

# Rubinstein-Taybi Syndroom

Samenvatting naar aanleiding van syndroomreferaten AVG-opleiding en opleiding Klinische Genetica van het Erasmus MC

Overzicht data syndroomreferaten:

Januari 2020

Januari 2016

## Samenvatting naar aanleiding van het meeste recente syndroomreferaat d.d. 13 januari 2020

De literatuur met betrekking tot het Rubinstein-Taybi syndroom verschenen tussen januari 2016 en december 2019 werd geëvalueerd, om nieuwe bevindingen in het referaat en deze samenvatting te kunnen presenteren. Dit betrof zowel genetica als kliniek. Hiertoe werd, vanwege de zeldzaamheid van het syndroom, gezocht met de breedst mogelijke term 'Rubinstein Taybi (syndrome) in de databases Pubmed en Embase, zonder filters. Titels en abstracts werden gescreend op mogelijke relevantie, en zo nodig werd het artikel ingezien. Hierbij een korte samenvatting van de meest opvallende nieuwe bevindingen, waarvan de uitgebreide beschrijving hieronder te vinden is onder de diverse subkopjes.

Meest opvallende nieuwe bevinding, die overigens beschreven is voor 2016, is dat tot 30% van patiënten epilepsie ontwikkelt. Echter, in sommige case series heeft geen van de patiënten epilepsie. Jonge leeftijd kan hierin een rol spelen.

Ten aanzien van cognitie is inmiddels een veel breder phenotypisch spectrum beschreven. De verstandelijke beperking bij EP300-mutaties is met name meer variabel en kan zelfs normaal zijn. Eerder was reeds bekend dat intubatie kan worden bemoeilijkt door collaberen van de slappe larynxwand. Men beschrijft nu ook in diverse case series dat dit verder wordt bemoeilijkt door de diverse faciale dysmorphieën zoals een micro- en retrognathie.

Hypoglycemie met hyperinsulinisme is beschreven bij totaal 5 jonge kinderen in 2 case series. De oorzaak hiervan is nog niet bekend.

Bekend is dat er een vaker tumoren voorkomen, eerder in Nederland geschat 10%, dit is echter nu bijgesteld naar 5%. Men schatte eerder dat de helft van de tumoren maligne was. Echter, inmiddels zijn er aanwijzingen dat er geen verhoogde kans is op maligne tumoren. Er zijn in de literatuur diverse case reports verschenen van patiënten met niet eerder beschreven tumoren: een maligne germ cell tumor van een niet ingedaalde testis, een storiform collagenoom (bindweefsel naevus), een hepatoblastoom, een primair diffuus groot B-cel lymfoom op neonatale leeftijd en een hypofyse macroadenoom.

Ook ten aanzien van mogelijke immunologische problemen zijn case reports verschenen van patiënten met een common variable immune deficiency, humorale afweerstoornis, combined immune deficiency, en een progressieve ernstige B-cel deficiëntie en agammaglobulinemie.

## 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 deze 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

RTS erft autosomaal dominant over; er zijn twee betrokken genen, het *CREBBP*-gen (ook wel *CBP*) op chromosoom 16p13.3 en het homologe *EP300*-gen (ook wel *P300*) op chromosoom 22q13.3. Bij genetisch onderzoek wordt bij 50-60% van de (fenotypische) RTS-patiënten een specifieke DNA verandering (mutatie) gevonden in het *CREBBP*-gen(28). In 10-20% van de patiënten wordt een deletie van een groter gebied op chromosoom 16p13.3 inclusief het *CREBBP*-gen gevonden. Bij ongeveer 8 -10% is er sprake van een mutatie in het *EP300*-gen (2,3). Er komen verschillende soorten mutaties voor in het *CREBBP* of *EP300*-gen (nonsense, missense, splice site, deleties, duplicaties)

Rubinstein-Taybi Syndroom, laatste referaat d.d. 13 januari 2020

Samenvatting door: Jiska Verheul & Lindsey Welling (AIOS AVG Erasmus MC Rotterdam)

Virginie Verhoeven (AIOS Klinische Genetica Erasmus MC Rotterdam)

(2,3). De mutaties zijn vrijwel altijd de novo; echter familiair voorkomen van RTS op basis van van kiemcelmozaïcisme is beschreven (4,5). In 30% van de patiënten met verdenking RTS kan geen oorzaak gevonden worden. Het *CREBBP*-gen en *EP300*-gen hebben een vergelijkbare rol in de regulatie van RNA-polymerase II-gemedieerde transcriptie en acetylatie van histonen en andere eiwitten via het HAT-domein .

Zowel *CREBBP* 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**

Er is geen duidelijke genotype-fenotype correlatie bij RTS. De dysmorphieën zouden wat meer uitgesproken zijn bij patiënten met een *CREBBP*-mutatie ten opzichte van een *EP300*-mutatie. De verstandelijke beperking bij *EP300*-mutaties is meer variabel en kan zelfs normaal zijn. Deleties van chromosoom 16p13.3 geven niet altijd een ernstiger fenotype dan mutaties in het *CREBBP*-gen. Mutaties buiten het HAT-domein geven over het algemeen een wat milder fenotype.

## 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 groeispuurt 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 (m.n. jongens) of adolescentie (m.n. 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. In de afgelopen jaren wordt steeds meer duidelijk dat het phenotypisch spectrum van RTS breed is, waarbij er zelfs patiënten zijn met een normale cognitie (29). Het werkgeheugen is veelal slechter dan verwacht zou worden op basis van de ontwikkelingsleeftijd (30).

De spraakontwikkeling verloopt vertraagd. 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 dysmorphieën (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 1<sup>e</sup> 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:

- Overbeharig
- Naevus flammeus voorhoofd
- Keloïdvorming
- Hemangiomen

Overig:

- Cryptorchidisme
- Kleine lengte, microcephalie

### **Gedragstype**

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 motore 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.

Genoemde afwijkingen betreffen refractieafwijkingen (56%), strabismus (71%), traanbuis afwijkingen (37%), ptosis (29%), glaucoom (7%), cataract (7%) en colobomen (8%)(15, 31).

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).

#### *KNO & respiratoir*

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, micrognathie, 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 het obstructief slaapapneusyndroom kan pulmonale hypertensie ontstaan, al is het oorzakelijk verband niet anders dan bij mensen zonder RTS (1).

Intubatie kan bemoeilijkt worden door verhoogde kans op collaps van de larynxwand, als ook door de diverse dysmorphieën in het gelaat zoals micrognathie, retrognathie, hypoplastische maxilla, grote neus en een kleine mond (32, 33) Het is verstandig om anesthesiologen hierop te attenderen. Kinderen met RTS kunnen een mild gehoorverlies hebben (24%)(19). Bij volwassenen met RTS wordt zelfs 30% gehoorverlies gerapporteerd (10).

Recidiverende luchtweginfecties zijn een veel voorkomend probleem bij RTS, vooral bij jonge kinderen.

#### *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).

### *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. Hypoglycemie met hyperinsulinisme is beschreven bij totaal 5 patiënten in 2 case series (34; 35). Het onderliggende mechanisme is onduidelijk; muizen met een CREBBP mutatie ontwikkelen juist hypo-insulinisme.

### *Urogenitaal*

Bij een groot deel van de jongens met RTS (41-100%) is er sprake van incomplete of vertraagde indaling van de testes (19, 34). 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% incontinentie genoemd (10). De puberteit verloopt normaal (al ontbreekt de groeispuurt). Bij vrouwen is vaak sprake van hypermenorrhagie of metrorragie (10). Er is één patiënte beschreven met een uterus septum (36).

### *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). 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).

### *Neurologie*

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, en geen van de patiënten klinisch epilepsie had. Epilepsie (soort niet gespecificeerd) komt voor in tot 30% van de patiënten (31). In sommige case series werd bij geen van de patiënten epilepsie geconstateerd; jonge leeftijd van de geïncludeerde patiënten zou hiervoor een verklaring kunnen zijn.

### *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 epifysiolyse van de heup (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).

### *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). Daarnaast komen hemangiomen en hirsutisme regelmatig voor (37).

### *Neoplasma*

Mensen met RTS hebben een verhoogde kans op tumoren. Exacte cijfers zijn er niet, maar ervaring in Nederland laat zien dat de frequentie ongeveer 5-10% is (10, 37). Het merendeel van de tumoren zijn 'neural crest derivatives', zoals nasopharyngeaal rhabdomyosaroom, intraspinale schwannoom (neoplasma van schede van bindweefsel rondom zenuwcel), feochromocytoom, meningeoom, andere hersentumoren, pilomatrixoma (benigne dermale tumor uitgaande van de haarmatrix) en acute leukemie. Eerder werd beschreven dat ongeveer de helft van de tumoren maligne is, echter blijkt het voorkomen van maligne tumoren in een recente Nederlandse case series met 35 patiënten niet verhoogd (37). Uit deze case series blijkt dat het overgrote deel van de patiënten met name pilomatrixoma (uitgaande van de haarmatrix) en meningeomen krijgt. De meeste tumoren (86%) presenteren zich voor het 15e levensjaar, alhoewel een meningeoom meestal optreedt rond de leeftijd van 40 jaar (10). Er zijn in de literatuur tussen 2016 en 2019 diverse case reports verschenen van patiënten met niet eerder beschreven tumoren: een maligne germ cell tumor van een niet ingedaalde testis bij een kind van 5 maanden (38), een volwassene met een storiform collagenoom (bindweefsel naevus; 39), een hepatoblastoom bij een kind van 4 jaar (40), een primair diffuus groot B-cel lymfoom bij een neonaat (41), en een hypofyse macroadenoom bij een volwassene (42).

### *Immunologie*

Patiënten met RTS zijn met name zeer vatbaar voor recidiverende luchtweginfecties. Om die reden, en na verschijnen van 1 case report van een patiënt met o.a. lage waarden van T- en B-cellen (43) werd in 2010 een cross-sectionele studie verricht waarbij werd gezien dat de immunoglobulines normaal tot verhoogd aanwezig waren. Wel waren er aanwijzingen dat er sprake zou kunnen zijn van B-cel dysregulatie (27). Intussen verschenen meerdere case reports van patiënten met diverse immunologische afwijkingen. Het gaat om de volgende stoornissen:

- Common variable immune deficiency (25).
- 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.
- Combined immune deficiency (44).
- Progressieve ernstige B-cel deficiëntie en agammaglobulinemie (45).

### *Dentaa*

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, een derde 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).

## 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/afgegliedden-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 KOREAN 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
- (28) Stevens CARubinstein-Taybi Syndrome. *GeneReviews®* Initial Posting: August 30, 2002; Last Update: August 22, 2019. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1526/>

- (29) [Pérez-Grijalba V](#), García-Oguiza A et al. New insights into genetic variant spectrum and genotype–phenotype correlations of Rubinstein-Taybi syndrome in 39 *CREBBP*-positive patients. [Mol Genet Genomic Med](#). 2019 Nov;7(11):e972.
- (30) Waite J, Beck SR et al. Dissociation of Cross-Sectional Trajectories for Verbal and Visuo-Spatial Working Memory Development in Rubinstein-Taybi Syndrome. [J Autism Dev Disord](#). 2016 Jun;46(6):2064-2071.
- (31) Schorry EK, Keddache M et al. Genotype-phenotype correlations in Rubinstein-Taybi syndrome. [Am J Med Genet A](#). 2008 Oct 1;146A(19):2512-9.
- (32) Wincent J, Luthman A et al. *CREBBP* and *EP300* mutational spectrum and clinical presentations in a cohort of Swedish patients with Rubinstein–Taybi syndrome. [Mol Genet Genomic Med](#). 2015 Sep 22;4(1):39-45.
- (33) Kaharan MA, Sert H et al. Anaesthetic Management of Children with Rubinstein-Taybi Syndrome. [Turk J Anaesthesiol Reanim](#). 2016 Jun;44(3):152-4.
- (34) Costain G, Kannu P et al. Genome-wide sequencing expands the phenotypic spectrum of *EP300* variants. [Eur J Med Genet](#). 2018 Mar;61(3):125-129.
- (35) Welters A, El-Khairi R et al. Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia in children with Rubinstein–Taybi syndrome. [Eur J Endocrinol](#). 2019 Aug;181(2):121-128.
- (36) [de Castro Coelho F](#), [Câmara S](#) et al. Septate Uterus in a Girl with Rubinstein–Taybi Syndrome. [Case Rep Pediatr](#). 2018 Apr 8;2018:7878156.
- (37) Boot MV, van Belzen MJ et al. Benign and malignant tumors in Rubinstein–Taybi syndrome. [Am J Med Genet A](#). 2018 Mar;176(3):597-608.
- (38) Zavras N, Mennonna R et al. Circumscribed Storiform Collagenoma Associated with Rubinstein-Taybi Syndrome in a Young Adolescent. [Case Rep Dermatol](#). 2016 Mar 5;8(1):59-63.
- (39) Butler GH, Boyle M et al. One to Watch: A Germ Cell Tumor Arising in an Undescended Testicle in Rubinstein-Taybi Syndrome. [J Pediatr Hematol Oncol](#). 2016 Aug;38(6):e191-2.
- (40) Milani D, Bonnarigo FA et al. Hepatoblastoma in Rubinstein–Taybi Syndrome: A Case Report. [Pediatr Blood Cancer](#). 2016 Mar;63(3):572-3.
- (41) Sy C, Henry J et al. Primary Diffuse Large B-Cell Lymphoma in a Patient with Rubinstein-Taybi Syndrome: Case Report and Review of the Literature. [World Neurosurg](#). 2018 Jan;109:342-346.
- (42) Olyaei Y, Sarmiento JM et al. Rubinstein-Taybi Syndrome Associated with Pituitary Macroadenoma: A Case Report. [Cureus](#). 2017 Apr 11;9(4):e1151.
- (43) Villella A, Bialostocky D et al. Rubinstein-Taybi syndrome with humoral and cellular defects: a case report. [Arch Dis Child](#) 2000; 83: 360-361.
- (44) Saettini F, Morrato D et al. A novel *EP300* mutation associated with Rubinstein-Taybi syndrome type 2 presenting as combined immunodeficiency. [Pediatr Allergy Immunol](#). 2018 Nov;29(7):776-781.
- (45) Lougaris V, Facchini E et al. Progressive severe B cell deficiency in pediatric Rubinstein-Taybi syndrome. [Clin Immunol](#). 2016 Dec;173:181-183.