 que as aquisições do DNPM estão atrasadas nos dois grupos. Na nossa amostra, o atraso foi mais pronunciado.

A frequência de convulsões encontrada por Hennekam et al. (1990) foi de 28% (80/287). No presente estudo encontramos uma menor frequência desta alteração 6% (2/30).

**Tabela 13 – Os marcos do DNPM e a média da idade**

<b>Aquisição do desenvolvimento</b>	<b>Presente Estudo</b>	<b>Stevens et al., (1990)</b>
Sustentou a cabeça	10,8 (4 a 24meses)	7,4 (2 a 24 meses)
Sentou sem apoio	16,5 (12 a 32meses)	10,5 (6 a 30 meses)
Andou sem apoio	40(18 a 72meses)	30,1(15 a 54 meses)
Falou primeiras palavras	42(12 a 72meses)	25,4(6 a 57 meses)
Controle de esfíncteres	5a 7m(24 a 120meses)	62,5 (30 a 216)

### **5.7.10 Pele e anexos**

Os nossos pacientes apresentaram coxins fetais em 100% (30/30) dos casos. Esta característica foi identificada por Rubinstein e Taybi em 1963, e referida como freqüente por Hennekam et al. (1990) e Rubinstein et al.(1990).

Na presente amostra, observamos hirsutismo em 96% (29/30) dos casos. Hennekam et al. (1990) observaram esta característica em freqüência menor (75%=268/355).

Os quelóides estavam presentes em 36% (11/30) dos casos avaliados no presente estudo. No estudos dos aspectos dermatológicos realizado por Siraganian et al. (1989), somente 5% (28/574) dos indivíduos apresentavam quelóides.

Encontramos hemangiomas planos em 33% (10/30) dos pacientes. Hennekam et al. (1990) encontrou essa alteração em porcentagem mais elevada (61%=192/314).

### **5.7.11 Aspectos orais e dentários**

No presente estudo, observamos palato alto e estreito em 93% (28/30) dos casos. Hennekam et al. (1990) descreveram esse achado em porcentagem igual (93%= 454/487).

A abertura bucal pequena estava presente em 93% (28/30) dos nossos pacientes. No estudo de Hennekam et al. (1990) esta característica

estava presente em 56% (225/399). Anomalias dentárias em 96% (29/30) dos pacientes estudados.

Na presente amostra, a fenda palatina mediana em palato posterior com agenesia de úvula foi observada em uma paciente (caso ) (3%=1/130). No estudo clássico de Hennekam e Van Doorne (1990), a fenda palatina foi descrita com o dobro da nossa frequência (6%=6/98).

Hennekam e Van Doorne (1990) realizaram um estudo sobre os aspectos orais e dentários em 45 pacientes holandeses com SRT e revisaram 98 casos da literatura. Os principais achados orais consistiram em lábio superior fino, lábio inferior em aspecto de proeminente, abertura bucal pequena, retro/micrognatia e palato arqueado ou estreito.

Os autores observaram que a época da erupção da dentição decídua e permanente era normal. No nossa casuística a erupção da dentição decídua foi normal. A sobreposição dentária foi observado em 62% dos pacientes. No presente estudo encontramos sobreposição dentária em 83%(25/30) dos casos. Não houve atraso na eclosão dentária dos pacientes analisados no presente estudo.

As cáries dentárias graves foram observadas em 36% dos acometidos pela SRT avaliados por Hennekam e Van Doorne em 1990, no presente estudo 50% (15/30) dos pacientes possuíam mau estado dentário devido a caries.

Este mau estado dentário provavelmente é decorrente de problemas nos cuidados orais devido à abertura pequena da boca, malformações dentárias e a falta de colaboração dos afetados para a higienização adequada da cavidade oral.



Os pacientes necessitam especial atenção aos cuidados dentários, com prevenção e tratamento adequado e orientação de odontopediatra. A sobreposição dentária, abertura bucal pequena e o atraso do DNPM dificultam a higiene e o tratamento dentário, contribuindo para a formação de cáries e outras complicações dentárias. Pacientes com sobreposição dentária e mordidas cruzadas devido ao palato alto e estreito podem necessitar cuidados ortodônticos.

### **5.8. Cariótipo banda G**

Em uma paciente do nosso estudo, o cariótipo evidenciou uma translocação recíproca *de novo* 46, XX, t(2; 16) (q36.3; p13.3). A paciente em questão (caso 25) estava com 22 anos no momento da avaliação inicial.

A paciente apresenta alteração hematológica (granulócitos com disgranulopoiese) e, a SRT cursa com predisposição elevada à neoplasias. Devido a este fato, a paciente está em seguimento hematológico ambulatorial.

Os rearranjos cromossômicos envolvendo a banda 16p13.3 constituem uma minoria das mutações no gene *CBP* (Roelfsema et al., 2007). Existem seis pacientes com diagnóstico clínico de SRT, na literatura com rearranjos cromossômicos: duas inversões e quatro translocações (Tabela 14).

Imaizumi e Kuroki (1991) descreveram o primeiro caso de translocação t(2; 16) (p13.3; p13.3) da literatura. Tratava-se de uma menina com 14 anos de idade com manifestações típicas da SRT: baixa estatura

(Estatura=140 cm- p<3), fâcies característico, hipertricose no dorso, polegares e háluces alargados, e alargamento das falanges distais dos dedos. A paciente apresentava DNPM atrasado: sustentou o pescoço com sete meses, sentou sem apoio com 17 meses, andou com dois anos e falou palavras aos quatro anos de idade. As características sexuais secundárias foram observadas ao redor de 12 anos, e a menarca ocorre aos 14 anos de idade. O estudo radiográfico simples das mãos mostrou alargamento dos polegares e dos háluces e asas do íliaco achatadas. A US de abdome, pielografia endovenosa e o ecocardiograma não mostraram alterações. O estudo cromossômico com banda G ao nível de 850 bandas demonstrou a translocação t(2;16) referida sem deleções visíveis. O cariótipo dos pais foi normal; portanto tratava-se de uma translocação *de novo*.

Em 1995, Petrij et al. descreveram o segundo caso de translocação t(2;16) *de novo* em um menino holandês, nascido de pais sadios e não consanguíneos. A história clínica deste paciente era típica da SRT: dificuldades alimentares, infecções respiratórias recorrentes, obstipação, e atraso de DNPM moderado a grave. Os achados clínicos aos quatro anos de idade incluíam baixa estatura, microcefalia, sobrancelhas arqueadas, cílios longos, catarata no olho esquerdo, septo nasal abaixo da linha das narinas, palto ogival, retrognatia, orelhas pequenas e de baixa implantação; hipertricose generalizada; criptorquidia bilateral; polegares e háluces alargados; e hipextensibilidade articular. Este paciente foi estudado por Giles et al. (1997), e novamente por Petrij et al. (2000). Neste último estudo, foram realizados estudo por meio de FISH, e outras técnicas moleculares

(*Fiber FISH* e *Southern Blot*) para determinar a posição do ponto de quebra no cromossomo 16 no local da t(2;16) com maior precisão. Os autores encontraram o ponto de quebra entre os exons 16 e 17 (intron 16) do gene *CBP*. A proteína CBP resultante era defeituosa.

O menino com SRT, de quatro anos de idade, descrito por Petrij et al. (1995) apresenta a mesma translocação (2; 16), e os mesmos pontos de quebra, detectados por meio da técnica de bandeamento G, que a nossa paciente. Os achados clínicos em comum deste caso com a nossa paciente são problemas alimentares, baixa estatura, e infecções respiratórias recorrentes. Segundo revisão da literatura pertinente até junho de 2009, a nossa paciente consiste no terceiro caso com translocação recíproca *de novo*, envolvendo o cromossomo 2 e o 16. Infelizmente, não tivemos recursos técnicos para delimitar o ponto de quebra a nível molecular.

**Tabela 14-** Rearranjos cromossômicos descritos nos pacientes com SRT

Rearranjos cromossômicos	Referências
t(2; 16) (p13.3; p13.3)	Imaizumi, Kuroki (1991)
t(7; 16) (q34; p13.3)	Tommerup et al. (1992)
inv (16) (p13.3; q13)	Lacombe et al. (1992)
inv (16)	Breuning et al. (1993), Petrij et al. (1995)
t(2; 16) (q36.3; p13.3)	Petrij et al. (1995), Giles et al. (1997); Petrij et al. (2000)
t(1; 16) (p34.1; p13.2)	Wallerstein et al. (1997)
t(2; 16) (q36.3; p13.3)	Presente estudo (2009)

## **5.9 Aconselhamento genético:**

Não houve recorrência da SRT nos irmãos dos nossos pacientes. Este dado condiz com o risco de recorrência empírico de 0,1% descrito por Hennekam et al. em 1990.

## ***CONCLUSÕES***

## 6 Conclusões

A média da idade ao diagnóstico de SRT foi de três anos e oito meses. A raridade da síndrome, o amplo espectro de variabilidade na expressão clínica e a subestimação da DM nos pacientes com SRT pode dificultar o diagnóstico clínico. A grande maioria dos pacientes foi diagnosticada por geneticista clínico.

Todos os pacientes apresentaram atraso do DNPM, ponta do nariz encurvada, sorriso característico, dificuldades alimentares na infância, persistência de coxins fetais, falanges distais dos polegares alargadas, pés planos, hiperextensibilidade articular e anomalias das falanges distais dos artelhos. O RGE e a obstipação ocorreram na maioria dos pacientes.

A baixa estatura e a microcefalia estavam presentes em 80% e 76% dos pacientes, respectivamente. A idade média da menarca nas meninas foi de 12 anos e seis meses.

A cardiopatia congênita estava presente em menos da metade dos pacientes. Nenhum deles necessitou de correção cirúrgica.

Nenhum paciente apresentou anomalia estrutural renal e do trato urinário. A maioria dos meninos apresentavam criptorquidia, e necessitaram de orquidopexia.

O déficit de linguagem e o atraso motor estavam presentes na maioria dos pacientes. Recomenda-se estimulação global do DNPM, fisioterapia e fonoterapia precoce para as crianças com SRT.

As seguintes características clínicas, analisadas em conjunto com a casuística do estudo de Hennekam et al. (1990), estavam dentro do intervalo de confiança estabelecido: baixa estatura, atraso de DNPM, retrognatismo, palato alto e estreito, háluces e polegares alargados, clinodactilia e marcha rígida.

O cariótipo com banda G foi normal em 29 pacientes. Somente uma paciente apresentou translocação recíproca *de novo* envolvendo o cromossomo 2 e 16 sem deleção visível nos pontos de quebra (cariótipo: 46, XX, t (2; 16)(q36.3; p13.3). Essa paciente apresentava baixa estatura e microcefalia acentuada, DM grave, infecções respiratórias recorrentes, leucocitose persistente e neutrófilos com disgranulopoiese.

Como os pacientes com SRT apresentam anomalias em vários órgãos e sistemas, necessitam de avaliação e seguimento multidisciplinar, incluindo pediatra, oftalmologista, neuropediatra, cardiologista, ortopedista, hematologista e gastroenterologista.

***ANEXOS***



## Anexo A

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**PREZADO(A) SENHOR(A), COMO JÁ LHE FOI FALADO SEU FILHO(A) TEM UMA DOENÇA CHAMADA SÍNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI. ESTE PROJETO TEM POR OBJETIVO AVALIAR AS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS, GENÉTICAS E LABORATORIAIS DE PACIENTES COM SÍNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI (SRT).**

O benefício a ser obtido será em relação à doença que poderá trazer novas perspectivas quanto à confirmação da síndrome de Rubinstein-Taybi por meio dos exames que serão feitos no sangue coletado. A SRT é uma doença genética que pode apresentar múltiplas malformações de órgãos importantes como em olhos, coração, rins, genitais, esqueleto e cérebro. Além disso, os pacientes com SRT apresentam uma probabilidade aumentada de desenvolver tumores benignos ou malignos. Devido a isso, os pacientes precisam ser acompanhados e fazer exames de sangue e de imagens como por exemplo, US de abdome, para detectar precocemente algum tumor e ter a possibilidade de tratamento.

Fui esclarecido de que este projeto consistirá de uma entrevista; da história familiar; de um exame físico completo; de radiografias, ultra-sonografias, tomografias para investigar a presença de defeitos de formação de vários órgãos do corpo, como cérebro, coração, abdome, rins e vias urinárias, genitais e esqueleto; e de fotografias. Na presença de outros familiares suspeitos de serem afetados por essa patologia, será realizada uma investigação clínica e laboratorial completa dos mesmos, após um consentimento expresso.

Durante o acompanhamento além das consultas médicas, serão colhidas amostras de sangue da veia para fazer exames que poderão confirmar o diagnóstico da SRT. O sangue é colhido com seringas e agulhas que usa só uma vez e joga fora (descartáveis), de uma veia sob a pele, e em pequena quantidade. No local da picada da agulha poderá sentir um pouco de dor (pequeno) e, às vezes poderá ficar uma mancha roxa que depois de vários dias sumirá sozinha.

Estou ciente de que posso desistir de participar deste projeto a qualquer momento, sem nenhum prejuízo de atendimento para mim e/ou para meus familiares nessa Instituição. Os resultados dos exames serão fornecidos a qualquer momento que for solicitado ao representante legal ou a quem de direito, obedecendo às regras de sigilo profissional, no sentido de resguardar o teor das informações recebidas a que tenho direito.

No caso de eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa, o HC-FMUSP fornecerá a assistência necessária, havendo a possibilidade de indenização por parte da Instituição nos casos pertinentes. Em caso de qualquer dúvida ou problema, favor contactar os Drs. Sofia Mizuho Miura Sugayama, Thomaz Pileggi Delboni no telefone: (011) 3069-8606.

São Paulo, \_\_\_\_\_

Assinatura do participante

Assinatura dos pesquisadores:

## Anexo b

PROTOCOLO DE AVALIAÇÃO CLÍNICA – SÍNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI

Nome: \_\_\_\_\_ Data de Nascimento: \_\_\_\_\_  
 Endereço: \_\_\_\_\_ Telefone: \_\_\_\_\_  
 Nome da Mãe: \_\_\_\_\_ ( ) anos  
 Nome do Pai: \_\_\_\_\_ ( ) anos

**Antecedentes obstétricos da mãe:** ( ) G ( ) P ( ) A

Idade materna na gestação do paciente: \_\_\_\_\_ anos

Idade paterna na gestação do paciente: \_\_\_\_\_ anos

**Dados de Pré-Natal:** Realizou pré-natal: não ( ) sim ( ) Local: \_\_\_\_\_

**Intercorrências:**

Polidrâmnio: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

Uso de medicamentos ( ) quais: \_\_\_\_\_ época: \_\_\_\_\_

Outras complicações pré-natais: \_\_\_\_\_

**Dados do Parto:** normal ( ) fórceps ( ) cesáreo ( ) Indicação do parto cesáreo: \_\_\_\_\_

Duração da gestação em semanas: \_\_\_\_\_ termo ( ) pré-termo ( )

apresentação: cefálica ( ) pélvica ( ) situação transversa ( )

sofrimento ou complicações ao nascimento: \_\_\_\_\_

**Dados de nascimento:**

Peso: \_\_\_\_\_ g ( p ) Comprimento: \_\_\_\_\_ cm ( p ) PC: \_\_\_\_\_ cm ( p )

Intercorrências no berçário: icterícia ( ) desconforto respiratório ( )

Alta do berçário: ( ) dias

**DNPM:** sustentou cabeça: sentou: \_\_\_\_\_ andou sem apoio: \_\_\_\_\_

primeiras palavras: \_\_\_\_\_ controle esfinteriano. \_\_\_\_\_ Início escolar: \_\_\_\_\_

Início da dentição: \_\_\_\_\_

**Exame físico:** Idade: \_\_\_\_\_ data da avaliação: \_\_\_\_\_

Peso: \_\_\_\_\_ Estatura: \_\_\_\_\_ Perímetro cefálico: \_\_\_\_\_

**Crânio:**

História de fontanela ampla: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

Fronte proeminente: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

Forame magno proeminente: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

Forame parietal no RX: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

**Face:**

Sorriso característico: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

Sobrancelhas arqueadas: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

Sobrancelhas espessas: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

**Olhos**

Ptose palpebral: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

Cílios longos: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

Epicanto: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

Fendas palpebrais p/ baixo: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

Epicanto: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

Obstrução do ducto lacrimal: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

**Dici:** cm ( p ) **Dice:** cm ( p ) Hipertelorismo: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

Outras anormalidades oculares: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

Eso ou exotropia: 1= Esotropia 2= Exotropia 3= Sem estrabismo 4= Indeterminado

5= Estrabismo presente mas não especificado de outro modo

Erros de refração: 1= Miopia 2= Hiperopia 3= Astigmatismo 4= Sem erro de refração

5= Indeterminado 6= Erro de refração presente mas não especificado de outro modo

7= Combinação de erros de refração

Catarata: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

Lesões cornianas: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

Coloboma: 1= Íris 2= Cristalino 3= Retina 4= Nervo óptico

5= Outro ou combinação 6= Sem coloboma 7= Indeterminado

**Nariz**

Ponte nasal baixa: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

Ponta nasal encurvada p/ baixo: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

Septo nasal estendendo-se p/ as narinas 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

**Orelhas**

Orelhas de formato anormal: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Orelhas de rotação anormal: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Depressões anormais nas linhas auriculares: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Deficiência auditiva: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

#### Boca

Retrognatia: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Lábio superior fino: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Abertura bucal pequena: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Palato ogival: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Anormalidades dentárias: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

#### Sistema cardiovascular:

Sopro cardíaco: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado Época da ausculta:  
 Doença cardíaca adquirida: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Cardiopatia congênita: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado Tipo:  
 Hipertensão arterial: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Alterações no ECG: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

#### Aparelho respiratório:

Estridor e/ou ronco: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Lobulação anômala pulmonar: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

#### Sistema renal e urinário:

Anomalias do trato urinário: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado Tipo:  
 Infecções do trato urinário: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Outras doenças renais adquiridas: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

#### Sistema genital:

Descida incompleta dos testículos: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Problemas ginecológicos/obstétricos: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Desenvolvimento sexual: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

#### Anomalias músculo-esqueléticas:

Falanges alargadas (polegares e háluces): 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Falanges proximais dos polegares triangulares: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Outros dedos com as pontas alargadas: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Clinodactilia dos dedos: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Linodactilia dos artelhos: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Membrana interdigital entre os dedos: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Membrana interdigital entre os artelhos: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Anormalidade das falanges proximais dos artelhos: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Anormalidade das falanges distais dos artelhos: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Deformidade de angulação do hálux: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Sobreposição de artelhos: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Hiperextensibilidade articular: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Luxação patelar: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Luxação da cabeça do rádio: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Idade óssea atrasada: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Anormalidades do esterno: 1= Fusão precoce 2= Pectus excavatum 3= Pectus carinatum  
 4= Outros 5= Indeterminado 6= Ausente  
 Fusão de costelas: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Anomalias de arco de C1: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Anomalias de coluna: 1= Cifose 2= Escoliose 3= Espondilolistes  
 4= Outras anomalias vertebrais 5= Ausente 6= Indeterminado  
 Meningocele: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Bacia (acetábulo angulado, ilíaco achatado): 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Anomalias de quadril: 1= Luxação congênita 2= Legg-Perthes  
 3= Outras combinações incluída 4= Ausente 5= Indeterminado  
 Pés planos: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado  
 Sulco plantar profundo entre o hálux e o 2º artelho: 1= Presente 2= Ausente 3= Indeterminado

#### Pele e anexos:



## Anexo C



### APROVAÇÃO


A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 23.02.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº 1208/05, intitulado: "Investigação genético-clínica em pacientes com Síndrome de Rubinstein-Taybi" apresentado pelo Departamento de PEDIATRIA, inclusive Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2. letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: Dra. Sofia Mizuho Miura Sugayama

Pesquisador(a) Executante: Dr. Thomaz Pilleggi Delboni

CAPPesq, 23 de Fevereiro de 2006.

  
**PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO**  
 Presidente da Comissão de Ética para Análise  
 de Projetos de Pesquisa

1100

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP e da FMUSP  
 Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo  
 Rua Dr. João Pires de Campos, 225, 3º andar - CEP 05400-010 - São Paulo - SP  
 Fone: 011 - 30596442 Fax: 011 - 3369 8492 e-mail: [comcep@hcfm.usp.br](mailto:comcep@hcfm.usp.br) / [secretariacappesq@hcfm.usp.br](mailto:secretariacappesq@hcfm.usp.br)

## Anexo D



## ***REFERÊNCIAS***

## 8 Referências

Allanson JE. Rubinstein-Taybi syndrome, the changing face. *Am J Med Genet.* 1990;Supp 6:38-41.

Allanson J. Microcephaly in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet.* 1993;46(2):244-6.

Baker M. Dental and oral manifestations of Rubinstein-Taybi Syndrome: Report of case. *J Dent Child.* 1987; 54:369-71.

Bannister AJ, Kouzarides T. The CBP coactivator is a histone acetyltransferase. *Nature.* 1996;384(6610):641-3.

Baraitser M, Preece MA. The Rubinstein-Taybi Syndrome: occurrence in two sets of identical twins. *Clin Genet.* 1983;23:318-20.

Bartsch O, Schmidt S, Richter M, Morlot S, Seemanová E, Wiebe G, Rasi S. DNA sequencing of CREBBP demonstrates mutations in 56% of patients with Rubinstein-Taybi syndrome (RSTS) and in another patient with incomplete RSTS. *Hum Genet.* 2005;117(5):485-93.

Bentivegna A, Milani D, Gervasini C, Castronovo P, Mottadelli F, Manzini S, Colapietro P, Giordano L, Atzeri F, Divizia MT, Uzielli ML, Neri G, Bedeschi MF, Faravelli F, Selicorni A, Larizza L. Rubinstein-Taybi Syndrome: spectrum of CREBBP mutations in Italian patients. *Med Genet.* 2006;19:7-77.

Bertazzo JRV e Queiroz-Filho LS. Síndrome de Rubinstein-Taybi. *Arq Inst Penido Burnier.* 1992; 34(1):25-8.

Blough RJ, Petrij F, Dauwerse JG, Milatovich-Cherry A, Weiss L, Saal HM, Rubinstein JH. Variation in microdeletions of the cyclic AMP-responsive element-binding protein gene at chromosome band 16p13.3 in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet.* 2000;90(1):29-34.

Brandner M, Saur G. Generalized dysplasia and metaphyseal exostosis in the Rubinstein-Taybi Syndrome. *Fortsch geb Rotgenstr Nuklearmed.* 1972;117(3):317-23.



Breuning M H, Dauwerse, H G, Fugazza G, Saris J J, Spruit L, Wijnen H, Tommerup N, Van Der Hagen Cb, Imaizumi K, Kuriki Y, Van Den Boogaard MJ, De Pater JM, Mariman ECM, Hamel BCJ, Himmelbauer H, Frischauf AM, Stallings RI, Beverstock GC, Van Ommen GJB, Hennekam RCM. Rubinstein-Taybi syndrome caused by submicroscopic deletions within 16p13.3. *Am J Hum Genet.* 1993;52(2):249-54.

Brei T, Burke M, Rubinstein J. Glaucoma and findings simulating glaucoma in the Rubinstein-Taybi syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strbismus.* 1995; 32:248-52.

Burke M. Ophthalmologic findings in Rubinstein-Taybi Syndrome. Proceedings of the 1998 International Family Conference Rubinstein-Taybi Syndrome. 1998; Cincinnati, OH.

Cantani A, Gaglieisi D. Rubinstein-Taybi syndrome. Review of 732 cases and analysis of the typical traits. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 1998;2:81-87.

Chrivia J C, Kwok RPS, Lamb N, Hagiwara M, Montminy MR, Goodman RH. Phosphorylated CREB binds specifically to the nuclear protein. *Nature.* 1993;365(6449):855-59.

Coffin GS. Brachydactyly, peculiar facies and mental retardation. *Am J Dis Child.* 1964;108:351-59.

Coupry I, Roudaut C, Stef M, Delrue MA, Marche M, Burgelin I, Taine L, Cruaud C, Lacombe D, Arveiler B. Molecular analysis of the CBP gene in 60 patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *J Med Genet.* 2002;39(6):415-21.

Van Genderen MM, Kinds GF, Riemsdag FC, Hennekam RC. Ocular features in Rubinstein-Taybi syndrome: investigation of 24 patients and review of the literature. *Br J Ophthalmol.* 2000; 84(10):1177-84.

Greco E, Sglavo G, Paladini D. Prenatal diagnosis of Rubinstein-Taybi syndrome; *J Ultrassound Méd.* 2009;28(5):669-72.

Gilles RH, Petrij F, Dauwerse HG, Den Hollander AI, Lushnikova T, Van Ommen GJB, Goodman RH, Deaven LL, Doggett NA, Peters DJM, Breuning MH. Construction of a 1,2- Mb contig surrounding, and molecular analysis of, the human CREB-binding protein (CBP/CREBBP) gene on chromosome 16p13.3. *Genomics.* 1997;42(1):96-114.

Gillies DR, Roussounis SH, Rubinstein-Taybi syndrome: further evidence of a genetic aetiology. *Dev Med Child Neurol* .1985;27(6);751-5.

Goodfellow A, Emmerson RW, Calvert HT. Rubinstein-Taybi Syndrome and spontaneous keloids. *Clin Exp Dermatol*.1980;5(3):369-70.

Goodman RH, Smolik S. CBP/p300 in cell growth, tranformation, and development. *Genes Dev*.2000;14(13):1553-77.

Gotts EE, Liemohn WP. Behavioral characteristics of three children with the broad thumb-hallux (Rubinstein-Taybi) syndrome.*Biol Psychiatry*. 1977;12(3):413-23.

Greco E, Sglavo G, Paladini D.prenatal sonographic diagnosis of Rubinstein-Taybi syndrome. *J Ultrasound Med*. 2009;28(5):669-72.

Grunrow J. Gastroesophageal reflux in Rubinstein-Taybi syndrome. *J Ped Gastro Nutr*. 1982;1(2):273-4.

Hafidi N, Ghanimi Z, Gaouzi A, Benhamou B, Alaoui MS, Seffer F. Syndrome de Rubinstein-Taybi: à propôs d'une forme familiale. *Arch Pédiatrie*. 2004;11(8):978-9.

Hayem F, Boisse J, Rethore MO, Labrune M, Hambourg M, Mozziconacci P. Rubinstein-Taybi syndrome. Discussion of incomplete and familial forms. *Pédiatrie*.1970; 25(1):98-102.

Hennekam RC. Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(9):981-5.

Hennekam RC, Stevens CA, Van De Kamp JJP. Etiology and recurrence risk in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet*. 1990a;Suppl 6: 56-64.

Hennekam R, Van Doorne J. Oral aspects of Rubinstein-Taybi Syndrome. *Am J Med Genet*. 1990b.Suppl 6:42-7.

Hennekam RCM, Lommen EJP, Strengers JLM, Van Spijker HG, Jansen-Kokx TMG. Rubinstein-Taybi syndrome in a mother and son. *Eur J Pediatr.* 1989;148(5):439-41.

Herrman J, Opitz JM. Craniosynostosis and craniosynostosis syndromes. *Rocky Mt Med J.* 1969;66(5):45-56.

Imaizumi K, Kuroki Y. Rubinstein-Taybi syndrome with de novo reciprocal translocation t(2; 16)(p13.3; p13.3). *Am J Med Genet.* 1991;38(4):636-9.

Janknecht R. The versatile functions of the transcriptional coactivators p300 and CBP and their roles in disease. *Histol Histopathol.* 2002;17(2):657-68.

Can B, Qu Y, Jackson LG, Floyd M, Say B. Two sisters with different chromosomal microdeletions: Rubinstein-Taybi syndrome and 22q deletion syndrome. *Clin Genet.* 1993;54(4):371-2.

Johnson CF, Broad thumbs and broad great toes with facial abnormalities and mental retardation. *J Pediatr.* 1966;68(6):942-51.

Kajii T, Hagiwara K, Tsukahara M, Nakajima H, Fukuda Y. Monozygotic twins discordant for Rubinstein-Taybi syndrome. *J Méd Genet.* 1981;18(4):312-4.

Kalkhoven E, Roelfsema JH, Teunissen H, den Boer A, Ariyurek Y, Zantema A, Breuning MH, Hennekam RC, Peters DJ. Loss of CBP acetyltransferase activity by PHD finger mutations in Rubinstein-Taybi syndrome. *Hum Mol Genet.* 2003;12(4):441-50.

Kinirons M. Oral aspects of Rubinstein-Taybi syndrome. *Br Dent J.* 1983;154(2):46-47.

Kirkwood BR, Sterne JAC. Essential Medical Statistics. 2<sup>a</sup> edição. Blackwell Science; 2003.

Kukwa A, Zawisza E, Hinek A, Makowska W. Cytologic and histologic examination of nasal polyps. *Otolaryngol Pol.* 1978;32(1):37-40.

Lacombe D, Saura R, Taine L, Battin J. Confirmation on assignment of a locus for Rubinstein-Taybi syndrome gene to 16p13.3. *Am J Med Genet.* 1992;44(1):126-8.

Lamy J, Vargues R, Weill J. Identification of the C3 component human complementary by electroforesis on polyacrylamida gel. *C R Seances Soc Biol Fil.* 1967;161(10):2021-5.

Levy NS. Juvenile glaucoma in the Rubinstein-Taybi syndrome. *J Pediatr Ophthalmol.* 1976;13(3):141-3

Lubchenco LO, Hansmann C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine Growth as estimated from Lifebirth data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics.* 1963;32:793-800.

Lubchenco Lo, Hansmann C, Dressler M, Boyd E. Intrauterine Growth in lenght and head circumference as estimated from Lifebirth data at 24 to 42 weeks of gestation. *Pediatrics.* 1966;37(3):403-8.

Lundblad JR, Kwok RP, Laurance ME, Harter ML, Goodman RH. Adenoviral E1A-associated protein p300 as a functional homologue of the transcriptional co-activator CBP. *Nature.* 1995;374(6517):85-8.

Magalhaes MHCG e Ortega KL. Síndrome de Rubinstein-Taybi: relato de caso. *RPG rev pos grad.* 1997; 4(1):39-42.

Marion RW, Garcia DM, Karasik JB. Apparent dominant transmission of the Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet.* 1993;46(3):287-4.

Matos MGY, Passos EC, Carvalho ACL. Análise de sinais fenotípicos no reconhecimento precoce da Síndrome de Rubinstein-Taybi. *R Ci Med Biol* 2005;4:195-200.

Masuno M, Imaizumi K, Kurosawa K, Makita Y, Petrij F, Dauwerse HG, Breuning MH, Kuroki Y. Submicroscopic deletion of chromosome region 16p13.3 in a Japanese patient with Rubinstein-Taybi syndrome *Am J Med Genet.* 1994 Dec1;53(4):352-4.

McGahan MC, Grimes AM, Fleisher LN. Hemoglobin exaerbates the ocular inflammatory response to endotoxin. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol.* 1996 Oct;234(10):643-7

Michail J, Matsoukas J, Theodorou S. Pouce bot argue en forte abduction-extension et autres symptoms concomitants. *Rev Chir Orthop.* 1957;43:142-

6.

Miller RW, Rubinstein J. Tumors in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet.* 1995;56(1):112-5.

Moe J, Holland M, Johnson R. Breastfeeding practices of infants with Rubinstein-Taybi syndrome. *J Hum Lactation.* 1998;14(4):311-5.

Murata T, Kurokawa R, Krones A, Tatsumi K, Ishii M, Taki T, Masuno M, Ohashi H, Yanagisawa M, Rosenfeld MG, Glass CK, Hayashi Y. Defect of histone acetyltransferase activity of the nuclear transcriptional coactivator CBP in Rubinstein-Taybi syndrome. *Hum Mol Genet.* 2001;10(10):1071-6.

Neuwelt EA, Gahl WA, Levy CC. Immunological studies on the interaction of polyadenylic acid and human liver ribonuclease. *Biochem Biophys Res Commun.* 1976;73(4):885-93.

Oliveira CRD e Elias L. Anestesia em paciente com Síndrome de Rubinstein-Taybi. *Ver Bras Anesthesiol.* 2005; 55:546-51

OMIM: McKusick VA On line mendelian inheritance in man. Center for Medical Genetics, John Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National library of Medicine (Bethesda, MD), 2008. [Online] [cited 2008 Dez 12]. Available from: <http://www3.ncbi.nih.gov/omim/>.

Partington MW. Rubinstein-Taybi syndrome: a follow-up study. *Am J Med Genet.* 1990;6:65-8.

Petrij F, Dauwessr HG, Blough RI, Giles RH, Van Der Smagt JJ, Wallerstein R, Maaswinkel-Mooy PD, Van Karnebeek CD, Van Ommen G-JB, Van Haeringen A, Rubinstein J, Saal HM, Hennekam RCM, Peters DJM, Breuning MH. Diagnostic analysis of the Rubinstein-Taybi syndrome: five cosmidis should be used for microdeletion and low number of protein truncating mutations. *J Med Genet.* 2000;37(3):168-76.

Petrij F, Dorsman JC, Dauwesse HG, Giles RH, Peeters T, Hennekam RC, et al. Rubinstein-Taybi syndrome caused by a De Novo reciprocal translocation(2;16)(q36.3;p13.3). *Am J Med Genet.* 2000;92(1):47-52.

Petrij F, Giles RH, Dauwerse HG, Saris JJ, Hennekam RCM, Masuno M, Tommerup N, Van Ommen GJB, Goodman RH, Peters DJM, Breuning MH. Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature*. 1995;376(6538):348-51.

Rett A, Kahlich-Koenner DM, Madl W. Clinical and anthropological studies of Rubinstein-Taybi syndrome. *Wien Med Wochenschr*. 1969;119(19):378-83.

Rivas R, Fragoso R, Ramos-Zepeda G, vaca A, Hernandez G, Gonzalez-Quiroga G, Olivares N, Cantu J. Deficient cell immunity and mild intermitent hyperaminoacidemia in a patient with Rubinstein-Taybi Syndrome. *Acta Paediatr Scand*. 1980;69:123-5.

Robinson TW, Stewart DL, Hersh JH. Monozygotic twins concordant for Rubinstein-Taybi syndrome and implications for genetic counseling. *Am J Med Genet*. 1993;45(6):671-3

Roelfsema JH, Peters DJM. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical and molecular overview. *Expert Rev. Mol. Med*. 2007;9(23):1-16.

Roelfsema JH, White SJ, Ariyürek Y, Bartholdi D, Niedrist D, Papadia F, Bacino CA, Den Dunnen JT, Van Ommen GJ B, Breuning Mh, Hennekam RC, Peters DJM. Genetic heterogeneity in Rubinstein-Taybi syndrome: mutations in both the *CBP* and *EP300* genes cause disease. *Am J Hum Genet*. 2005;76(4):17-23.

Rohlfing B, Lewis K, Singleton EB. Rubinstein-Taybi syndrome. Report of an unusual case. *Am J Dis Child*. 1971;121(1):71-4.

Rosenbaum K, Johnson D, Fitz C, McCullough D. Tethered cord in Rubinstein-Taybi Syndrome. *Am J Hum genet* .1990; Suppl 47:A75.

Roy F, Summit R, Hiatt R, Hughes J. Ocular manifestations of the Rubinstein-Taybi syndrome. *Arch Ophtal*. 1968;79(3):272-78.

Rubinstein JH. Broad thumbs-hallux (Rubinstein-Taybi) Syndrome 1957-1988. *Am J Med Genet*. 1990;Suppl 6:3-16.

Rubinstein JH, Taybi H. Broad thumbs and toes and facial abnormalities. A possible mental retardation syndrome. *Am J Dis Child*. 1963;105:588-608.

Rubinstein JH. Broad thumb-hallux syndrome. 13<sup>th</sup> Int Congr Pediatr. Wien, Austria. 1971;pp471-76.

Sashi V, Fryburg J. Vascular ring leading to tracheoesophageal compression in a patient with Rubinstein-Taybi syndrome. *Clin Genet*. 1995;48:324-7.

Sautarel M, Choussat A, Sandler B, Bui-Authier F, Guiter F, Sehabiague J, Abadie D. Rubinstein-Taybi syndrome associated with Fallot's troid (apropos of a case): review of cardiac complications of the disease. *Pediatric*. 1978;33(6):593-8.

Schorry EK, Keddache M, Lanphear N, Rubinstein JH, Sdroluski S, Fletcher D, Blough-Pfau RI, Grabowski GA. Genotype-phenotype correlations in Rubinstein-Taybi Syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2008;146A(19):2512-9.

Scott AR, Proops DW, Kunick TK. Post-cricoid web associated with Rubinstein-Taybi syndrome. *J Laryngol Otol*. 2000;114(8):637-8.

Selmanovitz VJ, Stiller MJ. Rubinstein-Taybi syndrome. Cutaneous manifestations and colossal keloids. *Arch Dermatol*. 1981;117(8):504-6.

Shah SB, Patel DN. Rubinstein Taybi syndrome. *Indian Pediatr*. 1984;21(2):177-8.

Simpson NE, Brissenden JE. The Rubinstein-Taybi syndrome: familial and dermatoglyphic data. *Am J Hum Genet*. 1973;25(3):225-9.

Siraganian P, Rubinstein J, Miller R. Keloids and neoplasms in Rubinstein-Taybi syndrome. *Med Ped Oncol*. 1989;17(6):485-91.

Skouse GJ, Wardinski T, Chenaille P. Medulloblastoma in patient with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med genet*. 1996;66(3):367.

Stevens CA, Bhakta M. cardiac abnormalities in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet*. 1995;59(3):346-8.

Stevens CA, Carey JC, Blackburn BL. Rubinstein-Taybi syndrome: a natural history study. *Am J Med Genet.* 1990;Suppl 6:30-7.

Stevens CA. Patellar dislocation in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet.* 1997;72(2):188-90.

Taine L, Goizet C, Wen ZQ, Petrij F, Breuning MH, Ayme A, Saura R, Arvelier B, Lacombe D. Submicroscopic deletions of Chromosome 16p13.3 in patients with Rubinstein-Taybi Syndrome. *Am J Hum Genet.* 1998.;78:267-70.

Takeuchi J., Effect of chondroitin sulphate on the growth of solid Ehrlich ascites tumour under the influence of hydrocortisone. *Br J Cancer.* 1966; 20(4);847-51

Tanphaichitr P, Loharjun C, Isarangkura P, Hathirat P. Coagulopathy in nephrotic syndrome at the time of renal biopsy. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 1979;10(3):398-9.

Tommerup N, Van Der Hagen CB, Heiberg A. Tentative assignment of a locus for Rubinstein-Taybi syndrome to 16p13.3 by a de novo reciprocal translocation, t(7;16)(q34;p13.3). *Am J Med Genet.* 1992;44(2):237-41.

Torres LC. *Avaliação da imunocompetência dos portadores da síndrome de Rubinstein-Taybi* [tese]. São Paulo: Instituto de Ciências Biomédicas da Universidade de São Paulo; 2008.

Udaka T, Kurosawa K, Izumi K, Yoshida S, Tsukahara M, Okamoto N, Torii C, Kosaki R, Masuno M, Hosokai N, Takahashi T, Kosaki K. Screening for partial deletions in the CREBBP gene in Rubinstein-Taybi syndrome patients using multiplex PCR/liquid chromatography. *Genet Test.* 2006;10(4):265-71.

Udaka T, Samejima H, Kosaki R, Kurosawa K, Okamoto N, Mizuno S, Makita Y, Numabe H, Toral JF, Takahashi T, Kosaki K. Comprehensive screening of CREB-binding protein gene mutations among patients with Rubinstein-Taybi syndrome using denaturing high-performance liquid chromatography. *Congenit Anom.* 2005;45(4):125-31.

Volker HE, Haase J. Ocular symptoms in Rubinstein-Taybi syndrome. *Klin Monatsbl Augenheilkd.* 1975;167(3);478-83.



Villella A, Bialostocky D, Lori E, Meyerson H, Hostoffer R. Rubinstein-Taybi Syndrome with humoral and cellular defects: a case report. *Archives of Disease in Childhood*. 2000;83:360-1.

Wallerstein R, Anderson CE, Hay B, Gupta P, Gibas L, Ansari K, Cowchock FS, Weinblatt V, Reid C, Levitas A, Jackson L. Submicroscopic deletion at 16p13.3 in Rubinstein-Taybi syndrome: frequency and clinical manifestations in a North American population. *J Med Genet*. 1997;34(3):203-6.

Wiley S, Swayne S, Rubinstein JH, Lanphear NE. Rubinstein-Taybi Medical Guidelines. *Am J Med Genet*. 2003; 119(A):101-10.

Wood V, Rubinstein J. Surgical treatment of the thumb in the Rubinstein-Taybi syndrome. *J Hand Surgery*. 1987;12(2):166-72.

Ziring PR, Weiss DJ, Cooper L Z. The association of congenital glaucoma with the Rubinstein-Taybi syndrome. *J Pediatr Ophthalmol*. 1974;11:203-6.

Zimmermann N, Acosta AM, Kohlhase J, Bartsch O. Confirmation of EP300 gene mutation as a rare cause of Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2007;15(8):837-42.

Zucconi M, Ferini-Strambi L, Erminio C, Pestalozza G, Smirne S. Obstructive sleep apnea in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Respiration*. 1993;60(2):127-32.