



Data de Submissão: 30/05/2025

Data de Aprovação: 27/01/2026

RELATO DE CASO

Cirurgia de Kasai em paciente com síndrome de Rubinstein-Taybi: relato de um caso

Kasai surgery in a patient with Rubinstein-Taybi syndrome: a case report

Ana Luisa Zambelli Mesquita de Oliveira¹, Melina Silva Bellodi², Maria Angela Bellomo Brandão², Adriana Maria Alves de Tommaso², Gabriel Hessel², Roberta Vacari de Alcântara²

Palavras-chave:

Síndrome de Rubinstein-Taybi, Atresia biliar, Anormalidades do sistema digestório, Deformidades congênitas dos membros, Continuidade da assistência ao paciente.

Resumo

A síndrome de Rubinstein-Taybi é uma doença genética rara, descrita inicialmente em 1963. Suas características mais marcantes incluem dismorfismos faciais, esqueléticos, anormalidades neurológico-comportamentais e dermatológicas, além de predisposição a neoplasias, podendo ainda acometer diversos outros órgãos e sistemas. Neste relato, apresentamos o primeiro caso de um paciente com síndrome de Rubinstein-Taybi submetido à portoenterostomia de Kasai por atresia de vias biliares. A associação de ambas as condições clínicas foi descrita anteriormente na literatura apenas uma vez, mas sem menção ao tratamento cirúrgico ou evolução do quadro.

Keywords:

Rubinstein-Taybi Syndrome, Biliary atresia, Digestive system abnormalities, Limb deformities, congenital, Continuity of patient care.

Abstract

Rubinstein-Taybi syndrome is a rare genetic disorder, initially described in 1963. Its most striking characteristics include facial and skeletal dysmorphisms, neurological-behavioral and dermatological abnormalities, as well as a predisposition to neoplasms, and it can also affect various other organs and systems. In this report, we present the first case of a patient with Rubinstein-Taybi syndrome who underwent Kasai portoenterostomy for biliary atresia. The association of both clinical conditions has been previously described in the literature only once, but without mention of surgical treatment or the evolution of the condition.

¹ Faculdade de Medicina - Pontifícia Universidade Católica de Campinas - Campinas – São Paulo - Brasil.

² Faculdade de Ciências Médicas - Hospital de Clínicas Unicamp, Pediatria - Campinas – São Paulo - Brasil.

Endereço para correspondência:

Melina Silva Bellodi

Faculdade de Ciências Médicas. Rua Tessália Vieira de Camargo, 126. Cidade Universitária Zeferino Vaz. CEP 13083-887 – Campinas, SP, Brasil. E-mail: melinabellodi@gmail.com

INTRODUÇÃO

A síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) é uma doença genética rara, descrita pela primeira vez em 1963 por Jack Rubinstein e Hooshang Taybi, ao reconhecerem um padrão de dismorfismos faciais e de mãos em sete pacientes sem parentesco¹. A condição está catalogada no Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM #180849), que fornece uma descrição abrangente de seu espectro clínico e constitui referência padrão para doenças raras. Sua incidência é estimada atualmente em 1:100.000 a 125.000 nascimentos².

Além das características faciais e esqueléticas típicas, a SRT pode cursar com uma variedade de achados sistêmicos, que serão abordados adiante. Neste relato, descrevemos o primeiro caso conhecido de um paciente com diagnóstico confirmado de síndrome polegar-hálux submetido à cirurgia de Kasai em decorrência de atresia de vias biliares.

MÉTODOS

Trata-se de um relato de caso baseado na revisão do prontuário clínico do paciente, incluindo consultas, exames, cirurgia de Kasai e acompanhamento ambulatorial longitudinal com consultas e exames complementares para avaliação do desfecho pós-operatório.

Realizou-se também uma revisão bibliográfica em abril de 2025, narrativa nas bases PubMed e LILACS, utilizando os termos “*Rubinstein-Taybi*”, “*biliary*” e “*biliar*”, nos idiomas inglês e português, sem restrição de data, complementada por busca em referências secundárias. A literatura encontrada inclui apenas um artigo de 1985 com título relacionado ao tema, sem acesso ao texto integral, e um resumo de 1974 descrevendo um neonato com fenótipo compatível com a síndrome e diagnóstico de atresia de vias biliares por necropsia, sem relato de cirurgia ou evolução.

Este relato de caso foi submetido à apreciação e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da instituição (CAAE 81212824.8.0000.5404). A utilização das informações clínicas foi autorizada pelo responsável legal do paciente mediante assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

RESULTADOS

A partir da pesquisa teórica feita a respeito de casos semelhantes na literatura, identificou-se apenas o título de um artigo de 1985 que relatava um caso de agenesia de vesícula biliar e de ducto cístico na síndrome polegar-hálux³; contudo, o resumo e o texto integral não estavam disponíveis *online*. Localizou-se também, fora dessas bases, um resumo publicado em anais de evento de 1974 descrevendo um paciente com fenótipo compatível com SRT associado à atresia de vias biliares⁴, porém sem informações sobre realização da cirurgia de Kasai, evolução ou desfecho.

A Síndrome de Rubinstein-Taybi - Principais aspectos

Inicialmente descrita na década de 1960 a partir de sete casos com alterações em face, primeiros dedos de pés e mãos e atraso cognitivo, a síndrome teve novos e diversos achados somados ao longo da identificação de novos casos. Clinicamente, nenhuma das características é patognomônica da síndrome; no entanto, o conjunto de achados clínicos leva à suspeita diagnóstica. Recente consenso sobre a síndrome foi publicado, com um escore de pontuação de características clínicas, englobando critérios maiores relativos a face, crescimento, desenvolvimento e sistema esquelético, e critérios menores; de acordo com a pontuação, o diagnóstico clínico da síndrome é classificado como definitivo, provável, possível ou improvável⁵.

Observam-se, em face, implantação baixa de cabelos, sobrancelhas espessas e arqueadas, fissuras palpebrais inclinadas para baixo, nariz com a ponta afilada e por vezes abaixo das asas nasais. Tipicamente, o sorriso desses pacientes causa fechamento dos olhos. Pode haver displasia de pavilhão auricular e sua baixa inserção. O palato é arqueado, são comuns micrognatia e anomalias dentárias². Estudo transversal que entrevistou pais de 311 crianças com diagnóstico da síndrome mostrou que 79% apresentaram dificuldades alimentares no período neonatal⁶, em parte atribuídas a dificuldades de sucção ou deglutição.

Quanto às alterações esqueléticas, ocorrem tipicamente um primeiro dedo aumentado e clinodactilia do quinto dedo, em mãos e pés. Pode haver polidactilia, mas é rara². Outras anomalias incluem hipermobilidade articular e frouxidão ligamentar (frequentes)⁷, malformações vertebrais diversas, anomalias da cabeça do fêmur, incluindo doença de Legg-Calvé-Perthes, instabilidade patelofemoral⁸.

Achados dermatológicos variados são descritos⁹, sendo os mais comumente descritos queloides, pilomatricomas, hipertricose, além de anomalias ungueais nos dedos afetados.

No âmbito neurológico-comportamental, observam-se clinicamente atraso na coordenação motora, microcefalia, deficiência intelectual e transtornos de comportamento em graus variados¹⁰, transtorno do espectro autista¹¹; radiologicamente, anormalidades do corpo caloso, do tronco cerebral e vermis cerebelar, da substância branca periventricular e da medula espinhal são descritos¹⁰, entre outros.

É sabido que os pacientes com a síndrome de Rubinstein-Taybi podem apresentar infecções recorrentes, anormalidades da imunidade humoral, doenças autoinflamatórias e autoimunes, além de doenças linfoproliferativas¹². Neoplasias, sobretudo de origem neural e embriológica, não são incomuns². Cardiopatias, problemas auditivos, oculares, renais e hormonais também podem ocorrer.

Entre os problemas no trato gastrointestinal, são descritos doença do refluxo gastroesofágico, constipação intestinal e doença de Hirschsprung. Casos de disgenesia de

vesícula biliar foram identificados por ultrassom antenatal¹³, mas a atresia de via biliar ainda foi descrita apenas uma vez.

Geneticamente, entre 55%-70% dos pacientes que apresentam a síndrome clínica têm testes genéticos positivos² para as alterações conhecidas até o momento. O diagnóstico genético pode ser feito pesquisando microdeleção no cromossomo 16p13.3 e análise molecular para detecção de mutações no gene CBP (CREB-binding protein), que leva à síndrome de Rubinstein-Taybi tipo 1; mutações no gene homólogo EP300, codificado pelo cromossomo 22q13.2, por função semelhante ao CBP, também podem resultar no tipo 2 da síndrome; tais testes são úteis quando se detecta uma anomalia, porém, como exposto acima, resultados negativos não excluem o diagnóstico¹⁴. Quase todas as mutações ocorrem de novo^{14,15} uma vez que os pacientes com a síndrome raramente têm filhos; no caso de terem filhos, a forma de transmissão é autossômica dominante. Há de se ressaltar que, para ambos os genes, podem ocorrer variantes de significado incerto, cujo fenótipo remete limitadamente à síndrome de Rubinstein-Taybi, mas ainda sem confirmação estabelecida de causa-efeito entre tais variantes e fenótipo⁵.

RELATO DE CASO

Paciente do sexo masculino, foi admitido em hospital de referência por diagnóstico de colestase neonatal, tendo sido encaminhado de serviço de saúde externo após biópsia sugestiva de atresia de vias biliares. Foi submetido à portoenterostomia de Kasai aos 58 dias de vida, com diagnóstico confirmado no intraoperatório.

Em relação ao diagnóstico sindrômico, no primeiro ano de vida, ou seja, após a cirurgia de Kasai, paciente iniciou seguimento em serviço externo para avaliação genética sob suspeita clínica de síndrome de Rubinstein-Taybi; devido à criptorquidia bilateral, sinais dismórficos faciais (micrognatia, ponta nasal baixa e afilada), dedos com deformidades discretas (falanges distais levemente achatadas) e atrasos em marcos de desenvolvimento neuropsicomotor. Tal suspeita foi confirmada por estudo molecular genético (identificação, em heterozigose, da variante patogênica c.1824-1G>C p. no íntron 8 - IVS8 - do gene CREBBP). Adicionalmente, ao ecocardiograma foi detectada comunicação interventricular pequena, de 3,5mm, valva aórtica bicúspide com dilatação de aorta ascendente, sem repercussão hemodinâmica. Realizou também ultrassonografia de rins e vias urinárias, que não mostrou anormalidades detectáveis ao método.

Sob o ponto de vista neurocomportamental, o paciente apresenta atraso global do desenvolvimento neuropsicomotor, com diagnóstico de Transtorno do Espectro Autista (TEA), evidenciado por atraso de linguagem verbal e não verbal, dificuldade de interação social, contato visual não sustentado, rigidez comportamental e hipersensibilidade a estímulos táteis.

No pós-operatório da cirurgia de Kasai, recebeu antibioticoterapia endovenosa e 7 dias de nutrição parenteral,

com boa evolução pós-cirúrgica imediata. Paciente manteve seguimento ambulatorial, com uso de ácido ursodesoxicólico e vitaminas lipossolúveis. Apresentou quadro de colangite e abscesso hepático aos 8 meses de vida; novo quadro de colangite com 1 ano e 1 mês de vida, sem novos episódios até o momento deste relato.

Desde a resolução do último quadro de colangite, paciente teve persistência de imagem ultrassonográfica hepática anecoica em segmento IV, de 4x5cm, sugestiva de bilioma, acompanhada de dilatação de vias biliares intra-hepáticas. No interior da imagem focal, houve achado de múltiplas imagens hiperecogênicas arredondadas, sem sombra acústica e móveis, sugerindo cálculos possivelmente de colesterol; porém, ao último exame de controle, o conteúdo foi sugestivo apenas de barro biliar.

A cirurgia de Kasai foi realizada em tempo oportuno neste paciente. Com 4 anos e 6 meses de idade, foi vista uma hipertensão portal com varizes esofágicas, mas função hepática preservada (albumina 3,7g/dL; bilirrubinas totais 0,59mg/dL). Demais exames hepáticos recentes: ALT 28 U/L, AST 40 U/L, fosfatase alcalina 242 U/L e gamaGT 31 U/L. Atualmente, paciente está com 6 anos e 2 meses e continua em acompanhamento clínico e ambulatorial para avaliação e planejamento de possíveis medidas. Não houve mais episódios de colangite.

Se no acompanhamento o paciente vir a necessitar de transplante hepático, seria necessário avaliá-lo de forma global e social. A síndrome em si não apresenta contraindicações absolutas para o transplante e o paciente poderia fazê-lo da mesma forma que outros hepatopatas crônicos, já que não está associada a imunodeficiências graves e não induz prejuízos metabólicos que comprometem o pós-operatório.

DISCUSSÃO

O paciente deste relato apresenta características clínicas típicas da síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT), como sorriso característico, sobrancelhas arqueadas, hipoplasia das falanges distais, alterações cognitivo-comportamentais e cardiopatia congênita, achados amplamente descritos na literatura. Embora a atresia de vias biliares (AVB) não seja uma manifestação clássica da SRT, relatos prévios de disgenesia de vesícula biliar e de AVB em pacientes com essa síndrome reforçam a necessidade de investigação cuidadosa de possíveis anomalias hepatobiliares nesse grupo.

Na literatura, resultados desfavoráveis após a portoenterostomia de Kasai são descritos principalmente em pacientes com a forma sindrômica da atresia de vias biliares, especialmente aquela associada ao poliesplenismo e a malformações do eixo látero-esquerdo. Esses dados não devem ser extrapolados automaticamente para pacientes com síndromes genéticas não diretamente relacionadas à doença biliar, como a síndrome de Rubinstein-Taybi. Ainda assim, a presença de uma condição sindrômica pode representar um

fator adicional de complexidade clínica, seja pela coexistência de malformações associadas, seja por particularidades individuais que possam influenciar a evolução pós-operatória.

Além disso, considerando que alguns indivíduos com SRT podem apresentar maior suscetibilidade a infecções, é plausível que aspectos imunológicos específicos possam interferir na ocorrência e na gravidade das colangites, complicação frequente após a portoenterostomia, devendo esse fator ser considerado no seguimento desses pacientes.

Apesar da evolução com hepatopatia crônica e hipertensão portal, o paciente descrito apresentou drenagem biliar satisfatória após a cirurgia de Kasai. Quanto ao futuro, eventuais indicações de transplante hepático devem ser avaliadas com base no prognóstico hepático, e não na presença da síndrome em si. Aspectos éticos relacionados à tomada de decisão, envolvendo autonomia substituída e capacidade da família de garantir adesão ao tratamento, também devem ser considerados, como ocorre em qualquer condição com comprometimento cognitivo¹⁶.

REFERÊNCIAS

1. Rubinstein JH, Taybi H. Broad thumbs and toes and facial abnormalities: a possible mental retardation syndrome. *Am J Dis Child*. 1963;105(6):588-608. DOI: <https://doi.org/10.1001/archpedi.1963.02080010590010>.
2. Milani D, Manzoni FM, Pezzani L, Ajmone P, Gervasini C, Menni F, et al. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical features, genetic basis, diagnosis, and management. *Ital J Pediatr*. 2015;41:4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13052-015-0117-0>.
3. Gómez RM, Robles CS, Delgado FI, Morales JM, Cantera SM, García PAG, et al. Agenesis of the gallbladder and cystic duct as a malformation associated with Rubinstein-Taybi syndrome. *Rev Esp Enferm Dig*. 1985;68(4):357-62.
4. Barson AJ. Rubinstein-Taybi syndrome. *Arch Dis Child*. 1974;49(6):495. DOI: <https://doi.org/10.1136/adsc.49.6.495>.
5. Lacombe D, Bloch-Zupan A, Bredrup C, Cooper EB, Houge SD, García-Miñaur S, et al. Diagnosis and management in Rubinstein-Taybi syndrome: first international consensus statement. *J Med Genet*. 2024;61(6):503-19. DOI: <https://doi.org/10.1136/jmg-2023-109273>.
6. Levetan C, Van Gils J, Saba A, Rodríguez-Fonseca C, Fieggen K, Tooke L. Rubinstein-Taybi syndrome: presentation in the first month of life. *J Pediatr*. 2022;249:106-10. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2022.06.021>.
7. Bounakis N, Karampalis C, Sharp H, Tsirikos AI. Surgical treatment of scoliosis in Rubinstein-Taybi syndrome type 2: a case report. *J Med Case Rep*. 2015;9:10. DOI: <https://doi.org/10.1186/1752-1947-9-10>.
8. Mehlman CT, Rubinstein JH, Roy DR. Instability of the patellofemoral joint in Rubinstein-Taybi syndrome. *J Pediatr Orthop*. 1998;18(4):508-11. DOI: <https://doi.org/10.1097/01241398-199807000-00012>.
9. Cammarata-Scalisi F, Diociaiuti A, Cárdenas Tadich A, Sandoval X, Oranges T, Filipposchi C, et al. Dermatological findings in Rubinstein-Taybi syndrome. *Ital J Dermatol Venereol*. 2023;158(4):316-20. DOI: <https://doi.org/10.23736/S2784-8671.23.07534-4>.
10. Ajmone PF, Avignone S, Gervasini C, Giacobbe A, Monti F, Costantino A, et al. Rubinstein-Taybi syndrome: new neuroradiological and neuropsychiatric insights from a multidisciplinary approach. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2018;177(4):406-15. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32628>.
11. Awan N, Pearson E, Shelley L, Greenhill C, Tarver J, Waite J. The behavioral phenotype of Rubinstein-Taybi syndrome: a scoping review of the literature. *Am J Med Genet A*. 2022;188(9):2536-54. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62847>.
12. Saettini F, Herriot R, Prada E, Nizon M, Zama D, Marzollo A, et al. Prevalence of immunological defects in a cohort of 97 Rubinstein-Taybi syndrome patients. *J Clin Immunol*. 2020;40(6):851-60. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10875-020-00788-5>.
13. Van Gils J, Naudion S, Toutain J, Lancelot G, Attié-Bitach T, Blesson S, et al. Fetal phenotype of Rubinstein-Taybi syndrome caused by CREBBP mutations. *Clin Genet*. 2019;95(3):420-6. DOI: <https://doi.org/10.1111/cge.13486>.
14. Hennekam RC. Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2006;14(9):981-5. DOI: <https://doi.org/10.1038/sj.ejhg.5201594>.
15. Roelfsema JH, White SJ, Ariyürek Y, Bartholdi D, Niedrist D, Papadia F, et al. Genetic heterogeneity in Rubinstein-Taybi syndrome: mutations in both the CBP and EP300 genes cause disease. *Am J Hum Genet*. 2005;76(4):572-80. DOI: <https://doi.org/10.1086/429130>.
16. Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM). Rubinstein-Taybi syndrome 1; OMIM #180849. Baltimore: Johns Hopkins University; 2025. Disponível em: <https://omim.org/entry/180849>