

# Informatie Rubinstein-Taybi syndroom (RTS)

*Informatie en advies voor (huis-)arts en tandarts*



*Opgesteld in het kader van de AVG opleiding*

*Door: Roos Bots, Annemieke Eisses en Sandra Goren, AVG i.o.*

## **Inleiding**

Het Rubinstein Taybi Syndroom (RTS) wordt gekenmerkt door een (matig tot ernstige) verstandelijke beperking, faciale dysmorphieën, brede duimen en grote tenen. In 1963 beschreven Rubinstein en Taybi 7 kinderen met vergelijkbare afwijkingen.<sup>1</sup>

## *Oorzaak en voorkomen*

De geboorteprevalentie wordt geschat op 1:100.000-125.000. Voor Nederland betekent dit gemiddeld 2 geboorten per jaar. Momenteel kan in circa 70% van de gevallen de klinische diagnose worden bevestigd via cytogenetisch en moleculair onderzoek.<sup>2,3</sup> Bij genetisch onderzoek blijkt er in 50-70% van de (fenotypische) RTS-patiënten sprake van een verandering op chromosoom 16 (16p13.3). Hier ligt het CREBBP-gen (ook wel CBP-gen genoemd). Vrijwel altijd is dit een de novo dominante mutatie. Bij ongeveer 3-9% is er sprake van een mutatie in het EP300-gen (locatie 22q13.13).<sup>3,4</sup> Het fenotype is niet afhankelijk van de gevonden genmutatie.

Op basis van mozaïcisme kan er ook sprake zijn van familiair voorkomen van RTS.<sup>5,6</sup>

## **Klinische kenmerken**

### *Groei en ontwikkeling*

In 2014 zijn er groeicurven voor mensen met RTS opgesteld.<sup>7</sup> Bij de geboorte zitten lengte, gewicht en hoofdomtrek bij het merendeel van kinderen met RTS tussen het 25<sup>e</sup> en 50<sup>e</sup> percentiel. Gedurende de eerste maanden buigt de groeicurve af. De lengte en het gewicht komen onder het 5<sup>e</sup> percentiel en de hoofdomtrek onder het 2<sup>e</sup> percentiel. Mannen hebben een uiteindelijke gemiddelde lengte van 153cm en vrouwen worden gemiddeld 147cm. Bij jongens ontstaat er vaak overgewicht op de kinderleeftijd, bij meisjes ontstaat het overgewicht in de puberteit.<sup>2,3</sup>

Mensen met RTS hebben meestal een matige tot ernstige verstandelijke beperking. Het performale IQ ligt meestal hoger dan het verbale IQ. De spraakontwikkeling verloopt vertraagd. Het 'spraakmechanisme' is meestal normaal. De stem is hoog. Het spreektempo is vaak snel en met

een staccato ritme. De communicatieve- en sociale vaardigheden zijn meestal opvallend goed.<sup>2,8</sup> Ook de psychomotore ontwikkeling verloopt vertraagd bij kinderen met RTS.<sup>8</sup>

#### *Uiterlijke kenmerken en dysmorfieën*

- Gelaat: prominent voorhoofd, gebogen wenkbrauwen, lange wimpers, ptosis, downslanting van de ogen, brede neusbrug, beaked nose (haakneus), neusseptum lager dan neusvleugels, hoog gebogen palatum, naar buiten gedraaide onderlip, milde micrognathie, kleine afwijkingen aan vorm, positie of rotatie van de oren.
- Gezichtsuitdrukking: grimassen/ongewone lach met bijna compleet sluiten van de ogen.
- Handen en voeten: brede duimen en 1e tenen (kan partiële duplicatie van 1<sup>e</sup> straal zijn), die bij 1/3 in valgus of varus staan, polydactylie van de voeten, syndactylie van de 2<sup>e</sup> en 3<sup>e</sup> teen of 3<sup>e</sup> en 4<sup>e</sup> vinger, clinodactylie van pinken, fetal pads en brede eindphalangen van vingers.
- Huid: overbeharing, naevus flammeus voorhoofd, keloïdvorming.
- Overig: cryptorchidisme, kleine lengte, microcephalie.<sup>2</sup>

#### *Gedragsfenotypen*

De meeste kinderen met RTS worden omschreven als makkelijk, liefhebbend en vrolijk. Echter 25% van de ouders beschrijft gedragsproblemen zoals een korte concentratieboog, koppigheid, geen doorzettingsvermogen, veel aandacht vragen, plotselinge stemmingswisselingen, claimend gedrag of juist teruggetrokken gedrag. Daarnaast worden motorische stereotypieën en slechte coördinatie genoemd.<sup>9</sup>

Soms wordt het gedrag lastiger als het kind ouder wordt en ontwikkelt hij/zij een obsessief-compulsieve stoornis. Bij jongvolwassen treden regelmatig stemmingsstoornissen en driftbuien op. Er is sprake van een grote slaapbehoefte.<sup>2</sup> Sommige mensen met RTS ontwikkelen autistiform gedrag'.<sup>10</sup>

## Gezondheidsproblemen

|                           | 0 – 2 jaar  | 2 -12 jaar  | 12 jaar en ouder  |
|---------------------------|---|---|---|
| <b>Algemeen</b>           | Pas op bij narcose/intubatie i.v.m. de larynxwand die gemakkelijk samenvalt <sup>11</sup>   | Pas op bij narcose/intubatie i.v.m. de larynxwand die gemakkelijk samenvalt <sup>11</sup>   | Pas op bij narcose/intubatie i.v.m. de larynxwand die gemakkelijk samenvalt <sup>11</sup>                                 |
| <b>Cardiovasculair</b>    | Congenitale hartafwijkingen, 30% (waarvan bij 65% een enkel defect zoals ASD, VSD, PDA, PS, coarctatio aortae of bicuspidale aortakleppen, bij 35% 2 of meer defecten) <sup>8</sup>                       |   | Hartproblemen, 17% van de volwassenen <sup>12</sup>   |
| <b>Respiratoir</b>        | Recidiverende luchtweginfecties <sup>2</sup>  |   |   |
| <b>Gastro-intestinaal</b> | Obstipatie <sup>11</sup><br><br>Voedingsproblemen in het eerste levensjaar, 80% (o.a. veroorzaakt door gegeneraliseerde hypotonie, gastro-oesofageale reflux en recidiverende bovenste luchtweginfecties) | Obstipatie <sup>11</sup><br><br>Overmatige eetlust bij jongens <sup>2</sup>                 | Obstipatie <sup>11</sup><br><br>Overmatige eetlust bij meisjes <sup>2</sup>   |
| <b>Renaal-urogenitaal</b> | ♂ Incomplete of vertraagde indaling testis, 78-100%<br><br>♂ Hypospadie, 11%<br><br>Afwijkingen aan de nieren, circa 50% (met als gevolg urineweginfecties) <sup>11</sup>                                 |   | ♀ Hypermenorragie of metrorragie<br><br>Urineweginfecties, 25% van de volwassenen<br><br>Incontinentie, 35% <sup>12</sup> |
| <b>Huid</b>               |   |   | Keloïd vorming borst, bovenzijde rug en bovenarmen, 22% <sup>8</sup>  |
| <b>Bewegingsapparaat</b>  | Lengtegroeiachterstand <sup>7</sup><br><br>Laxe gewrichtsligamenten (waardoor mogelijk problemen wanneer kinderen   | Waggelende en stijve loop<br><br>Kyfose, lordose en/of scliiose, vanaf 10 jaar <sup>2</sup> | Adolescenten: aseptische heupontstekingen en epifysiolyse van de heup   |

|                       |  |  |  |
|-----------------------|--|--|--|
|                       | beginnen met lopen)<br>Dislocatie radiuskopje en patella <sup>12</sup>   |  | Patella dislocatie, 22% van de volwassenen <sup>12</sup>   |
| <b>Oogheekunde</b>    | Traanbuisstenose, 39% (met als gevolg recidiverende conjunctividen),<br><br>Strabismus, 58%<br><br>Refractieafwijkingen, 41% <sup>13</sup><br><br>Fotofobie, 50%, <sup>14</sup><br><br>Retina dysfunctie, 78% <sup>15</sup><br><br>(Congenitaal) cataract, colobomen, (congenitaal)glaucoom, cornea afwijkingen, alle minder frequent <sup>2</sup> | Zie 0-2 jaar   | Afnemende visus t.g.v. cataract, refractie- en retina-afwijkingen, 20% heeft een visus < 30% <sup>15</sup>                                       |
| <b>KNO</b>            |  | Mild gehoorverlies, 24% <sup>11</sup>  | Gehoorverlies, 30% van de volwassenen <sup>12</sup><br><br>Obstructief slaapapneusyndroom (Cave ontstaan van pulmonale hypertensie) <sup>2</sup> |
| <b>Tandheelkundig</b> |  | Talon cusps, 92% (extra knobbels aan linguale zijde van de tanden, die de kans op cariës verhogen<br><br>Caries, 33% (als gevolg talon cusps, smalle mondopening, malpositie en malformatie van de tanden, niet-coöperatief zijn bij gebitsverzorging) <sup>11</sup> | Zie 2-12 jaar  |
| <b>Neoplasmata</b>    |  | Acute leukemie, hersentumoren, tumoren zenuwstelsel <sup>12</sup>  | Rond 40 jaar: meningeomen <sup>12</sup>  |
| <b>Endocrien</b>      |  |  | Hypothyreoïdie, 11% van de volwassenen <sup>12</sup>   |

### Follow-up schema medische begeleiding

Naar 'De gezondheid van mensen met het Rubinstein-Taybi syndroom. Een health watch programma' (2010).<sup>2</sup>

| Leeftijd                        | 0 – 2 jaar        | 2 – 12 jaar     | 12 jaar e.o.    |
|---------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| Diagnose                        |                   | D               | D               |
| · Evaluatie fenotype            | D                 | D               | D               |
| · DNA/chromosomenonderzoek      | D                 | D               | D               |
| · X-foto handen                 | D                 | D               | D               |
| · X-foto gebit                  |                   | D               | D               |
| Evaluaties                      | 1 - 3 maandelijks | 1 – 2 jaarlijks | 3 – 5 jaarlijks |
| Ontwikkeling                    | X                 | X               | X               |
| Groei (L + G + SO)              | X                 | X               | X               |
| Voedingsstoornissen             | X                 | X               | P               |
| Obstipatie                      | X                 | X               | X               |
| Luchtweginfecties/otitiden      | X                 | X               | P               |
| Oogafwijkingen                  | X                 | X               | X               |
| Congenitale hartafwijkingen     | X                 | P               | P               |
| Urogenitale afwijkingen         | X                 | P               | P               |
| Gebits- e.a. orale afwijkingen  |                   | X               | P               |
| Orthopedische problemen         | X                 | X               | X               |
| Anaesthesie problemen           | X                 | X               | X               |
| Obstructief slaapapnoe syndroom | Z                 | X               | X               |
| Tumoren                         | Z                 | X               | X               |
| Keloiden                        | Z                 | Z               | X               |

Op basis van eerder genoemd artikel van Stevens uit 2011 valt te overwegen om bij volwassenen vijfjaarlijks en bij klachten laagdrempelig de schildklierfunctie te controleren.<sup>12</sup>

X: Evaluatie noodzakelijk

D: Indien diagnose RTS wordt overwogen

P: In geval van problemen (klachten, symptomen)

Z: Komt zelden voor op de betreffende leeftijd

## Referenties

1. Rubinstein JH, Taybi H: Broad thumbs and toes and facial abnormalities. *Am J Dis Child.* 1963; 105: 588 – 608.
2. Scoors d'Ancona LM, Hennekam RC. De gezondheid van mensen met het Rubinstein-Taybi syndroom. Een health watch programma. 2010. Van: [www.rtsyndroom.nl](http://www.rtsyndroom.nl)
3. Wincent J, Luhman A, Belzen van M. *et al.* CREBBP and EP300 mutational spectrum and clinical presentations in a cohort of Swedish patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *Mol Genet Genomic Med.* 2016; 4(1): 39-45.
4. Thienpont B, Béna F, Breckpot J *et al.* Duplications of the critical Rubinstein-Taybi deletion region on chromosome 16p13.3 cause a novel recognisable syndrome. *J Med Genet.* 2010 Mar;47(3):155-61.
5. Chiang PW, Lee NC, Chien N *et al.* Somatic and germ-line mosaicism in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009 jul;149A(7):1464-7.
6. Tajir M, Fergelot P, Lancelot G *et al.* Germline mosaicism in Rubinstein-Taybi syndrome. *Gene.* 2013 Apr;518(2):476-8.
7. Beets L, Rodríguez-Fonseca C, Hennekam RC. Growth charts for individuals with Rubinstein–Taybi Syndrome. *Am J Med Genet Part A.* 164A:2300–2309.
8. Cassidy SB, Allanson JE. *Management of Genetic Syndromes.* Wiley-Blackwell, 2010
9. Galéra C, Taupiac E *et al.* Socio-behavioral characteristics of children with Rubenstein-Taybi Syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2009; 39: 1252-1260
10. Verhoeven WM, Tuinier S, Kuijpers HJ *et al.* Psychiatric Profile in Rubenstein-Taybi Syndrome. A review and case report. *Psychopathology.* 2010; 43(1): 63-68
11. Wiley S, Swayne S, Rubinstein JH *et al.* Rubinstein-Taybi Syndrome Medical Guidelines. *Am J Med Genet Part A.* 2003;119A:101-110
12. Stevens CA, Pouncey J, Knowles D. Adults with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J. Med Genet A.* 2011Jul;155A(7):1680-4
13. Hennekam RC. Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2006;14:981-985
14. Hennekam RC, Van Den Boogaard MJ, Sibbles BJ, Van Spijke HG. Rubinstein-Taybi syndrome in the Netherlands. *Am J Med Genet Suppl.* 1990b;6:17-29
15. Van Genderen MM, Kinds FG, Riemsdag FC, Hennekam RC. Ocular findings in Rubinstein-Taybi syndrome: 24 patients and review of the literature. *Br. J. Ophthalmol.* 2000;84:1177-1184.