

# Rubinstein Taybi Syndroom

Samenvatting

januari 2016

## Introductie

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.

## Prevalentie

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 (1,2).

## Genetische aspecten

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 (nonsens, missense, splice site, deleties, duplicaties) (2,3).

Bij ongeveer 3-9% is er sprake van een mutatie in het EP300-gen (locatie 22q13.3) (2,3). Op basis van mozaïcisme kan er ook sprake zijn van familiair voorkomen van RTS (4,5).

Het CPB-gen en EP300-gen hebben een rol in:

- de regulatie van RNA-polymerase II-gemedieerde transcriptie
- acetylatie van histonen en andere eiwitten via het HAT-domein

Zowel CBP als EP300 functioneren als transcriptionele co-activators in de regulatie van genexpressie. Dit gebeurt via verschillende signaaltransductie paden. Beide zijn potente histone-acetyltransferases. Een minimale hoeveelheid CREBBP is essentieel voor een normale ontwikkeling. Dit blijkt uit het feit dat wanneer 1 allel geïnactiveerd is al RTS optreedt. Er is een direct verband tussen het verlies van acetyltransferase activiteit en RTS, wat er op duidt dat het syndroom wordt veroorzaakt door een afwijkende chromatine regulatie (6).

Het gen wordt op vele plaatsen in het lichaam tot expressie gebracht. Het heeft een rol bij de co-activatie van vele transcriptiefactoren en vervolgens een rol in het tot expressie brengen van vele andere genen (7,8)

Het door dit gen gecodeerde eiwit heeft een rol als histon-acetyltransferase, alsmede een rol als stabilisator bij bepaalde eiwit interacties tijdens een transcriptieproces (7,8).

## Diagnostiek

RTS heeft een specifiek fenotype en genetisch onderzoek kan daarom in veel gevallen zeer gericht worden ingezet. Op dit moment wordt genetische diagnostiek naar RTS in Nederland enkel uitgevoerd in het LUMC (Leids Universitair Medisch Centrum) (9).

Omdat niet altijd een afwijking gevonden wordt, is de veronderstelling dat naast CREBP en EP300 nog andere genen verantwoordelijk kunnen zijn voor het ontstaan van RTS. Met de toename van whole exome sequencing en whole genome sequencing zal hierover waarschijnlijk steeds meer duidelijk worden.

## Genotype-fenotyperelatie

Het fenotype is niet afhankelijk van de gevonden genmutatie. Er zijn geen fenotypische kenmerken die voorspellen welke genafwijking gevonden zal worden. Zoals hiervoor beschreven zijn er ook mensen met een typisch RTS-fenotype, zonder dat een van de bekende genafwijkingen kan worden vastgesteld.

Rubinstein Taybi Syndroom, 4 januari 2015

Annemieke Eisses, Roos Bots, Sandra Goren (AIOs-AVG ErasmusMC Rotterdam)

Myrthe van den Born (AIOs Klinische Genetica ErasmusMC Rotterdam)

## Klinische kenmerken

### Groei en Ontwikkeling

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 echter af. De lengte en het gewicht komen onder het 5<sup>e</sup> percentiel en de hoofdomtrek onder het 2<sup>e</sup>. Daarna zet de lengtegroei zich voort op deze lijn.

Het uitblijven van een groeispurt draagt bij aan de uiteindelijke kleine lengte van volwassenen, gemiddeld 153 cm voor mannen en 147 cm voor vrouwen.

Bij jongens ontstaat er op de kinderleeftijd vaak overgewicht, wat later weer vermindert. Bij meisjes ontstaat het overgewicht meestal pas in de puberteit. Sommige mensen met RTS ontwikkelen in de vroege puberteit (mn jongens) of adolescentie (mn meisjes) een overmatige eetlust, wat bijdraagt aan het overgewicht. De studie van Stevens rapporteert dat 53% van de volwassenen met RTS eetproblemen heeft (10).

Mensen met RTS hebben meestal een matige tot ernstige verstandelijke beperking. Het performale IQ ligt meestal hoger dan het verbale IQ, waarbij de spraakontwikkeling vertraagd verloopt.

Ondanks abnormale anatomie en taalachterstand is het 'spraakmechanisme' meestal normaal.

Sommigen kinderen hebben een nasale spraak. Ook kan de stem hoog zijn. De meeste mensen met RTS spreken snel of met een staccato ritme. Ondanks het vaak beperkte vocabulaire (door het lage verbale IQ) zijn de communicatie- en sociale vaardigheden meestal opvallend goed. Een klein deel van de kinderen leert nooit praten (1,11)

Ook de psychomotore ontwikkeling is vertraagd bij kinderen met RTS. Mijlpalen worden later gehaald en de spreiding is groter dan in de normale populatie (11).

### Uiterlijke kenmerken en dysmorfieën (1).

- **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 partiele 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



## Gedragfenotype

Door ouders worden kinderen met RTS omschreven als makkelijke, liefhebbende en vrolijke baby's (die veel slapen) en kinderen. Echter 25% van de ouders beschrijft gedragsproblemen, zoals korte concentratieboog, koppigheid, geen doorzettingsvermogen, aandachtvragend en plotselinge stemmingswisselingen. Ook kunnen de kinderen claimend en teruggetrokken zijn. Daarnaast worden motor stereotypieën en slechte coördinatie genoemd (12).

Over het algemeen zijn kinderen en volwassenen met RTS echter vrolijk en goedgehumeurd. Soms wordt het gedrag lastiger als ze ouder worden en ontwikkelen ze een obsessief-compulsieve stoornis. Bij jongvolwassenen treden regelmatig stemmingsstoornissen en driftbuien op. Er is sprake van een grote slaapbehoefte (1). Als hieraan overdag wordt toegegeven door een dutje te doen, kan dit de stemming en het gedrag positief beïnvloeden (1)

Sommige mensen met RTS ontwikkelen 'autistisch gedrag' (10). Oudere kinderen en volwassenen mijden vaak grote groepen en harde geluiden (13).

## Gezondheidsproblemen

### *Oogheelkundig*

Er komen verscheidene oogheelkundige problemen voor bij RTS. Ruim de helft van de mensen met RTS heeft oogheelkundige afwijkingen.

Exacte incidentiecijfers worden onbetrouwbaar geacht door onvolledige publicatie van onderzoeksgegevens en vertekening door selectie (14). In een review van Rubinstein (1990) waarin 571 patiënten beschreven worden (zowel obv literatuur gegevens als uit persoonlijke communicatie) wordt gesproken over refractie afwijkingen (56%), strabismus (71%), traanbuis afwijkingen (37%) en ptosis (29%) (15). Een review van Hennekam noemt soortgelijke cijfers doch gebruikt deels dezelfde referenties (16).

Bij ongeveer de helft van de patiënten komt fotofobie voor (welke eenvoudig te behandelen is met het dragen van een zonnebril buiten). Van Genderen e.a. hebben in 2000 voor het eerst een hoge frequentie (78%) van disfunctie van de retina beschreven, waarbij bij electroretinografie (ERG) sprake bleek van verminderde reactie van de kegeltjes. Fotofobie wordt vaak gezien bij kegeldysfunctie (14).

### *Respiratoir*

Recidiverende luchtweginfecties zijn een veel voorkomend probleem bij RTS, vooral bij jonge kinderen. Door het obstructief slaapapneusyndroom kan pulmonale hypertensie ontstaan, al is het oorzakelijk verband niet anders dan bij mensen zonder RTS (1). Zie ook het kopje *KNO*.

### *Cardiovasculair*

Congenitale hartafwijkingen komen voor bij ongeveer 1/3 van de mensen met RTS. Bij 65% is dit een enkel defect en bij 35% komen 2 of meer defecten of een complexe malformatie voor (11). In de studie van Stevens werden bij 17% van de volwassenen nog hartproblemen gerapporteerd (10).

### *Dermatologie*

Bij adolescenten en volwassenen met RTS kunnen keloïden een groot probleem vormen. Keloïd is een bindweefselproliferatie die gekenmerkt wordt door huidkleurig, gelig of soms lichtrood, glanzend littekenweefsel dat vast aanvoelt. Meestal ontstaan ze posttraumatisch, maar soms treden ze spontaan op. Het keloïd onderscheidt zich van het hypertrofische litteken doordat het zich uitbreidt buiten het gebied van de oorspronkelijke laesie en doordat het een verheven litteken blijft. Ze kunnen leiden tot pijn en extreme jeuk en komen vooral voor op de borst, bovenzijde rug en de bovenarmen (17,18). Keloïden zijn vrijwel niet te behandelen. Keloïden zijn, volgens Cassidy, beschreven bij 22% van de mensen met RTS. Hypertrofisch littekens komen voor bij 16%. van de RTS-populatie (11). In het artikel van Stevens wordt een hoger percentage gerapporteerd, namelijk in 57% van de gevallen. Onduidelijk is of dit echt alleen keloïden zijn of ook hypertrofische littekens (10).

### *Urogenitaal*

Bij een groot deel van de jongens met RTS (78-100%) is er sprake van incomplete of vertraagde indaling van de testes (19). Bij 11% van de jongens is er sprake van hypospadie. Afwijkingen aan de nieren komen voor in ongeveer de helft van de gevallen en kunnen de kans op urineweginfecties vergroten (19). In de volwassenpopulatie van Stevens werd door 25% urineweginfecties en door 35%

Rubinstein Taybi Syndroom, 4 januari 2015

Annemieke Eisses, Roos Bots, Sandra Goren (AIOs-AVG ErasmusMC Rotterdam)

Myrthe van den Born (AIOs Klinische Genetica ErasmusMC Rotterdam)

incontinentie genoemd (10). De puberteit verloopt normaal (al ontbreekt de groeispuurt). Bij vrouwen is vaak sprake van hypermenorragie of metrorragie (10).

### *Bewegingsapparaat*

Zoals bij de klinische kenmerken reeds genoemd is er bij mensen met RTS vaak sprake van brede radiaal gedeveerde duimen. Bij een ernstige deviatie, kan voor het 2<sup>e</sup> levensjaar chirurgische behandeling worden overwogen, omdat het nadelige consequenties kan hebben voor de functionaliteit van de hand. Bij de grote teen is chirurgie alleen nodig als de deviatie het dragen van schoenen of het lopen hindert.

Hypermobiliteit van de gewrichten door slappe ligamenten en hypotonie kan een probleem worden als kinderen beginnen te lopen, met name als er ook sprake is van overgewicht. De gang is over het algemeen stijf en soms waggelend.

Een ander probleem is dislocatie van het radiuskopje en van de patella (10). Dislocatie van de patella komt 11 keer vaker voor dan in de gewone populatie (19). Dislocatie van de patella kan grote consequenties hebben voor de mobiliteit en kan, indien niet op tijd behandeld, complicaties geven (10). Het overzichtsartikel van Stevens meldt een prevalentie van patelladislocatie van 22% bij volwassenen (10). Vanaf 10 jaar kunnen kinderen kyfose, lordose en/of scoliose ontwikkelen. Verder kunnen bij adolescenten aseptische heupontstekingen (vergelijkbaar met Morbus Perthes) en epifysiolyse van de heup voorkomen. Bij epifysiolysis capitis femoris (SCFE= slipped capital femoral epiphysis) glijdt het heupkopje van het dijbeen af. Dit gebeurt omdat de groeischijf iets verzwakt is. De reden van deze verzwakking is onbekend. Als het kind is uitgegroeid, is de groeischijf gesloten en kan dit afglijden niet meer gebeuren (20). Vanwege deze problemen moeten pijn of veranderingen in looppatroon altijd zorgvuldig worden geëvalueerd bij kinderen met RTS (10).

### *Neoplasmata*

Mensen met RTS hebben een verhoogde kans op tumoren. Exacte cijfers zijn er niet, maar ervaring in Nederland laat zien dat de frequentie ongeveer 10% is (10).

Het merendeel van de tumoren zijn 'neural crest derivatives', zoals nasopharyngeaal rhabdomyosaroom, intraspinaal schwannoom (neoplasma van schede van bindweefsel rondom zenuwcel), feochromocytoom, meningeoom, andere hersentumoren, pilomatrixoma (benigne dermale tumor uitgaande van de haarmatrix) en acute leukemie. Ongeveer de helft van de tumoren is maligne. De meeste tumoren (86%) presenteren zich voor het 15e levensjaar, alhoewel een meningeoom meestal optreedt rond de leeftijd van 40 jaar (10).

### *Dentaal*

Bij 92% van de RTS-populatie komen 'talon cusps' voor (10). Het zijn extra knobbels aan de linguale zijde van de tanden. Twee of meer talon cusps zijn een sterke aanwijzing voor het syndroom. In de algemene populatie en bij andere syndromen komen talon cusps nauwelijks voor. Talon cusps verhogen de kans op cariës, 1/3 van de mensen met RTS heeft hier last van. Andere oorzaken voor cariës zijn de smalle mondopening, malpositie en malformatie van de tanden en slechte coöperatie bij het tandenpoetsen. Andere gebitsafwijkingen die worden gezien, zijn hypodontie, hyperdontie en natale elementen) (19).



### *KNO*

Bij een deel van de mensen met RTS is er sprake van obstructief slaap apneu syndroom (OSAS). De oorzaak zou een combinatie kunnen zijn van nauw gehemelte, micrognatie, hypotonie, overgewicht en het gemakkelijk collaberen van de larynx wand. In een studie op basis van vragenlijsten onder familie van volwassenen met RTS, kwam slaapapneu voor bij 25% (10).

Door de verhoogde kans op collaps van de larynxwand kan intubatie moeilijk zijn. Het is verstandig om anesthesisten hierop te attenderen.

Kinderen met RTS kunnen een mild gehoorverlies hebben (24%) (19). Bij volwassenen met RTS wordt zelfs 30% gehoorverlies gerapporteerd (10).

Rubinstein Taybi Syndroom, 4 januari 2015

Annemieke Eisses, Roos Bots, Sandra Goren (AIOS-AVG ErasmusMC Rotterdam)

Myrthe van den Born (AIOS Klinische Genetica ErasmusMC Rotterdam)

### Endocrien

Bij 11% van de volwassenen met RTS werd hypothyreoïdie gemeld (10). In eerdere overzichtsartikelen is dit niet vermeld (11,16,19). Aangezien de meeste studies kinderen betreffen, is hypothyreoïdie mogelijk een aandoening die zich pas op latere leeftijd manifesteert.

### Gastro-intestinaal

In het eerste levensjaar heeft 80% van de kinderen met RTS voedingsproblemen, die vooral veroorzaakt worden door gegeneraliseerde hypotonie, gastro-oesofageale reflux en, zoals eerder genoemd, recidiverende bovenste luchtweginfecties. Sondevoeding is regelmatig nodig, maar de voedingsproblemen verdwijnen over het algemeen na een jaar. Daarna treedt reflux nog wel op, maar meestal is dit geen groot probleem (10). Obstipatie komt eveneens veelvuldig voor (19).

### Recente ontwikkelingen

Een aantal associaties tussen RTS en lichamelijke afwijkingen is de afgelopen jaren gelegd. Zij worden echter nog niet gerekend tot kernsymptomen van RTS. Een drietal wordt hier genoemd. In 2015 rapporteerde Stevens over een zestal kinderen met een gastro-intestinale malrotatie. Het oudste kind was 8 maanden bij het stellen van de diagnose (21).

Uit Korea en Japan zijn recent case-series verschenen die melding maken van afwijkingen op MRI scans in 70-84% (22,23).

Het betrof Chiari-1 malformatie, een dun corpus callosum en verminderde myelinisatie (22) Ook Marzuillo et al. beschrijven diverse structurele afwijkingen op basis van case-reports (24).

Ook werden frequent EEG afwijkingen gevonden (16 van 21 patiënten) waarbij in de helft van de gevallen sprake was van een opvallend afwijkend patroon in slaap. Epilepsie daarentegen kwam niet voor (23).

Daarnaast zijn er enkele case-reports verschenen die een link zien met immunologische afwijkingen. Herriot beschrijft een patiënt die naast de RTS een common variable immune deficiency heeft (25). Ook Pasic presenteert een patient met een humorale afweerstoornis (26). In deze casus zijn de recidiverende luchtweginfecties lange tijd toegeschreven aan micro-aspiraties bij gastro-oesophageale reflux. Na het starten van IVIG behandeling namen de infecties af. In dit artikel wordt gerefereerd aan meerdere case reports waarin sprake is van de combinatie RTS en humorale afweerstoornis. Aan de andere kant meldt Torres dat in een groep van 16 RTS patiënten de immunoglobulines normaal tot verhoogd aanwezig waren. Wel waren er aanwijzingen dat er sprake zou kunnen zijn van B-cel dysregulatie (27).

### Schematisch overzicht van 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  | Pas op bij narcose/intubatie i.v.m. de larynxwand die gemakkelijk samenvalt | Pas op bij narcose/intubatie i.v.m. de larynxwand die gemakkelijk samenvalt |
| <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) |   | Hartproblemen, 17% van de volwassenen                                       |
| <b>Respiratoir</b>        | Recidiverende luchtweginfecties  |   |   |
| <b>Gastro-intestinaal</b> | Obstipatie   | Obstipatie  | Obstipatie  |

Rubinstein Taybi Syndroom, 4 januari 2015

Annemieke Eisses, Roos Bots, Sandra Goren (AIOs-AVG ErasmusMC Rotterdam)

Myrthe van den Born (AIOs Klinische Genetica ErasmusMC Rotterdam)

|                           |   |  |   |
|---------------------------|---|--|---|
|                           | Voedingsproblemen in het eerste levensjaar, 80% (o.a. veroorzaakt door gegeneraliseerde hypotonie, gastro-oesofageale reflux en recidiverende bovenste luchtweginfecties)   | Overmatige eetlust bij jongens   | Overmatige eetlust bij meisjes  |
| <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)   |  | ♀ Hypermenorrhagie of metrorragie<br><br>Urineweginfecties, 25% van de volwassenen<br><br>Incontinentie, 35%            |
| <b>Huid</b>               |   |  | Keloïd vorming borst, bovenzijde rug en bovenarmen, 22%   |
| <b>Bewegingsapparaat</b>  | Lengtegroeiachterstand<br><br>Laxe gewrichtslicamenten (waardoor mogelijk problemen wanneer kinderen beginnen met lopen)<br><br>Dislocatie radiuskopje en patella   | Waggelende en stijve loop<br><br>Kyfose, lordose en/of scoliose, vanaf 10 jaar | Adolescenten: aseptische heupontstekingen en epifysiolyse van de heup<br><br>Patella dislocatie, 22% van de volwassenen |
| <b>Oogheelkunde</b>       | Traanbuisstenose, 39% (met als gevolg recidiverende conjunctividen),<br><br>Strabismus, 58%<br>Refractieafwijkingen, 41%<br>Fotofobie, 50%,<br>Retina dysfunctie, 78%<br>(Congenitaal) cataract, colobomen, (congenitaal)glaucoom, cornea afwijkingen, alle minder frequent | Zie 0-2 jaar   | Afnemende visus t.g.v. cataract, refractie- en retina-afwijkingen, 20% heeft een visus < 30%                            |
| <b>KNO</b>                |   | Mild gehoorverlies, 24%  | Gehoorverlies, 30% van de volwassenen   |

|                       |  |  |   |
|-----------------------|--|--|---|
|                       |  |  | Obstructief<br>slaapapneusyndroom<br>(Cave ontstaan van<br>pulmonale hypertensie) |
| <b>Tandheelkundig</b> |  | Talon cusps, 92%<br>(extra knobbels aan<br>linguale zijde van de<br>tanden, die de kans op<br>cariës verhogen<br><br>Caries, 33% (als gevolg<br>talon cusps, smalle<br>mondopening,<br>malpositie en<br>malformatie van de<br>tanden, niet-<br>coöperatief zijn bij<br>gebitsverzorging) | Zie 2-12 jaar   |
| <b>Neoplasmata</b>    |  | Acute leukemie,<br>hersentumoren,<br>tumoren zenuwstelsel  | Rond 40 jaar:<br>meningeomen  |
| <b>Endocrien</b>      |  |  | Hypothyreoïdie, 11%<br>van de volwassenen   |

### Health watch programma

In 1999 is het eerste Health Watch programma voor RTS opgesteld. Deze is in 2010 volledig herzien (1)

| Leeftijd                        | 0 – 2 jaar        | 2 – 12 jaar     | 12 jaar e.o.    |
|---------------------------------|-------------------|-----------------|-----------------|
| Diagnose                        |                   |                 |                 |
| · 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

Rubinstein Taybi Syndroom, 4 januari 2015

Annemieke Eisses, Roos Bots, Sandra Goren (AIOS-AVG ErasmusMC Rotterdam)

Myrthe van den Born (AIOS Klinische Genetica ErasmusMC Rotterdam)



## REFERENTIES

- (1) Soors 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)
- (2) Wincent J, Lutherman A et al. CREBBP and EP300 mutational spectrum and clinical presentations in a cohort of Swedish patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *Molecular Genetics & Genomic Medicine* 2016; 4(1): 39-45
- (3) Thienpont B e.a. Duplications of the critical Rubinstein-Taybi deletion region on chromosome 16p13.3 cause a novel recognisable syndrome. *J Med Genet.* 2010. 2010 Mar;47(3):155-61.
- (4) Chiang P, Lee N et al. Somatic and germ-line mosaicism in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2009 Jul;149A(7):1463-7
- (5) Tajir M , Fergelot P et al. Germline mosaicism in Rubinstein-Taybi syndrome. *Gene.* 2013 Apr 15;518(2):476-8
- (6) Roelfsema, J. H., White, S. J., Ariyurek, Y., Bartholdi, D., Niedrist, D., Papadia, F., Bacino, C. A., den Dunnen, J. T., van Ommen, G.-J. B., Breuning, M. H., Hennekam, R. C., Peters, D. J. M. Genetic heterogeneity in Rubinstein-Taybi syndrome: mutations in both the CBP and EP300 genes cause disease. *Am. J. Hum. Genet.* 76: 572-580, 2005.
- (7) <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene?Db=gene&Cmd=ShowDetailView&TermToSearch=1387>
- (8) <http://omim.org/entry/600140>
- (9) [www.dnadiagnostiek.nl](http://www.dnadiagnostiek.nl)
- (10) Stevens C, Pouncey J, Knowles D. Adults with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2011 Jul;155A(7):1680-4
- (11) Cassidy SB, Allanson JE. *Management of Genetic Syndromes.* Wiley-Blackwell, 2010
- (12) Galéra C, Taupiac E, e.a. Socio-behavioral characteristics of children with Rubenstein-Taybi Syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2009; 39: 1252-1260
- (13) Verhoeven WMA e.a. Psychiatric Profile in Rubenstein-Taybi Syndrome (a review and case report). *Psychopathology.* 2010; 43: 63-68
- (14) Van Genderen M, Kinds G, Riemsdag F, Hennekam R. Ocular features in Rubinstein-Taybi syndrome: investigation of 24 patients and review of the literature.. *Br J Ophthalmol.* 2000 Oct;84(10):1177-84.
- (15) Rubinstein J. Broad thumb-hallux (Rubinstein-Taybi) syndrome 1957-1988. *Am J Med Genet Suppl.* 1990;6:3-16. Review.
- (16) -Hennekam R. Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Hum Genet.* 2006 Sep;14(9):981-5.
- (17) Sillevius Smitt, JH, van Everdingen JJE, e.a. In: *Dematovenereologie voor de eerste lijn.* Zevende druk. Bohn Staleu Van Loghum 2004
- (18) Negri G, Magini P et al. From Whole Gene Deletion to Point Mutations of EP300-Positive Rubinstein-Taybi Patients: New Insights into the Mutational Spectrum and Peculiar Clinical Hallmarks. *Hum Mutat.* 2016 Feb;37(2):175-83
- (19) Wiley S, Swayne S e.a. Rubinstein-Taybi Syndrome Medical Guidelines. *Am J Med Genet Part A* 2003; 119: 101-110
- (20) <http://www.kinderorthopedie.nl/content/kinderorthopedie/afgeleden-heupkop.asp>
- (21) Stevens C. Intestinal Malrotation in Rubinstein –Taybi Syndrome. *Am J Med Genet A* 2015 Oct;167A(10):2399-401
- (22) Lee J, byun C et al. Clinical and mutational spectrum in KOrlean patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *Brain Dev* 2016 feb 8 [Epub ahead of print]
- (23) Giacobbe A, Ajmone P et al. Electroclinical phenotype in Rubinstein-Taybi syndrome. *Clin. Gen.* 2015 March;89(3):355-8
- (24) Marzuillo P et al. Brain magnetic resonance in the routine management of Rubinstein-Taybi syndrome (RTS) can prevent life-threatening events and neurological deficits. *Am J Med Genet A.* 2014 Aug;164A(8):2129-32
- (25) Herriot D, Miedzybrodzka Z. Antibody deficiency in Rubinstein-Taybi syndrome. *Clin. Gen.* 2015 March;89(3):355-8
- (26) Pacic S. Rubinstein-Taybi Syndrome Associated with Humoral Immunodeficiency. *J. Investig Allergol Clin Immunol.* 2015;25(2):133
- (27) Torres L, Sugayama S et al. Evaluation of the immune humoral response of Brazilian patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *Braz. J Med Biol Res* 2010;43(12):1215-24

Rubinstein Taybi Syndroom, 4 januari 2015

Annemieke Eisses, Roos Bots, Sandra Goren (AIOS-AVG ErasmusMC Rotterdam)  
Myrthe van den Born (AIOS Klinische Genetica ErasmusMC Rotterdam)