

MARCELO RICARDO TISO ZAMUNARO

**ESTUDO DAS MANIFESTAÇÕES CRÂNIO FACIAIS DE PACIENTES
PORTADORES DA SÍNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI**

São Paulo

2005

Marcelo Ricardo Tiso Zamunaro

Estudo das manifestações crânio faciais de pacientes portadores da síndrome de Rubinstein-Taybi

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da
Universidade de São Paulo, para obter o título de
Mestre pelo Programa de Pós-Graduação em
Odontologia.

Área de Concentração: Patologia Bucal

Orientador: Profa. Dra. Marina Helena Cury
Gallottini de Magalhães

São Paulo

2005

Catálogo-na-Publicação
Serviço de Documentação Odontológica
Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo

Ficha Catográfica elaborada pelo Serviço de Tratamento da Informação – STI, do SDO.

Material complementar para a elaboração da ficha:

1. Página de Rosto
2. Resumo em português
3. Número total de páginas
4. Informação se o trabalho contém figuras, tabelas ou gráficos

Prazo para a elaboração da ficha: 07 dias

AUTORIZO A REPRODUÇÃO E DIVULGAÇÃO TOTAL OU PARCIAL DESTE TRABALHO, POR QUALQUER MEIO CONVENCIONAL OU ELETRÔNICO, PARA FINS DE ESTUDO E PESQUISA, DESDE QUE CITADA A FONTE E COMUNICADO AO AUTOR A REFERÊNCIA DA CITAÇÃO.

São Paulo, ____/____/____

Assinatura:

E-mail:

FOLHA DE APROVAÇÃO

Zamunaro MRT. Estudo das manifestações crânio faciais de pacientes portadores da síndrome de Rubinstein-Taybi [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2005.

São Paulo, / /2005

Banca Examinadora

1) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

2) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

3) Prof(a). Dr(a). _____

Titulação: _____

Julgamento: _____ Assinatura: _____

DEDICATÓRIA

À meus pais, Sérgio e Marjorie, por todo carinho, dedicação e educação que me foram dados. Vocês são e sempre serão os principais responsáveis por todas as realizações da minha vida

Ao meu irmão mais velho, Sérgio, pela amizade e confiança em todos esses anos

AGRADECIMENTOS

À Profa. Dra. Marina Helena Cury Gallottini de Magalhães pela orientação deste trabalho.

À todos os professores e funcionários do Departamento de Patologia Bucal da FOUSP.

À todos cirurgiões dentistas e funcionários do CAPE, com os quais tenho o prazer de conviver.

À todos funcionários da biblioteca da FOUSP.

Aos membros da ARTS (Associação de pais e amigos dos portadores da síndrome de Rubinstein-Taybi).

À Dra. Karem Lopez Ortega pela sua confiança.

Aos colegas de pós graduação, Alexandre Fraige, Nathalie Rezende e Paulo Sérgio da Silva Santos, pela grande ajuda e forte amizade.

Aos colegas de CAPE, Adriana Lobo, Cybelle Hyraoka, Fernanda Moraes, Maria Virginia Serpa, Olivier Nieceperon e Simone Seixas.

Aos meus amigos, Marcelo Mazziero, Marcelo Pocai, Renata Netto e Samantha Takaki, pelo grande apoio e incentivo.

À Luciana Ferreira Ramos, minha grande amiga. Sua ajuda foi fundamental.

Ao Dr. Wilner Calderoni, pela amizade e pelo exemplo profissional no qual pude me espelhar no inicio de minha carreira.

Aos amigos e colegas de profissão, Luiz Carlos Arias Araújo e Paulo Rogério Pereira Dutra. A oportunidade de trabalhar e conviver com vocês é uma das grandes alegrias de minha vida.

“A satisfação está no esforço feito para alcançar o objetivo e não em tê-lo alcançado”..

Mahatma Ghandi

Zamunaro M.R.T. Estudo das manifestações crânio faciais de pacientes portadores da síndrome de Rubinstein-Taybi [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia da USP; 2005.

RESUMO

A Síndrome de Rubinstein-Taybi foi primeiramente descrita em 1963 pelos médicos Jack Rubinstein & Hooshang Taybi e está relacionada à microdeleção cromossômica na região 16p13. Suas principais características são retardo mental baixa estatura, nariz pontudo, polegares largos e angulados e problemas cardíacos. As características bucais têm sido relatadas na literatura através de casos esporádicos e incluem retrognatia, palato fendido, má-formação e apinhamento dentário. Foram estudadas as características clínicas de relevância para a odontologia, de 13 pacientes portadores da SRT que procuraram o CAPE para tratamento odontológico do período de 1998 a 2004. O manejo clínico do paciente em ambulatório foi possível na maioria dos casos apesar do comprometimento intelectual. As manifestações bucais mais frequentemente encontradas foram: gengivite e periodontite, ptose do palato mole e presença de palato ogival, malformação dos dentes incisivos laterais superiores, e alterações oclusais como retrusão mandibular e mordida cruzada posterior. Foi salientada a importância do cirurgião dentista conhecer as implicações da síndrome para que possa preveni-las através de orientação aos cuidadores e intervenções precoces, especialmente no que se refere à ortodontia e periodontia.

Palavras-Chave: Síndrome de Rubinstein-Taybi – Distúrbios de desenvolvimento dentários – Maloclusão

Zamunaro MRT. Study of the cranio facial manifestations of patients with Rubinstein-Taybi syndrome [Dissertação de Mestrado]. São Paulo: Faculdade de Odontologia

ABSTRACT

The Rubinstein-Taybi syndrome was first report in 1963 by Jack Rubinstein and Hooshang Taybi and it's related with the chromossomal microdeletion in the region 16p13. The main characteristics are mental retardation, low stature, pointed nose, broad thumbs and toes and cardiac alterations. The buccal characteristics are reported in the literature by sporadic cases and includes retrognathia, fissured palate and dental malformation. It was studied the clinical characteristics with significance for the dentistry in 13 patients with RTS that seek treatment at the Special Care Dentristry Center during the period from 1998 to 2004. The ambulatorial clinical attendance was possible in the majority cases although the intelectual compromissing. The buccal manifestations frequently found were gingivitis and periodontitis, soft palate ptosis and ogival palate, talon cusps and oclusal alterations, like mandibular retrusion and posterior crossbite. It was accentuated the importance for the dentristry to know the implications from the syndrome to prevent them through directions for the relatives and previous interventions, especially orthodontics and periodontics.

Key-works: Rubinstein-Taybi syndrome – Dental developmental disturbance – Malocclusion

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 5.1 - Características físicas encontradas nos pacientes deste estudo.....34

LISTA DE TABELAS

Tabela 5.1 - Características gerais dos 13 pacientes portadores da SRT estudados..	35
Tabela 5.2 - Características bucais de 13 pacientes portadores da SRT estudados.....	36

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

SRT	síndrome de Rubinstein-Taybi
ARTS	Associação de pais e amigos dos portadores da síndrome de Rubinstein-Taybi
CAPE	Centro de Atendimento a Pacientes Especiais
FOUSP	Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo
CPO-D	Índice de dentes cariados, perdidos e obturados
ceo-d	Índice de dentes decíduos cariados, esfoliados e obturado

SUMÁRIO

p.

1 INTRODUÇÃO	12
2 REVISÃO DA LITERATURA.....	14
3 PROPOSIÇÃO	29
4 MATERIAL E MÉTODOS.....	30
5 RESULTADOS.....	32
6 DISCUSSÃO	37
7 CONCLUSÕES	43
REFERÊNCIAS.....	44
ANEXOS	50

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) foi primeiramente descrita pelos médicos Rubinstein e Taybi (1963), através da apresentação de 07 casos de pacientes que apresentavam aspecto facial não usual, deficiência mental, polegares largos e dedos grandes. Desde então casos têm sido relatados no mundo todo sendo a incidência estimada da SRT de 01 para 300.000/500.000 nascimentos. No Brasil uma Organização não Governamental, denominada ARTS (Associação de Pais e Amigos dos Portadores da Síndrome de Rubinstein Taybi) publicou a estimativa até fevereiro de 2005, de 107 pacientes diagnosticados no Brasil.

A SRT é de herança autossômica dominante, sendo ambos os sexos igualmente afetados e tendo a mesma probabilidade de transmissão da doença. É considerada uma síndrome de microdeleção com quebra cromossômica e perda de material genético, na região 16p13. Esta região contém o gene CBP, responsável pela codificação da proteína CREB, que participa da regulação dos processos apoptóticos celulares. A perda desta função está relacionada à incapacidade de manutenção dos neurônios, anormalidades de desenvolvimento e à predisposição aumentada a neoplasias, principalmente a linfomas.

As principais características clínicas dos portadores da SRT são déficit intelectual, possibilidade de cardiopatias (defeito do septo ventricular e atrial, estenose da aorta, estenose pulmonar, hipoplasia do coração e arritmias) e de problemas oftálmológicos como glaucoma, deslocamento de retina e retração do globo ocular. As características físicas incluem baixa estatura, nariz “pontudo”, mal-

formações brandas em orelhas, polegares largos, dedos dos pés e das mãos largos e por vezes angulados, denominados dedos em baqueta. Também pode ocorrer frouxidão ligamentar, anormalidades vertebrais e esternal, obesidade e refluxo gastro-esofágico.

Pouco se sabe sobre as características bucais relacionadas a esta síndrome, que têm sido raramente descritas na literatura, e englobam cúspides proeminentes (cúspides em forma de garra ou “talon cusps”) nos dentes permanentes superiores anteriores, dando a estes o aspecto de um pré molar, discrepância entre os ossos maxilares e mordida cruzada posterior devido à presença de palato atrésico.

Embora seja de ocorrência rara, o Centro de Atendimento a Pacientes Especiais da FOUSP tem recebido muitos pacientes portadores da SRT, centralizando o atendimento a este tipo de paciente. Desta forma o conhecimento aprofundado do assunto torna-se fundamental para garantir a adequada saúde bucal através do estabelecimento de protocolos terapêuticos e preventivos eficientes.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Na literatura, a primeira descrição da síndrome foi feita por Rubinstein e Taybi (1967) que descreveram 07 pacientes que apresentavam como características clínicas: deficiência mental, polegares largos e dedos grandes e aspecto facial não usual.

Desde então, cerca de 400 casos foram reportados. Embora não se conheça a exata incidência da síndrome, ela tem sido estimada em aproximadamente em 1 para 300,000 nascidos vivos, acometendo igualmente homens e mulheres.

Diez Lobo e Gilsanz (1987) descreveram paciente de meia idade portador da SRT, que além das características gerais da síndrome, apresentava uma neoplasia na próstata. Os autores discutiram as dificuldades encontradas na realização de anestesia geral neste paciente para cirurgia de remoção do tumor, a saber: presença de palato atrésico e retrusão mandibular que limitavam o espaço intra bucal do paciente.

Berry (1987), revisou os casos relatados em literatura, descrevendo polegares em forma de baqueta, perfil convexo, problemas cardíacos e visuais e comprometimento intelectual, como principais características da síndrome.

Melekos, Barbalias e Asbach (1987) descreveram relato de portador da SRT que apresentava problemas urinários e cardiovasculares e, revisando a literatura, concluíram que os mesmos podem ser relacionados como características da síndrome, salientando a importância de se pesquisar a ocorrência das mesmas nos portadores.

Neuhold et al. (1989) estudaram as radiografias de mão e punho de 28 portadores de SRT, observando que estes apresentavam imagem radiográfica de fissuras incompletas na parte distal da falange dos polegares, concluindo que este tipo de radiografia é um exame complementar importante no diagnóstico da síndrome.

Siraganian, Rubinstein e Miller (1989) estudaram a formação de queloides e neoplasias em prontuários de 574 pacientes portadores da SRT, sendo que destes, 28 apresentavam queloides e 19 apresentavam pelo menos uma neoplasia, não sendo sugerido etiologia em comum para as mesmas.

Mazzone et al. (1989) descreveram um caso de paciente portador de SRT que foi diagnosticado no período neonatal através da observação da ocorrência de polegares em baqueta, nariz adunco e retrognatia. Além de ter concluído que a presença destas características é importante para o diagnóstico da síndrome, ainda evidenciaram o fato deste ser o primeiro relato de portador de SRT com má-formação cerebral do tipo Dandy-Walker na literatura.

Nelson e Talbot (1989) descreveram paciente do sexo masculino com 20 anos de idade portador da síndrome que apresentava-se com edema de córnea. Após regressão do edema, foi constatado que o paciente apresentava uma maior conicidade da córnea e esse achado foi considerado como uma possível característica da síndrome.

Lowry (1990) descreveu caso de paciente de 14 anos que foi primeiramente diagnosticado como portador da SRT, mas devido ao fato de não apresentar déficit mental teve seu diagnóstico reavaliado, sendo firmado como síndrome de Saethre-Chotzen.

Hennekam et al. (1990) estudaram as características físicas e radiográficas de 45 portadores da SRT na Holanda, relatando que todos apresentavam polegares em baqueta e que a microcefalia estava presente em 35% dos casos. Concluíram que a alta frequência de infecção das vias aéreas superiores recorrentes encontrada nestes pacientes deve-se a anatomia crânio facial característica presente na síndrome e que a facilidade das paredes da faringe se colabarem apresentada por esses pacientes, causa problemas durante o sono e dificuldade na realização de anestesia geral.

Stevens, Carey e Blackburn (1990) estudaram o comportamento de 50 pacientes com SRT, que apresentavam como principais características: ganho de peso inadequado na infância, distúrbios oculares, anormalidades dentais, defeitos cardíacos congênitos e problemas urinários. Concluíram que o QI destes variava entre 30 e 79, sendo que a observação mais importante foi dificuldade de linguagem que os mesmos apresentavam.

Partington (1990) coletou informações de 18 pacientes com SRT entre 18 e 23 anos, dos quais 11 tiveram o diagnóstico confirmado. Destes, 03 haviam morrido por infecções (todos do sexo feminino) e 08 apresentavam bom estado de saúde, apesar de apresentarem refluxo gastro esofágico, cárie dentária severa e problemas oftálmicos. Os outros 07, apesar de apresentarem algumas características da síndrome, não foram enquadrados na mesma; sendo que um apresentava Síndrome de Cornelia de Lange e outro, Síndrome de Ruvalcava, que foram consideradas diagnóstico diferencial para SRT.

Bilir, Bilir e Wilson (1990) relataram caso de paciente portadora de STR de 39 anos de idade com comprometimento intelectual severo, baixa estatura, nariz adunco e polegares em baqueta que registrava queixas de cefaléia e anorexia. Foi

diagnosticado um meningioma, após cirurgia no lobo frontal. A idade do paciente e o aparecimento da neoplasia rara foram considerados pelo autor como fatos raros para a SRT.

Labenne et al. (1990) descreveram 04 pacientes da SRT, especificando como características clínicas mais comuns: o comprometimento intelectual, a baixa estatura e a má-formação dos polegares.

Dumbrava et al. (1990) relataram caso de paciente, diagnosticado com 04 meses de idade, que apresentava as características clínicas mais comuns à síndrome (polegares em baqueta, retrognatia e nariz adunco), salientando a importância do diagnóstico precoce. Este permite investigar problemas cardíacos e outras manifestações sistêmicas da síndrome a fim de se obter melhor tratamento e maior sobrevida aos portadores.

Ghanem e Dawood (1990) relataram caso de irmãs gêmeas monozigóticas portadoras da síndrome no Quatar, salientando o fato das mesmas apresentarem anormalidades esqueléticas que, segundo revisão de literatura elaborada pelo autor, ainda não haviam sido relatadas na síndrome.

Fujisawa et al. (1990) relataram caso de paciente com 31 anos de idade portador da SRT, que além de apresentar comprometimento intelectual, polegares em baqueta e baixa implantação de orelhas, possuía glaucoma. O exame histopatológico do tecido removido na cirurgia do glaucoma permitiu concluir que a presença de um tecido epitelial compacto rico em fibras colágenas sob o canal de Schlemm's foi o responsável por essa patologia.

Lannering, Marky e Nordborg (1990) revisaram os casos de tumores cerebrais em pacientes dos zero aos 17 anos de idade, que foram registrados entre 1970 e 1984, na Suécia. O estudo mostrou que a incidência foi de 34.9 por milhão,

considerado um índice muito alto em comparação com estudos realizados em outros países e que a patologia associada mais comumente encontrada foi a SRT.

Wyatt (1990) relatou caso de paciente portador da SRT, com retardo de crescimento intra uterino, que apresentou profunda hipoglicemia neonatal. O autor afirmou que o retardo de crescimento intra uterino foi a causa da hipoglicemia neonatal e concluiu que a mesma é comum nos portadores da SRT, pois o déficit de crescimento intra uterino é característica da síndrome.

Rubinstein (1990) coletou informações de 571 indivíduos portadores da síndrome através de revisão da literatura entre 1957 e 1998, observação pessoal e contato com familiares de portadores, concluindo que as principais características da síndrome são: polegares em baqueta, fissuras palpebrais antimongolóides, hipertelorismo, comprometimento motor, social e de linguagem e baixa estatura.

Na Holanda, Stevens, Hennekam e Blackburn (1990) estudaram a curva de crescimento de 95 pacientes com SRT concluindo que o crescimento pré natal destes pacientes é normal, mas que a partir do quinto mês de vida os mesmos começam a apresentar déficit de crescimento, o que justifica a baixa estatura dos mesmos. Concluíram ainda que os pacientes do sexo masculino apresentam sobrepeso durante a infância e que os do sexo feminino apresentam esta característica somente após a adolescência. Por fim, afirmaram que a microcefalia estava presente em uma parcela muito pequena dos pacientes em idade adulta.

Marcus-Harel et al. (1991) descreveram, pela primeira vez na literatura, caso de paciente com SRT que apresentava deslocamento de retina e miopia, enfatizando a importância de incluir o exame de fundo de olho nos exames oftálmicos de rotina para os pacientes portadores da mesma.

Guion-Almeida e Richieri-Costa (1992) descreveram caso de portador da SRT com 11 anos de idade que apresentava coloboma de íris, concluindo que esta patologia não fazia parte das características da síndrome; sendo a primeira descrição deste tipo de ocorrência na literatura.

Kanjilal et al. (1992) relataram caso de portador da SRT com 03 meses de vida diagnosticado através das características faciais e presença de polegares em baqueta, que apresentava hipoplasia do rim direito, regurgitação da válvula mitral, hipertensão pulmonar e atraso no desenvolvimento motor (correspondente a 01 mês de idade) como características sistêmicas mais importantes.

Zucconi et al. (1993) relataram caso de criança de 09 anos de idade, previamente diagnosticada como portadora da SRT, apresentando grave apnéia de sono; sendo que o tratamento proposto foi a perda de peso pelo paciente, já que a cirurgia de vias aéreas superiores era contra indicada pelos resultados clínicos e cefalométricos.

Moran et al. (1993) descreveram 02 pacientes com SRT que apresentavam deslocamento congênito da patela, sendo que em ambos foi realizada correção cirúrgica. Os autores concluíram que o diagnóstico desta patologia deve ser feito precocemente nos portadores da SRT, pois os mesmos apresentam pré disposição a esse tipo de condição, em consequência à frouxidão ligamentar e obesidade, características da síndrome. O tratamento precoce evita a degeneração secundária da patela.

Evans et al. (1993) estudaram 173 casos de meduloblastoma, entre 1954 e 1989 em crianças, em Manchester, relatando que 6.4% dos casos estavam relacionados com má formações congênitas; porcentagem considerada acima da

incidência esperada pelos autores, quando da revisão de literatura. A SRT foi uma das má formações relatadas.

Kimura et al. (1993) reportaram os achados de autópsia realizada em um portador de SRT com 20 meses de idade. O achado mais importante foi a presença de timo altamente hipoplásico, sendo que o mesmo era formado apenas por pequeno tecido encontrado próximo à glândula tireóide e observado apenas ao microscópio. Outras características encontradas foram polegares em forma de baqueta, anormalidades faciais menores e distúrbios oculares.

Bonioni et al. (1993) descreveram paciente portadora de SRT apresentando problemas articulares nos joelhos, concluindo que a obesidade freqüentemente encontrada nos portadores da síndrome é um dos fatores que contribuem para a aparição dos mesmos.

Cambiaghi et al. (1994) descreveram caso de portador de SRT que apresentava um pilomatrixoma (neoplasia epitelial benigna com células diferenciadas do couro cabeludo). Como não havia relatos prévios na literatura que associavam essas duas condições, o autor concluiu que este caso isolado se deu por uma pré disposição ao aparecimento de neoplasias que é característica da SRT ou por mera coincidência.

Miller e Rubinstein (1995) revisaram a literatura de 36 casos de neoplasias associadas a SRT e concluíram que estas apresentam uma predileção pela região de cabeça e pescoço. Essa região também apresenta má formações que caracterizam a síndrome, fato que foi abordado pelos autores. Os tumores descritos incluíam um odontoma.

Stevens e Bhakta (1995) elaboraram um questionário a fim de avaliar a incidência de problemas cardíacos, tipo de defeito cardíaco apresentado e o impacto

dos mesmos em 27 portadores da SRT. O estudo mostrou que 32.6% dos pacientes apresentavam problemas cardíacos, sendo na sua maioria valvulopatias. Os autores concluíram que a incidência significativa de anormalidades cardíacas verificadas nos pacientes estudados sugere que uma avaliação cardíaca deve ser sempre considerada frente a um portador da SRT.

Cruz et al. (1995) descreveram caso de portador de SRT que também apresentava uma retração do globo ocular característica da Síndrome de retração de Duane, sendo o primeiro relato desta associação na literatura.

Skousen, Wardnsky e Chenaille (1996) relataram caso de portador de SRT que desenvolveu meduloblastoma. Burton et al. (1997) descreveram caso de portador de SRT com tumor de células granulares na medula. Os autores relacionaram essa condição ao fato dos portadores da SRT apresentarem uma pré disposição a formação de tumores.

Stevens (1997) descreveu 11 pacientes portadores da SRT que apresentavam deslocamento da patela e foram submetidos a tratamento cirúrgico. O autor relatou que, após o tratamento cirúrgico dos casos, houve uma melhora nas habilidades motoras dos pacientes e concluiu que exames regulares nas articulações dos pacientes portadores da SRT devem ser realizados a fim de evitar o atraso do desenvolvimento motor dos mesmos.

Olson e Koenig (1997) relacionaram a baixa estatura e o comprometimento intelectual presentes na SRT com a deficiência do hormônio da tireóide, concluindo que isto é devido ao fato da proteína CREB, que é codificada pelo gene CBP (presente no local da microdeleção causadora da síndrome), ser coativadora dos receptores deste hormônio.

Cantani e Gagliosi (1998) revisaram a literatura de 732 casos e concluíram que as principais características clínicas neonatais da síndrome são micrognatia, nariz adunco e polegares em baqueta e que a incidência da mesma em pacientes internados em clínicas que atendem portadores de retardo mental é de 01:600 internos.

Ihara et al. (1999) relataram caso de portador de SRT, do sexo feminino, que apresentou neuroblastoma aos 06 meses de idade que foi removido cirurgicamente. A mesma paciente também apresentou menarca precoce aos 06 anos de idade. Os autores concluíram que a presença do meduloblastoma na primeira infância está relacionada com a pré disposição dos portadores da síndrome a desenvolverem neoplasias e que a menarca precoce não pode ser considerada como característica da síndrome, pois não há relatos semelhantes na literatura; sendo, portanto, considerado um fato isolado.

Villella et al. (2000) descreveram o primeiro relato de associação de SRT com imunodeficiência em um portador de 04 anos de vida. O paciente foi tratado com aplicação intravenosa de IgG para evitar infecções. Os autores concluíram que a imunodeficiência pode ser uma característica da síndrome, predispondo os portadores a infecções recorrentes.

Schepis et al. (2001) reportaram caso de portador da SRT com 08 anos de idade, que apresentava comprometimento intelectual, fâcias típica da síndrome, polegares em baqueta e diversos nevus epidermóides. Os autores concluíram que esta associação poderia ser mera coincidência, já que não existem outros casos relatados na literatura.

Harth (2001) descreveu uma paciente com SRT do sexo feminino com 01 ano de idade com características gerais da síndrome que incluíam comprometimento

intelectual, fâcies típico e polegares em baqueta que apresentava múltiplos queloides. O autor revisou a literatura e concluiu que os achados dermatológicos mais comuns na síndrome são: múltiplos queloides e hemangioma capilar.

Lombroso (2004) afirmou que a memória requer alterações morfológicas nas sinapses e considerou que essas alterações refletem a base celular subjacente das memórias persistentes. Um regulador-chave da plasticidade sináptica é uma via de sinalização que inclui a proteína-quinase ativada por mitógenos (MAP). Como essa via é necessária para a memória e aprendizado, o autor conclui que mutações nos membros dessa via levam a prejuízos no aprendizado e cita a SRT, onde uma mutação no gene da proteína ligadora do CREB (CBP) faz com que o complemento normal de proteínas não seja produzido, interrompendo a plasticidade sináptica.

- Quanto à etiologia

Garcia et al. (1975) descreveram um caso de uma criança que havia sido diagnosticada como portadora da SRT por apresentar alterações nos dedos e nariz condizentes com a síndrome. Porém, devido a presença de fenda anti mongolóide, coloboma de íris e fissura de palato, dentre outras anomalias, foi realizado estudo citogenético que confirmou a trissomia do 13. Os autores comentam a importância do diagnóstico diferencial entre as duas entidades e a necessidade do exame citogenético para todos os pacientes com diagnóstico clínico de SRT.

Cotsinilos, Taylor e Matalon (1987) relataram caso de paciente do sexo feminino portador da SRT, que apresentava baixa estatura, nariz adunco, orelhas

mal-formadas, palato ogival e polegares em baqueta, que gerou 02 filhos gêmeos que herdaram as mesmas características. Os autores concluíram que estas características foram passadas por herança genética autossômica dominante, fato que ainda não havia sido relatado na literatura.

Hennekam et al. (1989) descreveram caso de mãe e filho portadores da síndrome. Revisaram a literatura e encontraram 06 relatos de casos de portadores da SRT que apresentavam um progenitor portador da mesma e pelo menos 413 casos de aparecimento da síndrome por nova mutação. Os autores concluíram que uma microdeleção cromossômica seja a principal causa da síndrome, entre outras alternativas.

Chen, Ma e Zeng (1989) revisaram a literatura, considerando como principais características da síndrome: nariz adunco, polegares em baqueta e distúrbios visuais como obstrução do canal lacrimal e coloboma de íris. Na discussão, sugeriram que a procura por defeitos cromossômicos mínimos com técnica de alta resolução poderia ser útil na busca da etiologia da síndrome.

Oike et al. (1989) causaram mutação na proteína CREB em ratos, fazendo com que estes apresentassem características semelhantes à da SRT, como retardo no crescimento, retardo na maturação dos ossos, mandíbula hipoplásica, palato fendido e problemas esqueléticos e cardíacos.

Imaizumi e Kuroki (1991) através da hibridização in situ, constataram que translocações recíprocas no mesmo intervalo do cromossomo 16, na banda 16p13.3, com a falta dos sinais de RT1 estavam presentes em 06 de 24 pacientes portadores da SRT estudados. Os progenitores de 05 destes pacientes, não apresentavam a deleção de RT1, indicando nova mutação. Os autores concluíram que a microdeleção com quebra cromossômica e perda de material genético, na região

16p13, é a causa da SRT em 25% dos casos e que a detecção de microdeleções irá prover a confirmação do diagnóstico clínico e será uma importante ferramenta para se isolar o gene causador da síndrome.

Lacombe et al. (1992) realizaram análise cromossômica de paciente com SRT, de 02 meses de vida, e encontraram microdeleção (quebra cromossômica e perda de material genético), na região 16p13.

Marion, Garcia e Karasik (1993) descreveram caso de mãe e filho portadores da SRT, sugerindo transmissão autossômica dominante ou ligada ao gene X.

Levitas e Reid (1998) sugeriram que o locus do gene que causa a SRT devesse ser estudado quanto sua relação com neurotransmissores, após serem observados 13 pacientes portadores desta síndrome que apresentavam desordem de humor e de compulsão obsessiva.

Petrij et al. (2000) classificaram a SRT como sendo uma síndrome causada pela microdeleção (quebra cromossômica e perda de material genético) na região 16p13 que contém o gene CBP, responsável pela codificação da proteína CREB, que participa como coativadora na expressão gênica. A perda desta função está relacionada às anormalidades de desenvolvimento característicos da síndrome e à predisposição aumentada a neoplasias.

Roelfsema et al (2005) estudaram mutações no gene CBP , responsável pela regulação de CREB e p300 em pacientes portadores da SRT. Uma certa quantidade da proteína CREB E p300 são essenciais para o desenvolvimento normal visto que a inativação de um alelo causa a SRT, sendo ambas são potentes acetil transferases. Existe uma relação direta entre a perda de atividade de acetil transferase e a SRT, que indica que esta desordem é causada por uma aberração na regulação cromossômica. Em 92 pacientes, os autores conseguiram identificar um total de 36

mutações no CBP. Os autores encontraram, além de severas deleções, a primeira duplicação intragênica em pacientes portadores de SRT. Os autores estenderam a busca por mutações para o gene EP300 e concluíram que as mesmas também são responsáveis por essa desordem. Foram as primeiras mutações identificadas no gene EP300 relacionadas a alterações congênitas.

- Quanto às manifestações crânio faciais

Gardner e Girgis (1979) estudaram os aspectos dentais de 14 pacientes portadores de SRT, sendo que 02 exibiam cúspides nos dentes anteriores; que o autor denominou “talon cusps”(cúspides em forma de garra); e os restantes exibiam cíngulos proeminentes, que foram interpretados como “talon cusps” mal formadas. Os autores concluíram que a presença desta má formação pode ser útil na determinação do diagnóstico da síndrome e ainda que a mesma representa região susceptível à cárie e requer tratamento precoce.

Ikuno et al. (1987) descreveram uma criança em idade pré escolar portadora da SRT, sendo relatado um atraso na cronologia de erupção dos dentes, cíngulo acentuado nos incisivos laterais superiores e má formação da úvula.

Papagrigrakis, Daliouris e Spyropoulos (1989) descreveram 03 casos de pacientes com a síndrome nos quais foram realizadas telerradiografias laterais. Os autores constataram, através de exames cefalométricos, retrognatia severa e grande apinhamento dentário, concluindo que os pacientes necessitavam de tratamento ortodôntico.

Os aspectos bucais de 45 portadores da síndrome foram estudados por Hennekam e Van Doorne (1990). Os resultados encontrados mostraram limitação na abertura de boca, retrognatia, palato fendido, apinhamento dentário e cúspides proeminentes nos incisivos laterais superiores (Talon Cusps). Não foi encontrada nenhuma alteração na cronologia de erupção dos dentes. O autor conclui que a presença de Talon Cusps em 73% dos pacientes estudados faz com que esta característica seja um fator importante a ser considerado quando do diagnóstico da síndrome.

Hennekam, Van den Boogart e Van Doorne (1991) fizeram um estudo comparativo de exames cefalométricos de 18 portadores da SRT e de 25 progenitores. Os principais achados nos portadores da síndrome foram a retrusão manbilular, achatamento da base do crânio e dimensão vertical diminuída. Os progenitores apresentaram valores cefalométricos variados, indicando um perfil crânio facial comum. Os autores concluíram que a correlação entre os dados cefalométricos dos portadores e seus respectivos progenitores era pequena, mas que a análise das medidas cefalométricas dos pais dos portadores pode ser de alguma utilidade no diagnóstico da síndrome.

Magalhães e Ortega (1997) relataram caso de paciente do sexo feminino com 09 anos de idade que apresentava como manifestações orais: lábio superior fino, palato ogival, má oclusão, lesões cáries em vários dentes e presença de incisivos superiores com volume acentuado dos cíngulos. Os autores concluíram que o cirurgião dentista deve estar atento aos possíveis danos sistêmicos dos portadores, quando do tratamento ambulatorial dos mesmos, e para a responsabilidade de diagnosticar a síndrome.

Rezende et al. (2003) relataram um caso de uma paciente portadora de SRT, atendida no CAPE, que não foi incluída neste estudo, e que apresentava severo apinhamento dentário e reabsorções radiculares externas generalizadas. Os autores não encontraram evidências que relacionassem as reabsorções idiopáticas com a presença da síndrome.

3 PROPOSIÇÃO

A proposta deste trabalho é estudar as características crânio faciais de pacientes portadores da Síndrome de Rubinstein-Taybi atendidos no Centro de Atendimento a Pacientes Especiais da FOUSP.

4 CASUÍSTICA - MATERIAL E MÉTODOS

Foram examinados 13 pacientes portadores da SRT que procuraram o CAPE para tratamento odontológico do período de 1989 a 2005.

Os pacientes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido para participarem deste estudo, cujo projeto foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da USP (anexo B).

Dos 13 pacientes estudados, 05 eram do sexo masculino e 08 do sexo feminino, sendo todos leucodermas. A idade média foi de 11 anos e 07 meses de idade, tendo o paciente mais novo 01 ano de idade e o mais velho 20 anos.

Todos os pacientes foram previamente diagnosticados por geneticistas, através de suas características clínicas e radiográficas baseadas no Rubinstein-Taybi Syndrome Medical Guidelines (WILEY et al., 2003).

Os dados anamnéticos abrangeram o período gestacional, crescimento e desenvolvimento e história médica pregressa e atual do paciente. Em uma ficha especialmente desenvolvida para este estudo, foram compilados as informações obtidas na anamnese (anexo C).

O exame físico extra e intra bucal foi realizado sempre pelos mesmos cirurgiões dentistas, através da visualização direta com o auxílio de foco de luz, explorador, espelho. Os exames complementares como RX panorâmico e cefalometria (padrão Steiner e Mcnamara) foram solicitados para todos pacientes. A cefalometria buscou analisar o tipo de padrão facial do paciente através do valor do ângulo do plano mandibular.

O exame físico intra bucal analisou:

- 1) Índice de cárie;
- 2) Aspecto da mucosa bucal;
- 3) Presença ou não de doença periodontal inflamatória (gingivite e periodontite)= observada através de exame clínico;
- 4) Tipo de oclusão segundo a classificação de Angle;
- 5) Ocorrência de mordida cruzada posterior;
- 6) Ocorrência de palato ogival;
- 7) Ocorrência de fenda palatina;
- 8) Presença de cúspides proeminentes nos incisivos laterais e outros distúrbios de desenvolvimento dental;
- 9) Tipo de respiração (nasal, mista ou bucal), constatado através de exame clínico com uso de espelho;
- 10) Avaliação do padrão muscular através da análise facial (vista frontal e lateral) (CAPELOZZA FILHO, 1990);
- 11) Avaliação da musculatura do palato posterior (CAPELOZZA FILHO, 1990).

Através dos exames radiográficos foi analisado:

- 1- Distúrbios de desenvolvimento de número de dentes;
- 2- Dentes inclusos;
- 3- Patologias ósseas.

Os dados obtidos foram submetidos à análise percentual.

5 RESULTADOS

Durante a anamnese não foram relatadas intercorrências gestacionais. Todos os pacientes exibiram atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, com severo acometimento da linguagem falada. Apenas um paciente usava apropriadamente linguagem falada, 04 se comunicavam por linguagem falada pobre e sinais e 08 apenas por sinais. Quatro pacientes (30,8% dos pacientes) estudados apresentavam distúrbios visuais caracterizados por estrabismo e miopia. Presença ou histórico de neoplasias não foi relatado em nenhum dos pacientes estudados. Apenas 01 paciente (7,7%) apresentava histórico de convulsão, sendo que o mesmo apresentou duas crises convulsivas antes dos 02 anos de idade.

Doze pacientes (92,3%) exibiam polegares em baqueta e 10 (84,6%) exibiram refluxo gastro esofágico nos primeiros meses de vida.

Quanto à presença de cardiopatia, 04 pacientes (30,8%) relataram a ocorrência de valvulopatias (Tabela 5.1).

Quanto às manifestações bucais, todos os pacientes estudados exibiam musculatura do palato mole hipotônica (ptose de palato mole). Quanto ao tipo oclusal, segundo a Classificação de Angle, 11 pacientes (90,9% dos pacientes) apresentaram Classe II e 01 paciente (9,1%) classe I. Um paciente não foi classificado por ser edentado total. Nove pacientes (69,2% dos pacientes) apresentavam mordida cruzada posterior. Destes, 04 pacientes tinham mordida cruzada unilateral e 5 bilateral. Dos 13 pacientes estudados, 12 (91,6%) eram respiradores bucais e exibiam a maxila atrésica. A figura 1 ilustra algumas das características físicas encontradas.

A observação clínica evidenciou também pouca tonicidade no músculo orbicular dos lábios associado à respiração bucal.

A análise do ângulo do plano mandibular (dado cefalométrico) obtido em 10 dos 13 pacientes estudados, mostrou que 09 (90%) pacientes apresentavam um valor abaixo da média (25°), conferindo aos mesmos um padrão facial braquicéfalo.

De modo geral a incidência de cárie foi baixa nos pacientes examinados. Para os pacientes em dentição decídua (04 pacientes), o índice ceo-d foi de 0.5 e para os pacientes com dentição mista e permanente o índice CPO-D foi de 3.75

As alterações periodontais foram observadas em 12 pacientes estudados, sendo que 08 pacientes (61,5% dos casos) exibiam gengivite e 04 (30,8%) periodontite. Não foi observado nenhum tipo de alteração de mucosa.

Todos os pacientes dentados (12 pacientes) exibiam cúspides linguais proeminentes, em maior ou menor grau, nos incisivos laterais superiores (talon cúspides). Em um caso foi verificado hipodontia com a ausência dos dentes 15 e 25; e em outro caso, ocorrência de supranumerários (presença de quarto molar inferior esquerdo). Não foi encontrado nenhum caso de palato fendido (Tabela 5.2).

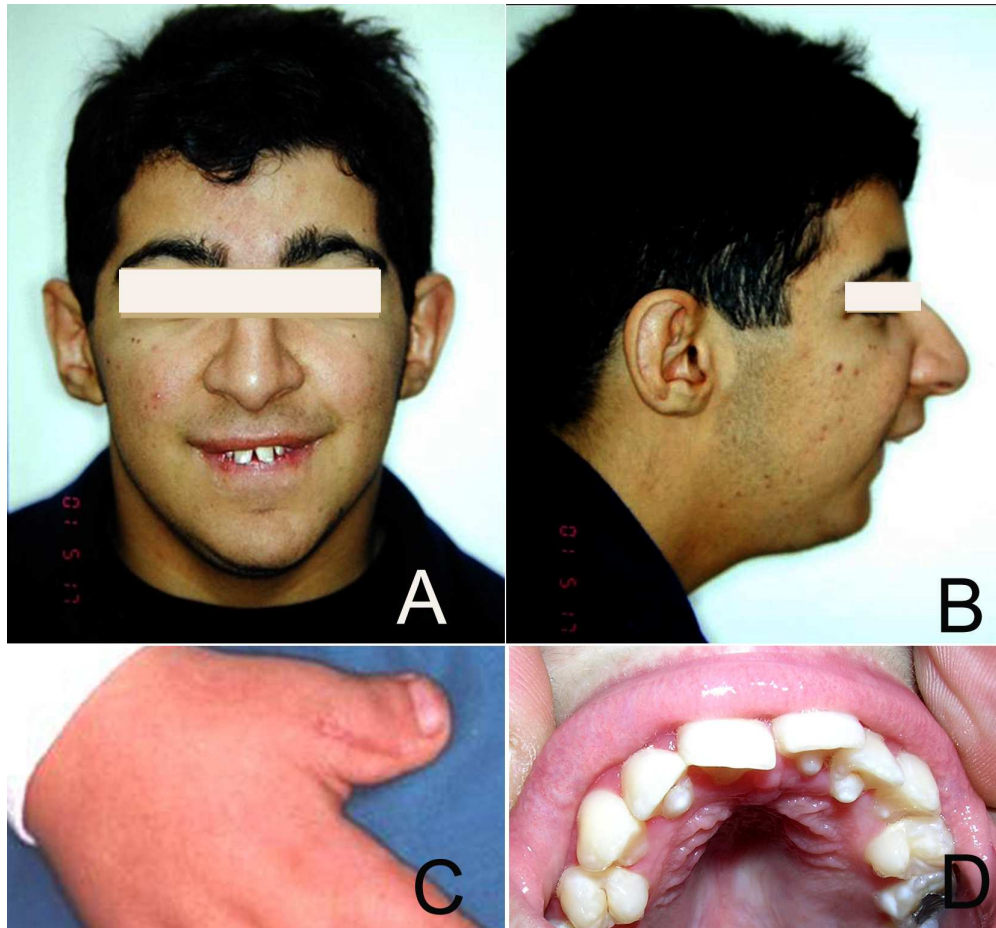


Figura 5.1

- A) Vista frontal da face de um paciente portador da SRT, de 18 anos de idade;
- B) Perfil do mesmo paciente da figura a;
- C) Dedo polegar em "baqueta";
- D) Cúspides proeminentes nos dentes incisivos superiores.

Tabela 5.1- Características gerais dos 13 pacientes portadores da SRT estudados

Paciente	Idade (anos)	sexo	RGE	Neo	Conv	Ling	PB	PC	DV
1	18	F	-	-	-	A	-	-	-
2	20	F	+	-	-	A	+	+	-
3	18	M	+	-	-	S	+	+	+
4	01	F	+	-	-	S	+	+	+
5	13	F	+	-	-	S	+	-	+
6	05	F	+	-	-	S	+	-	-
7	09	M	+	-	-	A	+	+	-
8	18	F	-	-	-	S	+	-	-
9	15	F	+	-	-	S	+	-	+
10	04	F	+	-	-	S	+	-	-
11	06	M	+	-	-	A	+	-	-
12	19	M	+	-	-	S	+	-	-
13	06	M	+	-	-	S	+	-	-

RGE- refluxo gastro esofágico, Neo – presença de neoplasias, Conv – Histórico de Convulsão, Ling – Linguagem – F – Falada , S – sinais, A – Ambas , PB- Polegar em baqueta, PC- Problemas Cardíacos, DV- Distúrbios visuais, (+) presença, (-) ausência.

Tabela 5.2 -Características bucais de 13 pacientes portadores da SRT estudados:

Pacientes	idade (anos)	P	G	AI	T	DDD	FP	Mpm	Pog	Mc	RB	An	Sp
1	18	-	+	-	III	+	-	+	+	+	+	+	-
2	20	+	+	-	II	+	-	+	+	+	+	-	-
3	18	-	+	-	II	-	-	+	+	+	+	-	+
4	01	-	-	-	/	/	-	+	+	-	-	/	-
5	13	-	+	-	II	+	-	+	+	+	+	-	-
6	05	-	-	-	II	+	-	+	+	-	+	-	-
7	09	-	-	-	II	+	-	+	+	+	+	-	-
8	18	+	+	-	II	+	-	+	+	-	+	-	-
9	15	+	+	-	II	+	-	+	+	-	+	-	-
10	04	-	-	-	-	+	-	+	+	+	+	-	-
11	06	-	+	-	II	+	-	+	+	+	+	-	-
12	19	+	+	-	II	+	-	+	+	+	+	-	-
13	06	-	-	-	II	+	-	+	+	+	+	-	-

P – periodontite, G – gengivite, AI - alteração na mucosa, T- tipo oclusal segundo a classificação de Angle, DDD – Distúbios de desenvolvimento dentário, FP – fenda palatina, Mpm – musculatura palato mole, Pog – presença de palato ogival, Mc- presença de mordida cruzada, RB- respiração bucal, An- anodontias, Sp- supranumerários

6 DISCUSSÃO

Os 13 pacientes relacionados neste estudo e atendidos no CAPE-FOUSP, apresentaram as principais características gerais da Síndrome de Rubinstein-Taybi descritas em literatura, como baixa estatura, polegares em baqueta e refluxo gastroesofágico. Os problemas oftálmicos, cardíacos, comprometimento intelectual, frouxidão ligamentar foram características freqüentemente encontradas. Todos estes casos haviam sido previamente diagnosticados por geneticistas, em bases clínicas e imaginológicas.

Os exames laboratoriais para diagnóstico, como a análise citogenética, não são eficientes em algumas síndromes causadas por microdeleção, como ocorre na SRT, cujo sítio da microdeleção ocorre no 16p. Para estes casos existem técnicas moleculares, como a hibridização in situ com fluoresceína (fluorescent in situ hybridization-FISH), que identifica microdeleções, não visualizadas microscopicamente. Como rotina diagnóstica este teste apresenta a inconveniência do custo, razão pela qual nenhum de nossos pacientes o realizou. No entanto, nestes casos, a ausência do exame não compromete o diagnóstico final.

A observação clínica e radiográfica realizada no presente estudo revelou uma série de alterações do aparelho estomatognático que consideramos estar diretamente relacionada com a síndrome. Dentre elas destacamos maloclusão caracterizada principalmente por retrusão mandibular e atresia de palato, que serão discutidas posteriormente.

A experiência adquirida com o manejo clínico dos pacientes nos mostrou que é possível realizar o tratamento odontológico da grande maioria deles em ambulatório, sem ser necessário lançarmos mão de contenção física ou química.

Os pacientes revelaram comportamento variado. Embora predominasse o comportamento passivo, alguns pacientes eram hipercinéticos. Os pacientes considerados hipercinéticos apresentavam um comportamento agressivo e não colaboraram, de início, com o tratamento. Porém com o decorrer das consultas, pouco invasivas, foram se adaptando e criando vínculo com o cirurgião dentista. Apenas uma de nossas pacientes foi encaminhada para tratamento sob anestesia geral, realizada em ambiente hospitalar.

Foi estabelecido o tratamento ortopédico ortodôntico juntamente com o tratamento clínico, pois o fato do paciente comparecer periodicamente para realizar as manutenções ortodônticas favoreceu a ambientação e manipulação do mesmo, colaborando com o andamento do tratamento das demais especialidades odontológicas.

Em nossos pacientes, foi freqüente a observação dos incisivos laterais com cúspide palatina acentuada, conferindo-lhes por vezes o aspecto anatômico de um pré molar. Esse achado coincidiu com os relatos encontrados na literatura. Observamos freqüentemente que estas alterações anatômicas aumentam as zonas de retenção de biofilme e com isso aumentam a predisposição à cárie. Não houve interferência oclusal, devido à alteração de forma destes dentes. Isso porque a maioria dos pacientes apresentava retrusão mandibular e sobressaliência não permitindo a intercuspidação. Portanto, essa condição não interferiu com os movimentos de excursão da mandíbula, nos pacientes estudados. Porém não descartamos a possibilidade de que com a finalização do tratamento ortodôntico,

algum tipo de interferência seja causada. Neste caso, a reabilitação restauradora deverá ser indicada, com a remoção da cúspide proeminente e aplicação de selante sobre a dentina exposta remanescente.

A hipodontia (ausência dos primeiros pré-molares superiores) foi constatada em apenas uma paciente. Neste caso observamos que a maxila apresentasse retruída. Acreditamos que o hipodesenvolvimento da maxila no sentido ântero posterior, observado neste caso específico, tenha sido agravado pela hipodontia. A classe I de Angle e o perfil reto observados neste caso foram únicos em nossa casuística.

Doze dos treze pacientes analisados apresentam respiração bucal. Acreditamos que a anatomia peculiar do nariz destes pacientes e as vias aéreas diminuídas contribuem para que paciente com SRT desenvolva respiração bucal.

Relacionamos a respiração bucal com os distúrbios oclusais vistos com mais frequência em nossa casuística, como a mordida cruzada posterior e a presença de palato ogival. Este tipo de respiração leva ao mal posicionamento da língua e está relacionado ao hipodesenvolvimento latero-lateral da maxila. Esta torna-se atrésica e o palato ogival, uma vez que a passagem de ar pelas vias aéreas é fundamental para o pleno desenvolvimento da maxila.

A reparação bucal também favorece o posicionamento mais pósterio-inferior da língua, causando um estímulo acentuado na região posterior da mandíbula que apresenta, nestes pacientes, um maior desenvolvimento latero-lateral.

Todos estas implicações favorecem o estabelecimento da mordida cruzada posterior, observada em 69.2% de nossos pacientes.

Outro aspecto implicado com a má oclusão observada em nossos pacientes, seria a frouxidão ligamentar, amplamente relatada na literatura médica.

O estímulo do músculo pterigeideo lateral, juntamente com o hormônio do crescimento, seriam os principais responsáveis pelo desenvolvimento sagital da mandíbula (SIMÕES, 2003). Como os portadores da SRT apresentam frouxidão ligamentar, poderíamos relacionar esta característica com a retrusão mandibular, presente em 90.9% dos pacientes estudados.

Sabe-se que a hipotonia do lábio superior, observada em nossos pacientes, facilita o crescimento sagital da maxila, permitindo muitas vezes a vestibuloversão dos dentes superiores anteriores. Isso leva ao “overjet” (sobressaliência), que caracteriza uma classe II divisão I de Angle (VELLINI, 2002).

Também devido à frouxidão ligamentar, a musculatura do palato mole se apresenta hipotônica, mantendo a crista de Passavant aberta durante a deglutição. Este fato facilita a passagem de ar junto com o bolo alimentar, colaborando com a presença de refluxo gastro esofágico, presente em 84,6% dos pacientes observados neste estudo.

No CAPE, os pacientes que apresentavam refluxo foram tratados com a colocação de placa ativa superior com uma extensão no palato mole, elevando o mesmo e assim auxiliando no fechamento da crista de Passavant.

Nossa experiência tem demonstrado que o refluxo gastro esofágico determina a precocidade do tratamento ortopédico funcional, pois tal ocorrência interfere na qualidade de vida do paciente. No paciente de 0 a 06 meses de idade o tratamento é iniciado com o uso de uma placa ativa superior confeccionada em resina, em forma de goteira, com extensão para o palato mole (extensão velar), com um expensor central com corte sagital da placa.

A extensão da placa para o palato mole faz com que haja um posicionamento melhor da musculatura, desobstruindo a faringe e prevenindo assim o refluxo gastro

esofágico. Além do refluxo, as vias aéreas superiores do paciente com STR apresentam-se com desenvolvimento limitado. O expansor com corte sagital ajustado com um quarto de volta semanalmente promove o crescimento latero-lateral da maxila.

Essa aparatologia é usada com o auxílio de fixadores de próteses totais, quando necessário.

A placa recobrando o rebordo alveolar faz com que a mandíbula se projete para frente toda vez que o paciente faz o movimento de deglutição, estimulando o músculo pterigeoideo lateral e promovendo um maior desenvolvimento da mandíbula. O crescimento sagital da mandíbula se dá através do crescimento da cartilagem condilar; sendo este dependente dos estímulos causados pelo músculo pterigóideo lateral (SIMÕES, 2003).

A moldagem dos pacientes é realizada em jejum. A criança deve ser posicionada sobre as pernas do cuidadores e de braços com a cabeça voltada para fora da cadeira. Essa posição impede a aspiração de material de moldagem. As moldagens são obtidas com alginato siliconizado, quando do uso de moldeiras infantis e com siliconas, quando do uso de colheres de plástico; usadas como moldeiras em pacientes nos quais o padrão das mesmas não se adequam.

Essas colheres são preparadas com furos feitos com brocas esféricas afim de reter o material usado e a borda da mesma é preenchida com uma silicona de adição pesada para evitar o escoamento da silicona leve.

O tratamento ortopédico e ortodôntico, nos pacientes com dentição mista e/ou permanente está sendo feito, na sua maioria, com o uso de aparelhos ortopédicos ativadores de mandíbula com expansores superiores para descruzar a mordida posterior e finalizados com aparatologia fixa. Existem alguns pacientes que possuem

características diferentes e, portanto, recebem um tratamento ortodôntico individualizado e mais indicado para o seu caso.

Gengivite foi encontrada em 61,5% dos pacientes e periodontite em 30,8%; casos que já estão em tratamento.

A periodontite e, principalmente a gengivite, estão relacionadas com a dificuldade de escovação, a respiração bucal e o tipo de oclusão, sendo que o tratamento ortopédico ortodôntico precoce e a orientação dos cuidadores em relação à higiene bucal são de fundamental importância para a manutenção da saúde periodontal destes pacientes.

7 CONCLUSÕES

Nossos resultados permitiram nos concluir que:

- 1) As manifestações bucais são comumente encontradas nos pacientes portadores da síndrome de Rubinstein-Taybi;
- 2) A frouxidão da musculatura do palato mole e a respiração bucal são condições que contribuem importantemente para o padrão de crescimento dos ossos maxilares dos portadores da síndrome, caracterizado por maxila atrésica, palato ogival, mordida cruzada posterior, retrusão mandibular, sobressaliência e sobremordida;
- 3) O tratamento com placa ativa superior com expansor central e extensão velar deve ser preconizado precocemente para impedir o refluxo gastro esofágico e promover expansão latero-lateral da maxila;
- 4) O tratamento odontológico precoce do paciente portador da síndrome de Rubinstein –Taybi promove o estabelecimento do vínculo do paciente com o profissional facilitando as manobras operatórias do tratamento odontológico.

REFERÊNCIAS¹

Berry AC. Rubinstein-Taybi syndrome. J Med Genet 1987;24(9):562-6.

Bilir BM, Bilir N, Wilson GN. Intracranial angioblastic meningioma and an aged appearance in a woman with Rubinstein-Taybi syndrome. Am J Med Genet Suppl 1990; 6:69-72.

Bonionil E, Bellini C, Senes FM, Palmieri A, Distadiol M, Pinelli G. Slipped capital femoral epiphysis associated with Rubinstein-Taybi syndrome. Clin Genet 1993; 44(2):79-81.

Burton BJ, Kumar VG, Bradford R. Granular cell tumour of the spinal cord in a patient with Rubenstein-Taybi syndrome. Br J Neurosurg 1997; 11(3): 257-9.

Cambiaghi S, Ermacora E, Brusasco A, Carizil L, Caputo R. Multiple pilomatricomas in Rubinstein-Taybi syndrome: a case report. Pediatr Dermatol 1994;11(1):21-5.

Cantani A, Gagliosi D. Rubinstein-Taybi syndrome. Review of 732 cases and analysis of the typical traits. Eur Rev Med Pharmacol Sci 1998;2(2):81-7.

Capelloza Filho L. Análise Facial: um método e sua aplicação ortodôntica. In: Anais do 7º Congresso Brasileiro de Ortodontia; 1990; São Paulo. São Paulo: Sociedade Paulista de Ortodontia; 1990.p.25.

Chen YZ, Ma QY, Zeng LH. Rubinstein-Taybi syndrome--a report of three cases. Yan Ke Xue Bao 1989; 5(3-4): 92-5.

Cotsinilos P, Taylor JC, Matalon R. Dominant inheritance of a syndrome similar to Rubinstein-Taybi. Am J Med Genet 1987, 26(1): 85-93.

Cruz AO, Mason DM, Eswara MS, Lueder GT, Duane retraction syndrome associated with Rubinstein-Taybi syndrome. Ophthalmic Genet 1995;16(4):171-5.

Diez Lobo AI, Gilsanz FJ. Anesthetic implications of Rubinstein-Taybi syndrome. Rev Esp Anestesiol Reanim 1987;34(1):72.

¹ De acordo com Estilo Vancouver. Abreviatura de periódicos segundo base de dados MEDLINE.

Dumbrava D, Brejbeanu R, Popescu L, Chintan T, Dasealu A. The Rubinstein-Taybi syndrome. *Pediatrie (Bucur)* 1990;39(2):177-80.

Evans G, Brunell L, Campbel R, Gattameneni HR, Birch J. Congenital anomalies and genetic syndromes in 173 cases of medulloblastoma. *Med Pediatr Oncol* 1993;21(6):433-4.

Fujisawa K, Kinoshita K, Tawara A, Inomata H. A case of Rubinstein-Taybi syndrome suspected with goniodysgenetic glaucoma. *Nippon Ganka Gakkai Zasshi* 1990;94(7):693-700.

Garcia FP, Hsu LY, Fox H, Gribetz D. Trissomy 13 and Rubinstein-Taybi syndrome. *J Méd Gen* 1975;12(1):104-5.

Gardner DG, Girgis SS. Talon cusps: a dental anomaly in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1979;47(6):519-21.

Ghanen O, Dawood S. Monozygotic twins concordant for Rubinstein-Taybi syndrome. *Clin Genet* 1990;37(6):429-4.

Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A. Callosal agenesis, iris coloboma, and megacolon in a Brazilian boy with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1992;43(6):929-31.

Harth W, Linse R. Dermatological stigmata in Rubinstein-Taybi syndrome *Hautarzt* 2001; 52(10 pt2) :977-9.

Hennekam RC, Van Doorne JM. Oral aspects of Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet Suppl* 1990;6:42-7.

Hennekam RC, Van Den Boogaard MJ, Van Doorne JM. A cephalometric study in Rubinstein-Taybi syndrome. *J Craniofac Genet Dev Biol* 1991;11(1):33-40.

Hennekam RC, Van Den Boogaard MJ, Sibbles BJ, Van Spijker HG. Rubinstein-Taybi syndrome in The Netherlands. *Am J Med Genet Suppl* 1990;6:17-29.

Hennekam RC, Lommen EJ, Strengers JL, Van Spijker HG, Jansen-Kokx TM. Rubinstein-Taybi syndrome in a mother and son. *Eur J Pediatr* 1989;148(5):439-1.

Ihara K, Kuromaru R, Takemoto M, Hara T. Rubinstein-Taybi syndrome: a girl with a history of neuroblastoma and premature thelarche. *Am J Med Genet* 1999;23(5):356-66.

Ikuno S, Shinoda K, Koizumi T, Fujii A, Ito Y, Sobue E, Tamura Y, Kondo T. Dental findings on the Rubinstein-Taybi syndrome; a case report. *Shoni Shikagaku Zasshi* 1987;25(1):148-55.

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.

Kanjilal D, Basir MA, Verma RA, Rajegowda K, Lala R, Nagaraj A. New dysmorphic features in Rubinstein-Taybi syndrome. *J Med Genet* 1992;29(9):669-70.

Kimura H, Ito Y, Koda Y, Hase Y. Rubinstein-Taybi Syndrome with thymic hypoplasia. *Am J Med Genet* 1993;43(3):293-6.

Labenne M, Noir A, Amsallen D, Bertrand AM, Menget A, Burguet A. Rubinstein-Taybi syndrome in 4 cases. *Pediatric* 1990;45(7-8):471-5.

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

Lombroso, P. Learning and memory. *Rev. Bras. Psiquiatr.* [periódico online] 2004; 26(3). Disponível em: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-44462004000300011&lng=en&nrm=iso [2005 Fev. 22]

Lannering B, Marky I, Nordborg C. Brain tumors in childhood and adolescence in west Sweden 1970-1984. *Epidemiology and survival. Cancer* 1990;66(1):604-9.

Levitas AS, Reid CS. Rubinstein-Taybi syndrome and psychiatric disorders. *J Intellect Disabil Res* 1998;42(4):284-92.

Lowry RB. Overlap between Rubinstein-Taybi and Saethre-Chotzen syndromes: a case report. *Am J Med Genet Suppl* 1990; 6:73-6.

Magalhães MHCG, Ortega KL. Síndrome de Rubinstein-Taybi: Relato de caso clínico. *RPG* 1997;4(1):39-42.

Marcus-Harel T, Siverstonel BZ, Seelenfreund M, Berson D. Retinal detachment with high myopia in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Metab Pediatr Syst Ophthalmol* 1991;14(3-4):53-6.

Marion RW, Garcia DM, Karasik J. B. Apparent dominant transmission of the Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1993;46(3):284-7.

Mazzone D, Milana A, Pratico G, Reitano G. Rubinstein-Taybi syndrome associated with Dandy-Walker cyst. Case report in a newborn. *J Perinat Med* 1989;17(5):381-4.

Melekos M, Barbalias G, Asbach HW. Rubinstein-Taybi syndrome. *Urology* 1987;30(3):238-9.

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

Moran R, Calthorpe D, MCGoldrick F, Forgy E, Dowlyng F. Congenital dislocation of the patella in Rubinstein Taybi syndrome. *Ir Med J* 1993;86(1):34-5.

Nelson ME, Tabot JF. Keratoglobus in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Br J Ophthalmol* 1989;73(5):385-7.

Neuhold A, Schwaighofer B, Fruhwald F, Fezoulidis I, Wicke L, Winker E. Taybi-Rubinstein syndrome: the value of the x-ray picture. *ROFO Fortschr Geb Rontgenstr Nuklearmed* 1989;150(1):49-51.

Oike Y, Hata A, Mamiya T, Kaname T, Noda Y, Suzukil M, Yasue H, Nabeshima T, Aaraki K, Yamamura K. Truncated CBP protein leads to classical Rubinstein-Taybi syndrome phenotypes in mice: implications for a dominant-negative mechanism. *Hum Mol Genet* 1989;8(3):387-96.

Olson DP, Koenig RJ. Thyroid function in Rubinstein-Taybi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(10):3264-6.

Papagrigorakis MJ, Daliouris CP, Spyropoulos ND. Three cases of Rubinstein-Taybi syndrome. *Odontostomatol Proodos* 1989;43(5):451-8.

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

Petrij F, Dauwerse HG, Boulgh RI, Giles RH, Van Der Smagt JJ.; Wallerstein R, et al. Diagnostic analysis of the Rubinstein-Taybi syndrome: five cosmids should be used for microdeletion detection and low number of protein truncating mutations. *J Med Gene.* 2000;37(3):168-76.

Roelfsema JH, White SJ, Ariurek Y, Bartholdi D, Niedrist D, Papadia F, et al. Genetic Heterogeneity in Rubinstein-Taybi Syndrome: Mutations in Both CBP and EP300 Genes Cause Disease. *Am J Hum Genet* 2005 Feb 10; 76(4):17-23

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

Rubinstein JH, Taybi H. Broad thumbs and toes and facial abnormalities. A possible mental retardation syndrome. *Am J Dis Child* 1963;105:580-608.

Schepis C, Greco D, Siragusa M, Batolo D, Romano C. Rubinstein-Taybi syndrome with epidermal nevus: a case report. *Pediatr Dermatol* 2001;18(1):34-7.

Simões WA. *Ortopedia funcional dos maxilares*. 3^o ed. São Paulo: Artes Médicas; 2003.

Siraganian PA, Rubinstein JH, Miller W. Keloids and neoplasms in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1989;17(6):485-91.

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

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

Stevens CA, Bhakta MG, 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 Suppl* 1990;6:30-7.

Stevens CA, Hennekam RC, Blackburn BL. Growth in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet Suppl* 1990;6:51-5.

Vellini FF. Ortodontia: diagnóstico e planejamento clínico. 5^o ed. São Paulo: Artes Médicas; 2002.

Villela A, Bialostocky D, Lori E, Meyerson H, Hostoffer RW. Rubinstein-Taybi syndrome with humoral and cellular defects: a case report. *Arch Dis Child* 2000;83(4):360-1.

Wiley S, Swayne S, Rubinstein JH, Lanphear NE, Stevens CA. Rubinstein-Taybi syndrome medical guidelines *Am J Med Genet A* 2003;119(2):101-10.

Wyatt D. Transient hypoglycemia with hyperinsulinemia in a newborn infant with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1990;37(1):103-5.

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.

Protocolo 153/01

O Grupo de Trabalho indicado pelo Comitê de Ética em Pesquisa **APROVOU** o protocolo de pesquisa “***Estudo das manifestações crânio faciais de pacientes portadores da síndrome de Rubinstein-Taybi***”, de responsabilidade do pesquisador **Marcelo Ricardo Tiso Zamunaro**, sob a orientação da Professora Doutora **Marina Helena Cury Gallottini de Magalhães**.

Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados a este Comitê relatórios referentes ao andamento da pesquisa em 09 de abril de 2003 e em 09 de outubro de 2003. Ao término da pesquisa, cópia do trabalho deve ser encaminhada a este CEP.

São Paulo, 09 de outubro de 2002

Coordenador(a) do CEP-FOUSP

ANEXO B – Termo de consentimento livre e esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO PARA PARTICIPAÇÃO COMO SUJEITO DA PESQUISA DENOMINADA "ANÁLISE DAS CARACTERÍSTICAS BUCAIS E CRÂNIO-FACIAIS DE PORTADORES DA SÍNDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI".

Eu, CD. Marcelo Ricardo Tiso Zamunaro, CRO 59.397, mestrando e estagiário voluntário do CAPE estou realizando uma pesquisa intitulada "Análise das características bucais e crânio-faciais de portadores da síndrome de Rubinstein-Taybi".

Atendemos muitos pacientes portadores da síndrome de Rubinstein-Taybi, mas os dados na literatura sobre as características crânio-faciais e bucais destes pacientes são escassos e, por este motivo, estamos realizando este estudo.

Para estudarmos essas características crânio-faciais faremos algumas perguntas que serão anotadas em um questionário, também realizaremos um exame clínico (olhar a cavidade bucal e os dentes), um exame estético (ver se o rosto está harmônico), um exame funcional (por exemplo, se a criança consegue ficar com a boca fechada enquanto respira), modelos de gesso e pediremos uma radiografia panorâmica e uma telerradiografia com traçado cefalométrico (uma radiografia de lado do rosto, com um traçado para verificarmos as direções de crescimento).

Este estudo, bem como toda a metodologia nele empregada (radiografias, modelos, desenhos, históricos de antecedentes familiares, exames clínicos e quaisquer outras informações concernentes ao planejamento, diagnóstico e tratamento) tem seu sigilo assegurado.

Esta pesquisa não possui nenhum custo para o paciente e o profissional responsável prestará assistência ao paciente em caso de dano decorrente da pesquisa, sendo o meu consultório situado na Rua Major Quedinho, 111 conj 605 com o telefone 3255 25 17 para contato, além do atendimento no próprio CAPE.

Todos os dados constituem propriedade exclusiva desta pesquisa a qual dou plenos direitos de uso para fins de ensino e de divulgação em jornais científicos do país e do estrangeiro, sendo sempre preservada a identidade do paciente.

Estou ciente que posso me recusar a participar e /ou me retirar em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma ou prejuízo a minha pessoa ou ao meu tratamento.

Concordo plenamente em ser incluído neste grupo de pesquisa.

São Paulo, ___ de _____ de 200_.

Nome do paciente

Nome do responsável legal pelo paciente e assinatura

Marcelo Ricardo Tiso Zamunaro CROSP: 59397

Ficha clínica

Nome.....sexo.....
Data de nascimento-...../...../.....

CARACTERÍSTICAS RELACIONADAS À SÍNDROME

- 1-refluxo gastro-esofágico sim() não()
2-polegares alterados sim() não()
3-déficit mental sim() não()
4-frouxidão ligamentar sim() não()
5-problemas oftálmicos sim() não()
qual:.....
6-problemas cardiológicos sim() não()
qual:.....

CARACTERÍSTICAS BUCAIS E CRÂNIO-FACIAIS

.DENTIÇÃO- ◊decídua ◊mista ◊permanente
ANÁLISE MUSCULAR :.....

ANÁLISE DA OCLUSÃO

- 1-sobressaliência: sim() não()mm
2-sobremordida: sim() não()mm
3-mordida cruzada: anterior() posterior() bilateral()
dentes:.....
4-mordida de topo: sim() não()
5-mordida aberta: anterior() posterior() extensão.....
6-apinhamento: sim() não() região:.....
7-dialemas: sim() não() região.....
8-linha média superior: normal() desviada() lado.....
9-linha média inferior: normal() desviada() lado.....
10-dentes: ausentes.....
lesados.....
supranumerários.....
anodontias.....
com variação anatômica.....
com reabsorção radicular.....

EXAME FUNCIONAL

- 1-respiração: nasal() bucal() mista()

2-interposição: labial ()
lingual funcional()
lingual repouso ()

3-hipertonia mental: sim() não()

4-hábitos

deletérios.....
.....
.....
.....

EXAME ESTÉTICO

1-equilíbrio facial: sim() não()

obs:.....

2-relação maxila crânio: normal() protruída() retruída()

3-relação mandíbula crânio: normal() protruída() retruída()

4-espço interlabial: normal() aumentado() diminuído()

5-sorriso gengival: sim() não()

6_sulco lábio-mental: normal() protruído() retruído()

7-linha mento-pescoço: normal() aumentado() diminuído()

8-sulco naso-labial: profundo() raso()

9-ângulo naso-labial: aumentado() diminuído()

