

Genes, Crianças e Pediatras

J Pinto-Basto¹, G Soares¹, S Lira², M Azevedo³, M Martins¹, M Reis Lima¹

Criança do sexo feminino com 2 anos e 2 meses, enviada à consulta de Genética Médica por ADPM, baixa estatura, microcefalia e dismorfias. Trata-se da primeira filha de um casal jovem, saudável e não consanguíneo. Sem história familiar de atraso mental, anomalias físicas ou patologia genética conhecida.

Gravidez vigiada e sem intercorrências. Parto eutócico às 40 semanas de gestação. Antropometria ao nascimento: peso – 2700g (P 10), comprimento – 48cm (P 10) e perímetro cefálico – 31cm (P 3). Apgar 9 / 10.

Evolução estatura-ponderal: peso no P 10, estatura no P <5 e perímetro cefálico no P <5.

Atraso global moderado a grave do desenvolvimento psicomotor. Alterações do comportamento: irritabilidade e auto-agressividade.

No exame dismorfológico foi observado: microcefalia, fossetas pré-auriculares, fronte baixa e hirsuta com estreitamento bitemporal, hipertelorismo, fendas palpebrais inclinadas para fora e para baixo, nariz ligeiramente adunco com columela proeminente, pescoço curto com implantação posterior do cabelo baixa, prega palmar única e polegares e halluces largos com angulação dos polegares (Fig.2).

Foi identificada surdez de transmissão por otites serosas de repetição.

O cariótipo, estudo metabólico, ecocardiograma, ecografia reno-vesical e EEG não mostraram alterações. A RMN cerebral mostrou imagens sugestivas de atraso de mielinização e suspeita de defeito da migração neuroral, a confirmar/excluir em fase posterior da maturação cerebral.

Em resumo: criança do sexo feminino com 2 anos e 2 meses, com ADPM, baixa estatura, microcefalia de origem pré-natal, surdez de transmissão, dismorfias faciais e polegares e halluces largos com angulação dos polegares.

Qual é o seu diagnóstico?



Figura 1



Figura 2

¹ Instituto de Genética Médica Jacinto Magalhães, Porto

² Serviço de Pediatria, Hospital Padre Américo

³ Serviço de Pediatria, Hospital de São Sebastião

O diagnóstico desta doente é: Síndrome de Rubinstein-Taybi (OMIM 180849).

A sua prevalência ao nascimento está estimada em aproximadamente 1/100.000.

Trata-se de um síndrome caracterizado por um fâcies peculiar, polegares e halluces largos e muitas vezes angulados, baixa estatura e atraso do desenvolvimento psicomotor moderado a grave. As alterações craniofaciais consistem em microcefalia, fendas palpebrais inclinadas para fora e para baixo, nariz convexo com a columella a prolongar-se abaixo das asas do nariz e palato alto e arqueado. Nos incisivos maxilares da dentição definitiva estão muitas vezes presentes *talon cusps*.

Geralmente o crescimento pré-natal é normal, mas nos primeiros meses de vida assiste-se a uma má evolução estatura-ponderal. Na adolescência e idade adulta, estes doentes apresentam frequentemente baixa estatura e obesidade.

O atraso mental é uma característica deste síndrome, sendo que o QI médio varia entre 35 e 50. No entanto, a variabilidade é grande podendo variar entre 25 e 79. O QI de realização é habitualmente superior ao verbal.

Estes doentes podem apresentar também alterações oftalmológicas (coloboma, ptose, defeitos refractivos), cardiológicas (cardiopatia congénita num terço dos doentes), nefro-urológicas (estruturais; criptorquidia presente em praticamente todos os rapazes).

O síndrome de Rubinstein-Taybi é muitas vezes reconhecido ao nascimento ou na infância, pela conjugação das dismorfias faciais com as anomalias dos dedos. O seu diagnóstico é essencialmente clínico.

O diagnóstico diferencial é essencialmente feito com outros síndromes com baixa estatura e dismorfias faciais que possam parecer semelhantes (ex: S. Cornelia de Lange e S. Floating-Harbor) e com síndromes com polegares e halluces largos (S. Pfeiffer, S. Apert, S. Saethre-Chotzen e S. Greig).

As principais complicações precoces deste síndrome consistem em di-

ficuldades respiratórias e de alimentação, má evolução ponderal, infecções recorrentes e obstipação grave.

Na observação inicial destes doentes é fundamental a avaliação cuidada do desenvolvimento e crescimento, bem como o rastreio de alterações cardiológicas, oftalmológicas ou de surdez. É também importante a pesquisa de anomalias renais por ecografia, a avaliação estomatológica e a avaliação da presença de refluxo gastro-esofágico e obstipação. O doente e família deverão ser referenciados a uma consulta de Genética Médica para confirmação diagnóstica e aconselhamento genético.

O síndrome de Rubinstein-Taybi tem um modo de hereditariedade autossómico dominante. Na maioria dos casos, os progenitores de um doente não são afectados. Neste caso, o risco de recorrência na descendência desse casal é de aproximadamente 0,1%.

Por vezes são observadas alterações cromossómicas em doentes com este síndrome, pelo que o cariótipo deve ser sempre realizado perante uma suspeita desta patologia. No entanto, as anomalias encontradas não são constantes.

Em termos moleculares este síndrome apresenta heterogeneidade genética, já que estão descritas mutações causais em dois genes: CREBBP e EP300. O gene CREBBP, localizado em 16p13.3, codifica para a CREB-binding protein, uma proteína com 2.442 aminoácidos envolvida na regulação de múltiplos genes. O mecanismo mais provável para a causa de síndrome de Rubinstein-Taybi por mutação neste gene é haploinsuficiência. São identificadas microdeleções em aproximadamente 10% dos doentes. Esta pesquisa de microdeleções, bem como o rastreio de mutações (sem taxa de detecção ainda conhecida) estão disponíveis em contexto clínico. Em contexto de investigação é possível a realização da sequenciação deste gene.

O gene EP300, localizado em 22q13, codifica para a proteína p300 (com 2.144 aminoácidos), que tem

um grau elevado de homologia com a CREBBP. Funciona como cofactor na transcrição de diversas proteínas nucleares e como supressor tumoral. A pesquisa de mutações neste gene está disponível apenas em contexto de investigação.

Nascer e Crescer 2006; 15(1): 45-48

BIBLIOGRAFIA

1. Bartsch O, Locher K, Meinecke P, Kress W, Seemanova E, Wagner A, Ostermann K, Rodel G Molecular studies in 10 cases of Rubinstein-Taybi syndrome, including a mild variant showing a missense mutation in codon 1175 of CREBBP. *J Med Genet*, 2002; 39:496-501
2. Bartsch O, Schmidt S, Richter M, Morlot S, Seemanova 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; 117:485-93
3. Roelfsema JH, White SJ, Ariyurek Y, Bartholdi D, Niedrist D, Papadia F, Bacino CA, den Dunnen JT, van Ommen GJ, Breuning MH, Hennekam RC, Peters DJ Genetic heterogeneity in Rubinstein-Taybi syndrome: mutations in both the CBP and EP300 genes cause disease. *Am J Hum Genet*, 2005; 76:572-80
4. Wiley S, Swayne S, Rubinstein JH, Lanphear NE, Stevens CA Rubinstein-Taybi syndrome medical guidelines. *Am J Med Genet*, 2003; 119A:101-10
5. Stevens CA, Rubinstein-Taybi Syndrome. In: GeneReviews at GeneTests: Medical Genetics Information Resource (database online). Copyright, University of Washington, Seattle, 2005; 1997-2006. Available at <http://www.genetests.org>