SEQUÊNCIA DE ROBIN ASSOCIADA À MICROGNATIA ACENTUADA E DEFEITO DE OSSIFICAÇÃO DE COSTELAS: SÍNDROME CEREBROCOSTOMANDIBULAR SEM DÉFICIT INTELECTUAL.

Priscila Padilha Moura[1,2***], Adriano Porto Peixoto[3], Daniela Gamba Garib[1,3], Antonio Richieri-Costa[1,2], Roseli Maria Zechi-Ceide[1,2].

1. Programa de Pós-Graduação, Clínica, Hospital de Reabiltação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo (HRAC-USP), Bauru, Brasil.
2 . Departamento de Genética Clínica, Hospital de Reabiltação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo (HRAC-USP), Bauru, Brasil.
3. Departamento de Ortodontia, Hospital de Reabiltação de Anomalias Craniofaciais, Universidade de São Paulo (HRAC-USP), Bauru, Brasil.

INTRODUÇÃO: A síndrome cerebrocostomandibular (SCCM; OMIM 117650) é uma condição genética rara, caracterizada principalmente por micrognatia acentuada/sequência de Robin (micrognatia, glossoptose com ou sem fissura de palato), defeitos de ossificação de costelas e deficiência intelectual. Heterogeneidade genética tem sido considerada com base na ocorrência de casos com padrão de herança autossômica dominante ou de autossômica recessiva. Recentemente, a análise do exoma de indivíduos com SCCM permitiu identificar mutação heterozigota no gene SNRPB como a causa de alguns casos SCCM com herança autossômica dominante. **OBJETIVOS:** descrever sinais clínicos e radiológicos de um caso com síndrome cerebrocostomandibular. **DESCRIÇÃO DE CASO:** sexo masculino, nascido em 1998, filho de pais não consanguíneos. Idades materna e paterna na época da concepção eram 32 e 35 anos, respectivamente. Gestação sem intercorrência; parto normal, a termo, com peso de 3230 g (P=50) e comprimento de 47 cm (P=3). Avaliação genético-clínica aos 2 meses e 20 dias mostrou olhos grandes, narina antevertida, fissura de palato, micrognatia, glossoptose, déficit pondero-estatural. Levantamento da história familial mostrou micrognatia na mãe do paciente. Reavaliação genético-clínica aos 5 anos mostrou micrognatia acentuada, hipoplasia de arco zigomático, fendas palpebrais inclinadas para baixo, ponte nasal alta, ponta larga, hipoplasia de face média, filtro longo, boca pequena, orelhas grandes com implantação baixa, pescoço longo, braços longos e desenvolvimento neuropsicomotor e cognitivo normal. Aos 14 anos o raio-X de tórax mostrou defeito de ossificação de costelas e agenesia de um par de costelas. Reconstrução em 3D do exame de tomografia computadorizada de Cone Beam mostrou assimetria órbitas, hipoplasia grave de osso zigomático, arco zigomático hipoplásico e inclinado para baixo, maxila hipoplásica, mandíbula pequena, assimétrica e rodada no sentido horário, processo condilar hipoplásico, processo coronóide anômalo bilateral, meato acústico atópico. **CONCLUSÕES:** O paciente apresentou sinais clínicos sobrepostos à síndrome cerebrocostomandibular e a síndrome disostose mandibulofacial (DMF), microcefalia e anomalias de tórax. O padrão radiográfico de alterações na maxila e mandíbula observados no presente caso mostrou-se distinto daqueles observados em indivíduos com DMF, principalmente pela ausência de fissura no arco zigomático, excluindo esse diagnóstico. Por outro lado, a ausência de déficit intelectual no paciente falava contra o diagnóstico CCMS. No entanto, dados recentes da literatura mostram que alguns dos indivíduos com SCCM e mutação no gene SNRPB

apresentaram sequência de Robin associada a defeitos de ossificação de costela, mas sem déficit intelectual. Com base nesses dados o diagnóstico de SCCM foi considerado para o presente caso. Análise de mutação no gene SNRPB faz-se necessária para confirmação do diagnóstico clínico e, devido à possibilidade de expressão mínima do gene alterado, a mãe do paciente também deverá ser submetida ao teste genético.

Suporte financeiro: FAPESP

ROBIN SEQUENCE ASSOCIATE WITH SEVERE MICROGNATHIA AND DEFECTS RIBS OSSIFICATION: CEREBROCOSTOMANDIBULAR SYNDROME WITHOUT INTELLECTUAL DEFICIT.

Priscila Padilha Moura[1,2***], Adriano Porto Peixoto[3], Daniela Gamba Garib[1,3], Antonio Richieri-Costa[1,2], Roseli Maria Zechi-Ceide[1,2].

1. Post Graduation Program, Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, University of São Paulo (HRAC-USP), Bauru, Brazil
2. Clinical Genetic Department, Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, University of São Paulo (HRAC-USP), Bauru, Brazil.
3 Department of Orthodontics, Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, University of São Paulo (HRAC/USP), Bauru, São Paulo, Brazil

INTRODUCTION: *The cerebrocostomandibular syndrome (CCMS; OMIM 117650) is a rare genetic condition, mainly characterized by marked micrognathia/Robin sequence (micrognathia, glossoptosis with or without cleft palate), ossification defects of ribs and intellectual disability. Genetic heterogeneity has been considered based on the occurrence of cases with autosomal dominant inheritance or autosomal recessive. Recently, the analysis of exome of individuals with CCMS identified heterozygous mutation in SNRPB gene as the cause of some CCMS cases with autosomal dominant inheritance.* **OBJECTIVES:** *To describe clinical and radiological findings of one case with cerebrocostomandibular syndrome. Case description: male, was born in 1998, normal delivery at term, after uneventful pregnancy to a 32 years old woman and her 35 years old nonconsanguineous husband. Birth weight and lenght were 3230 g (50th centile) and 47.0 (3rd centile), respectively. Clinical evaluation at age 80 days showed big eyes, anteverted nares, cleft palate, micrognathia, glossoptosis, weight and growth delay. Survey of family history showed micrognatia in the patient's mother. Re-examination of the propositus at age 5 years showed marked micrognathia, zygomatic arch hypoplasia, downslanted palpebral fissures, high nasal bridge, broad nasal tip, midface hypoplasia, long philtrum, small mouth, large and low-set ears, long neck, long arms. Neuro psychomotor development and cognition were normal. In the last examination at age 14 years, the X-ray of the chest revealed defect of ossification of ribs and agenesis of a pair of ribs. 3D reconstruction of CT scan of Cone Beam showed:*

orbital asymmetry, severe hypoplasia of the zygomatic bone, and arch, and maxilla, small and asymmetric mandible clockwise rotated, hypoplastic condylar process, abnormal coronoid process bilaterally, atopic ear canal. **CONCLUSIONS:** *Evaluation of the clinical findings showed overlapping on two main conditions: the cerebrocostomandibular syndrome and the mandibulofacial dysostosis (MFD), microcephaly and chest abnormalities. The radiographic pattern in the maxilla and mandible observed in this case are remarkably different from those observed in subjects with MFD, where zygomatic arch fissure is mandatory. Moreover, absence of intellectual disability in the proband is a strong argument against the CCMS. However, recent data in the literature show that some of the individuals with CCMS presenting with mutations in the SNRPB gene, showed manifestations that included Robin sequence, rib ossification defects, without intellectual disabililly. Based on these data the diagnosis of CCMS was considered in the present case. Mutation analysis in SNRPB gene is needed to confirm the clinical diagnosis, because of the possibility of minimal expression of the altered gene; the patient's mother must also undergo genetic testing.*

Financial Support: FAPESP