

# SINDROME DE RUBINSTEIN-TAYBI

RAOUL C. M. HENNEKAM

*Departamento de Genética Clínica y Dismorfología, University College, Londres, Instituto de Salud Infantil, Londres, Gran Bretaña, y Departamento de Pediatría e Instituto de Genética Humana, Universidad de Amsterdam, Academic Medical Center, Amsterdam, Holanda*

*El síndrome de Síndrome de Rubinstein-Taybi es un síndrome de anomalías congénitas múltiples, que se caracteriza principalmente por presentar rasgos faciales particulares, pulgares y dedos gordos del pie anchos, talla baja y retraso mental. Los rasgos faciales son característicos debido a su morfología y expresión facial. El síndrome muestra características pleiotrópicas [es decir, una misma causa genética da lugar a distintas manifestaciones en diferentes órganos y sistemas], de las cuales las más importantes son el comportamiento, los problemas ortopédicos, la formación de queloides y una predisposición al desarrollo de tumores. El síndrome está causado por una pérdida o delección o por mutaciones constitucionales de novo en el gen CBP (gen de la proteína de unión a CREB), o en el gen p300. La forma de tratamiento es sintomática y de apoyo al paciente.*

[...]: Nota del revisor

## INTRODUCCIÓN

El *síndrome de Rubinstein-Taybi* (SRT) es un síndrome de anomalías congénitas múltiples que se caracteriza principalmente por rasgos faciales particulares, pulgares y dedos gordos del pie anchos, y retraso mental. Lo

describieron en 1957 por primera vez tres cirujanos ortopédicos griegos en una revista ortopédica francesa como “una nueva clase de malformaciones congénitas de los pulgares, absolutamente simétricas” (Michail et al., 1957). En ese mismo año, Jack Rubinstein, un pediatra de Cincinnati, identificó hallazgos similares en una niña. Junto con Hooshang Taybi, un radiólogo pediátrico de Oklahoma, recopilaron un total de seis casos más que publicaron en 1963 (Rubinstein and Taybi, 1963). El nombre de SRT fue sugerido por Coffin (1964) y Job et al. (1964), y escogido definitivamente por Warkany (1974).

El síndrome de Rubinstein- Taybi puede considerarse como uno de los síndromes arquetipo en la genética clínica: primero se reconoció clínicamente, luego surgieron diversos estudios que definieron el espectro completo de manifestaciones clínicas, a ello siguió un reconocimiento gradual de las características del comportamiento y de una predisposición al desarrollo de tumores, la localización en el genoma del gen responsable a través de un número reducido de individuos con una anomalía cromosómica, la clonación del gen por medio de técnicas moleculares avanzadas, la construcción de modelos animales, los estudios funcionales que ayudaron al descubrimiento de un segundo gen involucrado, la cooperación entre médicos y científicos para explicar el fenotipo a través del estudio de las distintas funciones del gen, y finalmente el reciente y creciente interés en la historia natural.

## **Incidencia**

Muchos de los estudios previos sobre la incidencia del SRT no son fáciles de interpretar, debido a la incertidumbre sobre el diagnóstico clínico. Un ejemplo común es la incidencia de 1 caso por cada 300 personas ingresadas en instituciones en Canadá, lo que habría indicado una frecuencia en la población de 1 en cada 300.000 (Simpson y Brissenden, 1973). Un seguimiento adecuado demostró que muchas de estas personas no tenían el síndrome (Partington, 1990). En Holanda se ha intentado localizar a todas las personas afectadas en el país, a través de un antiguo registro. A través de este registro, la prevalencia al nacimiento fue de 1/100.000-1/125.000 en los años 80 (Hennekam et al., 1990a), y se ha comprobado que esto también es correcto para el período comprendido entre 1988 y 2007. El SRT ocurre tanto en

hombres como en mujeres, con igual frecuencia y se ha descrito en poblaciones muy variadas. El número de casos reportados en no caucásicos es bajo. Esto probablemente representa un sesgo socioeconómico o de publicación o, lo que es menos probable, una menor incidencia en este grupo de población.

### **Criterios diagnóstico**

No hay criterios diagnósticos definidos como tal para el SRT, pero las características cardinales están bien definidas. Estas incluyen anomalías faciales, pulgares y dedos gordos del pie anchos y angulados, retraso del crecimiento, retraso mental y problemas de comportamiento (Hennekam et al., 1990b; Rubinstein, 1990; Stevens et al., 1990a). Los rasgos faciales de un niño con Rubinstein- Taybi son característicos. Esto se debe, en parte, a las características dismórficas [rasgos faciales diferentes de los habituales]: microcefalia, frente prominente, hendiduras palpebrales de oblicuidad descendente, puente nasal ancho, perfil nasal convexo con el septo nasal [también denominado “columella”] sobresaliendo por debajo del nivel de las alas nasales, paladar arqueado, labio inferior evertido, mandíbula pequeña (micrognatia), y anomalías menores en la forma, posición o rotación de las orejas. Ver figura 47.1



Fig. 47.1 Niña de dos años con SRT (debido a microdelección de la región cromosómica 16p13.3). Ya se aprecian las características faciales típicas del síndrome.

La expresión facial también es muy característica: la mueca o sonrisa poco común, junto con el cierre casi completo de los ojos es casi universal. Las características faciales muestran un cambio considerable a través del tiempo (Allanson 1990; Hennekam, 1993). Ver figura 47.2



Fig. 47.2

Mujer de 39 años con SRT (es la misma persona que la de la Fig. 47.1) mostrando el fenotipo facial de adulto, incluyendo la sonrisa con mueca típica. Es capaz de hacer un buen uso de sus pulgares anchos y angulados.

Los recién nacidos habitualmente muestran una cara rellena, algo edematosa, pelo inusualmente oscuro, hendiduras palpebrales de oblicuidad ascendente, nariz con la “columella” sobresaliente, labio inferior grueso y micrognatia leve. Con el tiempo, la cara se alarga, las hendiduras palpebrales giran hacia abajo debido al crecimiento relativo menor del cigoma, el perfil de la nariz se hace más convexo, la “columella” sobresale más y el labio inferior se evierte. Las orejas pueden ser simples y pequeñas. Puede haber fositas [o “pits”] en la parte posterior del hélix [reborde externo de la oreja].

La mayoría de los individuos afectados presentan pulgares y dedos gordos del pie anchos. Ver figura 47.3

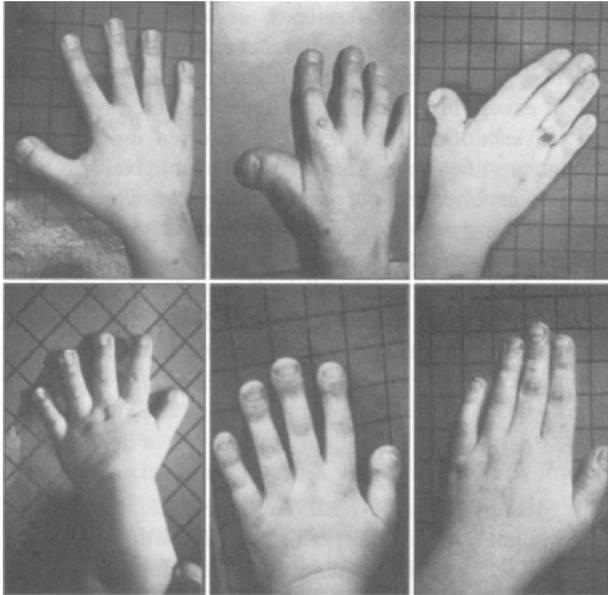


Fig. 47.3

Manos de 6 personas con SRT, mostrando la variabilidad de las malformaciones de los pulgares.

Aproximadamente un tercio de las personas con SRT tienen los pulgares y dedos gordos del pie [también llamados “hallux” en singular o “halluces” en plural] angulados en posición varo [desviados hacia fuera] o valgo [desviados hacia dentro]. Radiológicamente, se puede apreciar ensanchamiento o duplicación parcial del primer metacarpiano, metatarsiano y falange próxima o distal del primer dedo, pero no se han descrito casos con polidactilia preaxial completa [es decir, duplicación del primer dedo de la mano o del pie]. Se han descrito casos con polidactilia postaxial de los pies [sexto dedo supernumerario], así como sindactilia [fusión entre los dedos] del segundo y tercer dedo del pie, o tercer y cuarto dedos de la mano. La falange terminal del dedo tiende a ser ancha dando a la punta del dedo una forma de pala. También es frecuente la presencia de “pulpejos fetales” [almohadillado carnoso en la punta de los dedos].

El retraso del crecimiento es común pero no invariable (Stevens et al., 1990b). Puede ser evidente la osificación anormal en presencia de una fontanela anterior amplia que tarda en cerrarse. Se ha descrito algún caso de forámen parietal [defecto de osificación que en la radiografía se aprecia como un agujero en el hueso], retraso de la edad ósea y un aumento en la frecuencia de fracturas. Otros síntomas esqueléticos incluyen deformidad del tórax, desviación de la columna (escoliosis e hipercifosis, espina bífida en varios

niveles), hiperlaxitud articular (Robson et al., 1980; Hennekam et al., 1990b; Rubinstein, 1990), desprendimiento de la epífisis de la cabeza del fémur (Bonioli et al., 1993) y dislocación de la rótula (Hennekam et al., 1990b; Moran et al., 1993; Stevens, 1997). Otros hallazgos esqueléticos y anomalías de órganos internos y de la piel menos frecuentes han sido enumerados en otras publicaciones (Hennekam et al., 1990b; Rubinstein, 1990; Gorlin et al., 2001).

### **Etiología, patogénesis y genética**

El SRT generalmente se da de forma esporádica. Para una pareja sana con un hijo afectado, el riesgo empírico de recurrencia [es decir, la probabilidad de que pueda volver a suceder, basada en la experiencia disponible hasta el momento] es muy bajo y se estima en 1 en 1000 (Hennekam et al., 1990a). Sin embargo, si una persona con SRT es capaz de reproducirse, entonces la probabilidad de que tenga hijos afectados es una en dos (50%). En la literatura médica se han descrito tres casos en los que mujeres probablemente afectadas por el síndrome han tenido un hijo igualmente afectado (Hennekam et al., 1989; Marion et al., 1993; Petrij et al., 2000). En los tres casos, los niños tenían características físicas más pronunciadas y mayor grado de retraso mental que sus madres, por lo que el diagnóstico en la madre habría sido difícil sin el fenotipo [patrón o conjunto de manifestaciones clínicas] más pronunciado en sus hijos. Las tres madres tuvieron también al menos un hijo sin el síndrome.

En 1991, Imaizumi y Kuroki (1991), y poco después Tommerup et al. (1992) y Lacombe et al. (1992) describieron personas con SRT con una traslocación cromosómica recíproca *de novo* que compartían el mismo punto de rotura en la región cromosómica 16p13.3. Esto llevó a un grupo de investigadores holandeses a analizar a 24 individuos afectados, mediante técnicas de hibridación con fluorescencia *in situ* (FISH), utilizando sondas de esta región. En seis de ellos, se detectó una falta de señal de un cromosoma 16, lo que confirmaba la presencia de una microdelección (Breuning et al., 1993; Hennekam et al., 1993). En las familias disponibles, no se detectó la microdelección en ninguno de los progenitores, lo que indicaba que se trataba de una anomalía cromosómica nueva en esas personas. Utilizando marcadores

moleculares, se confirmó la presencia de una copia del cromosoma 16 de cada progenitor en 18 de ellos, lo que excluye la “disomía uniparental” [mecanismo genético por el que una persona puede tener las dos copias de un cromosoma determinado procedentes de un mismo progenitor, en lugar de hacerlo cada una de cada progenitor, como es lo habitual] como un posible mecanismo causante frecuente (Hennekam et al., 1993). Combinando los resultados de todos los estudios de microdelección publicados hasta el momento, la frecuencia de la microdelección 16p13.3 en el SRT explicaría aproximadamente el 10% de casos (41 de los 454 individuos estudiados hasta el momento). Las características clínicas entre aquellos casos con y sin microdelección son esencialmente las mismas, con la posible excepción de microcefalia, angulación de pulgares y dedos gordos, y duplicación parcial de dedos gordos, más frecuentes en los casos con microdelección( Hennekam et al., 1993).

Estudios posteriores centrándose en genes candidatos localizados en esta región cromosómica lograron identificar finalmente mutaciones en el gen *CBP* (Petrij et al., 1995). El gen Cyclic-AMC-regulated enhancer (CRE)-binding protein, o gen de la proteína de unión a CREB, se conoce normalmente como *CBP*. El *CBP* tiene un homólogo, el gen *p300*, localizado en la región cromosómica 22q13, que muestra una estructura primaria y función de gran similitud. Los dos actúan como coactivadores de la transcripción y también como potentes acetiltransferasas de las histonas, permitiendo que el ADN sea accesible a los factores de transcripción [que permiten el procesamiento de la información genética y la síntesis de la proteína correspondiente]. Son mediadores en rutas de señalización intracelular y participan en funciones celulares básicas tales como la reparación del ADN, el crecimiento celular, la diferenciación celular, la apoptosis [muerte celular programada], y la supresión tumoral (revisado por Goodman y Smolik, 2000). Combinando los resultados de estudios más amplios (Coupry et al. 2002; Kalkhoven et al., 2003; Hennekam, 2006), se encontró una mutación en el gen *CBP* en 63 de 155 pacientes (41 %). Estudios posteriores detectaron mutaciones en el gen *p300* en un número limitado de individuos (Roelfsema et al., 2005). La frecuencia real de mutaciones *p300* sigue siendo incierta. En este momento, se desconoce si hay otra causa del

SRT [aunque esto es muy posible dada la significativa proporción de casos sin mutación identificada].

### **Pruebas diagnósticas**

El diagnóstico de SRT es fundamentalmente clínico y se basa en el reconocimiento de las características típicas. Se debe hacer un cariotipo, o análisis de cromosomas, en todas las personas que se consideren afectadas. Es fácil acceder a la realización de estudios FISH para detectar la microdelección en el cromosoma 16p 13.3 utilizando sondas que hibridan en diferentes regiones del gen *CBP* (Petrij et al., 2000) [también se puede realizar mediante el empleo de otras técnicas moleculares, como el MLPA]. Los estudios moleculares para detectar mutaciones en el gen *CBP* sólo están disponibles en determinados laboratorios de Estados Unidos y de Europa. Combinando estudios citogenéticos y moleculares se conseguirá la detección de una anomalía en el 50-55% de los casos.

### **Diagnóstico diferencial**

Como la combinación de características en el SRT es habitualmente fácil de distinguir, el diagnóstico clínico se puede hacer sin dificultad. El diagnóstico es más difícil cuando se ha pasado la etapa de bebé, ya que entonces las características faciales son más leves, pero vuelve a ser más fácil según la persona crece. Muchos de los componentes del síndrome pueden ocurrir como hallazgos aislados. Otras entidades sindrómicas con manifestaciones similares y que se pueden confundir con SRT son el síndrome de Saethre-Chotzen (Lowry, 1990), el síndrome de Cornelia de Lange (Kroth, 1966) (Capítulo 15), y la trisomía 13 (Capítulo 54). Las características faciales también muestran parecidos con el síndrome de Floating-Harbor y el de Gorlin-Chaudry-Moss (Gorlin et al. 2001). Se pueden observar pulgares anchos en los síndromes de Apert y Pfeiffer, y dedos cortos en la braquidactilia de tipo D y en el síndrome de Greig (Capítulo 41). Se han descrito algunos casos y familias con características que se solapan con las del SRT, pero se diferencian en que no presentan otras manifestaciones típicas del SRT (Gorlin et al., 2001).

## **MANIFESTACIONES Y MANEJO**

## **Crecimiento y Alimentación**

En el primer año de vida, el 80% de los niños con SRT tiene problemas de alimentación, causados principalmente por una hipotonía generalizada, reflujo gastroesofágico e infecciones recurrentes de vías respiratorias altas. A menudo se necesita alimentación por sonda nasogástrica durante varios meses, y en casos más graves puede ser necesario tener que recurrir a realizar una gastrostomía. La mayoría de los problemas de alimentación se resuelven a partir del año de edad (Grunow 1982; Hennekam et al., 1990b). Sigue habiendo reflujo después de este tiempo, pero normalmente no es un problema grave. Algunos de los individuos afectados desarrollan un apetito voraz al final de la niñez, en la adolescencia o en la edad adulta (Stevens et al., 1990b), que incluso puede parecerse al apetito de los niños con síndrome de Prader-Willi. En la edad adulta no suele haber problemas de alimentación, aunque es común que puedan tener episodios de atragantamiento.

Al nacer, la talla (49 cm. de media, rango: 43,9-53,3 cm), el peso (3100 gr. de media, rango: 2050-4280 gr.), y el perímetro craneal (34,2 cm en hombres, 32,2 cm en mujeres) están entre los percentiles 25-50, aunque el perímetro craneal de los hombres tiende a ser un poco inferior al de las mujeres (Rubinstein, 1990; Stevens et al., 1990b). Es frecuente una escasa ganancia de peso durante la infancia. En los primeros meses, todos los parámetros de crecimiento tienden a descender a percentiles inferiores: la talla al percentil 5, el peso por debajo del percentil 5, y el perímetro craneal al percentil 2. Durante la época de guardería y enseñanza primaria, la talla se mantiene en estos percentiles. Puede haber un gran aumento de peso en los niños durante estos años: la media suele estar entre los percentiles 25-50, lo que indica una proporción peso-talla habitualmente por encima del percentil 95. El exceso de peso es principalmente visible alrededor del abdomen, nalgas y muslos. En la adolescencia el peso baja de nuevo por debajo del percentil 5. El sobrepeso en las mujeres comienza un poco más tarde, entre los 5 y los 10 años. Es más fácil que se convierta en un problema a lo largo de los años (Hennekam et al., 1990b). Ni los niños ni las niñas experimentan el aumento de crecimiento o “estirón” habitual al llegar la pubertad, lo que contribuye a su baja estatura cuando son adultos. La estatura final es de 153,1 cm. en hombres y 146,7 cm. en mujeres. Hasta el momento, no se han publicado estudios sobre el eje de la

hormona del crecimiento en estas personas. Un pequeño pero detallado estudio llevado a cabo en Holanda en cinco pacientes no mostró ninguna anomalía (L Soor D' Ancona et al., comunicación personal).

## **Evaluación**

- Se debe medir el perímetro craneal, la talla y el peso al nacimiento y cada 6-12 meses durante la niñez, utilizando tanto las gráficas de crecimiento normales como las específicas para niños con SRT (Steven et al., 1990b). También se debe medir la velocidad de crecimiento durante la pubertad.
  - Si se detecta retraso del crecimiento, se debe evaluar el estado nutricional y descartar enfermedades crónicas. Si no se encuentra una explicación, se debe hacer un test de la hormona de crecimiento utilizando métodos estándar (respuesta de la secreción de hormona de crecimiento a L-DOPA o clonidina).
  - Se recomienda una monitorización cercana de los percentiles de peso y de la proporción talla-peso en la niñez tardía, pubertad y adolescencia.
- 

## **Tratamiento**

- En los niños y niñas, siempre que el percentil de peso sea adecuado para el percentil de talla, no se necesita una intervención directa debido al carácter auto-limitado del problema. Si se rechaza la ingesta por vía oral, se debe asegurar una toma adecuada de calorías por medio de alimentación nasogástrica, siendo la gastrostomía una opción para los casos más graves. Puede ser útil involucrar a un especialista en nutrición.
- El diagnóstico de SRT por sí mismo, sin la evidencia de unos resultados alterados en los estudios de la hormona de crecimiento, no es suficiente indicación para iniciar el tratamiento con hormona de crecimiento. La administración de hormona de crecimiento en ausencia de un déficit demostrable de ésta tiene un valor incierto en estos momentos, y sólo debería utilizarse en estudios de investigación controlados.
- No hay medicación específica disponible para controlar el apetito. Por tanto, para evitar el sobrepeso, se recomienda una reducción de la ingesta de alimentos a través de una dieta baja en calorías y bien equilibrada, junto con un programa regular de ejercicio (al menos 30 minutos de actividad física

diaria). Esto se aplicaría en general para niños durante la infancia y para niñas desde la adolescencia en adelante. Si la obesidad produce complicaciones, se debe tratar como se suele hacer con cualquier otra persona de la población general.

## Desarrollo y comportamiento

El desarrollo psicomotor general es habitualmente lento en niños con SRT. La mayoría de los padres describen a estos bebés como de buen carácter, fáciles de tratar y cariñosos. La tabla 47.1 muestra una visión general de los hitos de desarrollo motor en lactantes con SRT (Hennekam et al., 1992).

TABLA 47.1 Hitos del desarrollo psicomotor en lactantes con SRT comparado con lactantes normales

Hito	<u>Síndrome de Rubinstein-Taybi</u>		<u>Niños normales</u>	
	Edad media (meses)	Rango	Edad media (meses)	Rango
Risa	2.5	2-6	2	2
Girar sobre sí mismo	10	4-18	6	5-7
Sentarse	16	9-24	7	6-8
Gatear	19	12-36	9	8-10
Ponerse de pie	29	11-80	9	8-10
Caminar	35	18-54	14	12-15

Las primeras palabras las pronuncian hacia los dos años, aproximadamente, mientras que las frases con dos o tres palabras pueden tardar hasta los cuatro años, o incluso hasta los siete. Entre los cuatro y cinco años, muchos niños comienzan de forma gradual a usar mucho más el lenguaje. A pesar de las anomalías en la anatomía oral y del retraso del habla, el mecanismo del habla y la articulación parecen normales en la mayoría de ellos. Algunos niños tienen un tono de voz nasal. La voz puede también ser de un tono alto. Muchos tienen un ritmo del habla rápido o entrecortado. A pesar de que es frecuente que tengan un vocabulario limitado (correspondiente al Cociente Intelectual, C.I.), las habilidades para comunicarse, por lo general, son

extraordinariamente buenas. En casos excepcionales, algunos de estos niños nunca aprenden a hablar, y requieren lenguaje de signos u otros sistemas para comunicarse.

La media de C.I. fue 36 (rango 25-79) en un estudio (Hennekam et al., 1992), y 51 (rango 33-72) en otro (Steven et al., 1990a). El C.I. manipulativo es generalmente superior al C.I. verbal. Cuando son mayores, el C.I. global decrece debido a la medida de distintas habilidades a distinta edad; por ejemplo, en una edad más tardía, la formación de conceptos y tareas de lenguaje más complejas tienen más peso en estas pruebas. El descenso en el C.I. no está causado por deterioro mental ni por regresión.

Los niños con SRT generalmente tienen buen carácter, son afables, felices y fáciles de tratar. Aún así, un 25% de los padres comenta que tienen problemas de comportamiento, habitualmente caracterizados por falta de atención, testarudez, falta de constancia en las tareas, necesidad de atención continua por parte de los padres y cambios repentinos de humor (Hennekam et al., 1992). Al crecer, el comportamiento puede ser incluso más difícil, y pueden desarrollar un carácter obsesivo-compulsivo. Las habilidades sociales suelen ser un punto fuerte en estas personas. Sin embargo, hay algunas personas que muestran un comportamiento genuinamente autista. Es frecuente ver a niños de más edad y a adultos, a los que les gusta estar solos, evitando las multitudes y el ruido excesivo.

## **Evaluación**

- Cada niño debería ser evaluado en intervalos regulares de 2-3 años, por medio de una valoración sistemática del desarrollo psicomotor, que comience a los 3-4 años, para asegurar un apoyo educativo adecuado al potencial del niño.
- Cada 3 años, se debería comprobar la visión y la audición. En adultos se recomienda una evaluación oftalmológica cada 5 años (ver el apartado Oftalmología).
- Se deben evaluar el apoyo a la familia y las necesidades psicológicas y emocionales de toda la familia.

## Tratamiento

- La mayoría de los niños necesitan algún grado de atención educativa individualizada, tanto si es en un ámbito de educación especial como si es ordinaria con apoyo.
- Los niños con el SRT se pueden beneficiar de logopedia, fisioterapia y valoración psicopedagógica.
  - Se debería incluir en el tratamiento el lenguaje de signos o cualquier otra técnica de comunicación para los niños que no llegan a hablar.
  - Los problemas de visión o de audición se deben tratar como en cualquier otro niño.
- Si hay cambios de comportamiento, se debería hacer una evaluación de problemas médicos comunes, tales como reflujo gastroesofágico o dolor de dientes.
- Los trastornos del comportamiento que se prolonguen en el tiempo pueden mejorar con técnicas de modificación del comportamiento, normalmente a través de las instrucciones de un psicólogo o de un especialista en el desarrollo.
- El tratamiento de los trastornos del comportamiento a través de fármacos puede ser útil en casos individuales. El tratamiento se debe adaptar a las necesidades individuales de cada persona, ya que no se conoce medicación psicoactiva que tenga un beneficio en particular. La selección de fármacos no debe ser distinta de la que se haría con cualquier otra persona de la población general.
- Para los adultos que dejen de vivir con sus padres o familia, se debe buscar una solución adecuada. Normalmente, aquellos con retraso mental suelen pasar a una casa tutelada o a cualquier otra forma de vida supervisada.

## Oftalmología

Los niños con SRT presentan con frecuencia obstrucción de los conductos lacrimales (43% bilateral, 7% unilateral), lo que produce a menudo episodios repetidos de conjuntivitis. Otros problemas oculares incluyen ptosis [[caída del párpado que puede impedir parcialmente la visión](#)], estrabismo (58%), y errores de refracción [[del tipo de miopía o hipermetropía](#)] (41 %) (van

Genderen et al., 2000). Las cataratas, el glaucoma y el coloboma ocurren con menos frecuencia (menos de un 10%). La corrección de los errores de refracción es más importante en la segunda mitad del primer año [para no interferir con el desarrollo psicomotor]. La mayoría de los niños tienen miopía, aunque también se han descrito casos de hipermetropía y astigmatismo. Aproximadamente, la mitad de las personas afectadas tienen fotofobia.

Van Genderen et al. (2000) han descrito una alta frecuencia de disfunción retiniana (78%) en niños y adultos con SRT. Los electroretinogramas (ERG) mostraron disfunción de conos o de conos y bastones en un 58% de los individuos, y los potenciales evocados visuales latencias alteradas en un 63% de los 24 individuos estudiados. Con la edad, las anomalías retinianas y electrofisiológicas ocurren con más frecuencia. Por debajo de los 15 años, sólo se detectaron anomalías menores.

### **Evaluación**

- Debido a la alta frecuencia de anomalías oculares, es importante hacer una evaluación oftalmológica en los primeros 6 meses de vida. Esta evaluación debe incluir una prueba de función visual. A partir de entonces la vista se debe revisar cada 3 años.
- Una vez cumplidos los 16 años de edad, se recomienda realizar un estudio electrofisiológico [es decir, un ERG], cada 5 años en personas con SRT, a causa de la disfunción retiniana frecuente en niños de más edad y en adultos. Esta información es útil para la planificación educativa, laboral y residencial.

### **Tratamiento**

- Puede ser necesaria una intervención quirúrgica en caso de que haya estrechamiento u obstrucción de los conductos lacrimales, si los problemas no se resuelven. En algunos casos, puede ser necesaria la inserción de conductos lacrimales de cristal, aunque por regla general, esto no se hace hasta que el individuo es adulto.
- En algunos casos puede ser necesario tener que recurrir a la cirugía para corregir la ptosis o el estrabismo. Esto debe hacerse de la misma forma que se realizaría en la población general.

- Durante los dos primeros años de vida, casi nunca se necesita corrección de los errores de refracción, pero a partir de entonces puede ser necesario prescribir el uso de gafas.
- No se conoce un tratamiento efectivo para la fotofobia. Algunos de los niños y adultos que la padecen agradecen llevar un sombrero o gafas de sol.

## **Respiratorio**

La apnea obstructiva de sueño puede ser un problema considerable en un número reducido de personas con SRT (Hennekam et al. 1990b; Zucconi et al., 1993). Esta puede estar causada por la combinación de paladar estrecho, micrognatia, hipotonía, obesidad y un fácil colapso de las paredes de la laringe (Hennekam et al., 1990b). Es raro que se necesite una traqueotomía. La intubación [en caso de requerir anestesia para una intervención quirúrgica] puede resultar difícil debido al fácil colapso de la pared de la laringe. La apnea obstructiva del sueño se puede detectar por la costumbre de roncar, por adoptar una postura particular al dormir (con la cabeza entre las rodillas), por sueño ligero durante la noche y una somnolencia excesiva durante el día. Sin el suficiente descanso es frecuente que se produzcan cambios de humor, excitabilidad e irritabilidad. Estos trastornos de la respiración se se mantienen, pueden dar lugar, a largo plazo, a hipertensión pulmonar, hipertrofia ventricular derecha y finalmente descompensación o fallo cardiaco.

## **Evaluación**

- En las consultas de revisión se debe prestar atención especial a los posibles síntomas de apnea del sueño.
- Si se sospecha apnea del sueño, se debe hacer un estudio del sueño (polisomnografía).

## **Tratamiento**

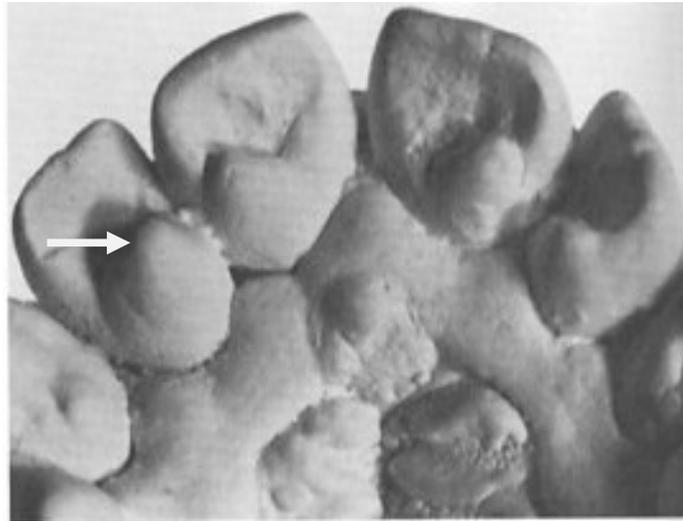
- En caso de apnea del sueño, la solución más simple es adoptar una posición óptima para dormir (Hennekam et al., 1990b; Zucconi et al., 1993). La presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP) suele tener éxito, pero [al implicar la colocación de una mascarilla sobre la nariz y la boca durante la noche] cabe la posibilidad de que no sea aceptada en personas con SRT.

- La adenoidectomía y/o tonsilectomía [extirpación de vegetaciones y amígdalas, respectivamente] pueden resultar útil en aquellas personas con una hipertrofia importante de las mismas que obstruya la vía aérea, pero no se recomienda de forma general en todos los casos.
- Si hay hipertensión pulmonar, se debe seguir el tratamiento habitual en estos casos.
- Si se requiere cirugía por cualquier motivo, el anestesista debe saber que la pared de la laringe puede colapsarse fácilmente y que [durante el proceso de la anestesia] el niño debe ser intubado antes de lo normal, y extubado después de lo que se extubaría a un niño normal.

## Dental

La edad de erupción de los dientes de leche y de los definitivos en niños con SRT es la misma que en el resto de los niños. La caries es frecuente (aproximadamente en un tercio de ellos), probablemente causada por problemas en el cuidado dental debido a la pequeña apertura de la boca, la malposición y formación de los dientes, y a la falta de cooperación. La hipodontia, hiperdontia [menor o mayor número de piezas dentarias de lo habitual, respectivamente] y los dientes natales pueden ser manifestaciones del síndrome. La característica dental más importante del SRT es la muy alta incidencia de “talones cuspídeos” en los dientes permanentes (92%). Pueden estar presentes también en los dientes de leche (9%) o a veces se pueden detectar en la mandíbula por medio de una ortopantomografía. Los talones cuspídeos son estructuras accesorias en forma de cúspide en la cara interna o lingual de los incisivos [es una especie de espolón en la cara interna de los incisivos centrales, ver figura más adelante]. Es raro encontrar dos o más talones cuspídeos en la población general o en otros síndromes, y este hallazgo apoya el diagnóstico de SRT de una forma importante (Hennekam y van Doome, 1990). Los talones cuspídeos incrementan la posibilidad de tener caries, ya que la comida se queda en el espacio formado entre dicho talón y la cara interna del diente, ligeramente cóncava.

Figura que muestra los talones cuspídeos en la cara interna en cuatro incisivos maxilares (tomado de Gorlin’s Syndromes of the Head and Neck. Hennekam, Krantz and Allanson, eds. 5th edition. Oxford University Press, 2010, p.454)



### **Evaluación**

- Se recomienda las visitas regulares al dentista, cada 6-12 meses, y adoptar medidas de profilaxis buco-dental. Normalmente, las primeras visitas al dentista suelen ser a los 2-3 años, para acostumbrar a los niños a los exámenes dentales. Es de gran ayuda contar con un dentista que tenga experiencia en el trato de niños y adultos con retraso mental.

### **Tratamiento**

- Se debe hacer énfasis en una higiene dental adecuada, como en cualquier otro niño. Suele ser más efectivo lavar los dientes con un cepillo eléctrico que con uno manual.
- Se debe seguir un cuidado dental estándar. Algunas personas con SRT tienen miedo a acudir al dentista y el tratamiento sólo es posible bajo anestesia. El anestesista debe estar al tanto que la pared de la laringe puede colapsarse fácilmente, como se ha indicado anteriormente, y que [\[durante el proceso de la anestesia\]](#) el niño debe ser intubado antes de lo normal, y extubado después de lo que se extubaría a un niño normal.
- Se puede limar la punta del talón cuspidé o rellenar el espacio entre el talón y la cara interna del diente.
- La malposición y el apiñamiento dental responden a la intervención ortodóntica habitual.

## **Cardiovascular**

Aproximadamente una tercera parte de personas con SRT tienen una anomalía cardíaca congénita. En la mayoría de los casos (65%) se trata de un defecto único (persistencia del conducto arterioso, defecto septal, coartación o estenosis pulmonar), mientras que el resto de los casos (35%) presentan dos o más defectos o una malformación cardíaca compleja. Los síntomas y el tratamiento de estos problemas no difieren de los de otros niños.

## **Evaluación**

- Está indicada una valoración cardiológica completa, incluyendo una ecocardiografía, en todas las personas con SRT en el momento del diagnóstico.
- El manejo y el posterior seguimiento dependerá del resultado de estas pruebas, de acuerdo con el criterio del especialista.

## **Tratamiento**

- Cualquier niño con SRT con una anomalía cardíaca debe ser referido a un cardiólogo pediátrico.
- En la mitad de los casos con un defecto único se necesita cirugía, mientras que en los casos más complejos ésta es necesaria en la mayoría de ellos (80%).
- Las indicaciones y el método para la intervención quirúrgica son los mismos que para la población general.
- Al igual que se hace en la población general, en personas con SRT y cardiopatía congénita se debe considerar la profilaxis con antibióticos antes y durante cualquier procedimiento que pueda producir bacteriemia (transitoria), como puede ser el tratamiento dental.

## **Dermatológico**

La formación de queloides [[crecimiento excesivo del tejido cicatricial](#)] puede ser un gran problema en adolescentes y en adultos con SRT. Se han descrito queloides en un 22% de los casos, y cicatrización hipertrófica en un 16% (Rohlfing et al., 1971; Goodfellow et al., 1980; Selmanowitz y Stiller, 1981; Sammartino et al., 1986; Hennekam et al., 1990b; Stevens et al., 1990a). Pueden producir dolor y picor extremo. Los queloides tienen la misma

localización en el resto de la población general, incluyendo el pecho, la parte alta de la espalda y la parte superior de los brazos. A veces un trauma mínimo tal como una picadura de abeja o incluso el roce de la ropa puede iniciar la formación de queloides. Curiosamente, los estudios moleculares han detectado pérdida de heterocigosidad en la región 16p13.3 en células de tejido queloideo [es decir, en aquellos pacientes con una mutación en una de las dos copias del gen del SRT en todas las células del organismo, se ha observado una pérdida adicional de la otra copia del gen, pero en este caso limitada a las células de la piel que posteriormente dan lugar al queloide; este mecanismo de “segundo evento” o “double-hit” es frecuente en otros trastornos genéticos y en el desarrollo de procesos tumorales], lo que podría explicar las dificultades para conseguir un tratamiento adecuado.

### **Evaluación**

- Una exploración física detallada suele ser suficiente para diagnosticar la formación de queloides. La biopsia puede ser difícil debido a la extrema firmeza del tejido y sólo debe realizarse cuando hay dudas diagnósticas.

### **Tratamiento**

- Los queloides son muy resistentes al tratamiento. Los antihistamínicos orales, los corticosteroides locales y la terapia con láser normalmente no resultan efectivos, y muchas veces producen más daño que mejoría. Ocasionalmente, se han tratado pacientes con radiación local, con buenos resultados.
- Es importante prevenir las heridas y traumatismos de la piel siempre que sea posible.

### **Genitourinario**

Casi todos los niños con SRT presentan descenso incompleto o retrasado de los testículos [lo que se conoce en términos médicos como “criptorquidia”]. Un 11% presenta hipospadias [localización anómala del orificio o meato urinario]. Se observan anomalías renales en un 50% de las personas afectadas, lo que puede aumentar la posibilidad de infecciones del tracto urinario.

La llegada de la pubertad ocurre al mismo tiempo que en la población normal y las características sexuales secundarias [los genitales externos] se desarrollan con normalidad. Las niñas normalmente tienen hipermenorragia [reglas abundantes] o metrorragia [sangrado no relacionado con la regla]. La fertilidad en mujeres con el síndrome probablemente es normal. No se conocen hombres adultos con SRT que hayan tenido hijos.

## **Evaluación**

- Se debe evaluar la posibilidad de criptorquidia e hipospadias en todos los varones con SRT en el momento del diagnóstico.
- Se recomienda la exploración ecográfica abdominal para determinar la existencia o no de anomalías estructurales renales.

## **Tratamiento**

- El tratamiento para la criptorquidia es el habitual en estos casos.
- El tratamiento quirúrgico se debe considerar en casos de hipospadias únicamente si ésta es grave o si hay infección recurrente.
- La hipermenorragia y la metrorragia normalmente responden al tratamiento con anticonceptivos orales. No se conocen contraindicaciones a este tratamiento.
- Algunos adolescentes y adultos de ambos sexos son activos sexualmente, por lo que se deben tener en cuenta los anticonceptivos y la educación sexual para estas personas, sus padres y otros cuidadores.

## **Sistema musculoesquelético**

Los individuos con una angulación significativa de los pulgares deberían ser evaluados para tratamiento quirúrgico antes de cumplir los dos años de edad, ya que dicha angulación puede tener consecuencias graves en la habilidad funcional de la mano (Wood y Rubinstein, 1987). La cirugía de los dedos gordos del pie angulados se debe realizar únicamente si afecta al andar o al llevar zapatos.

La hiperlaxitud articular no suele ser un problema en la época de lactante, pero una vez que el niño empieza a caminar sin apoyo la hipotonía y la hiperextensibilidad de las articulaciones pueden resultar problemáticas, debido a la laxitud de los ligamentos. Esto es más probable que ocurra si además

existe un problema de sobrepeso añadido. En estos casos, la marcha suele ser habitualmente más rígida o en ocasiones recordar los andares de un pato.

Las personas con SRT tienen una mayor predisposición y riesgo a que se produzca una dislocación de la cabeza del radio y de la rótula. Esta última puede resultar particularmente molesta y tener consecuencias importantes en la movilidad. Si no se trata a tiempo, la dislocación de la rótula puede dar lugar a complicaciones tales como el “genu valgum” [aproximación de las rodillas dando a las piernas una forma de X], la torsión de la tibia y contracturas de los flexores en la rodilla. Al cumplir aproximadamente 10 años, los niños con SRT pueden desarrollar desviaciones de la columna tales como cifosis, lordosis, y escoliosis. Algunos niños de más edad y adolescentes presentan una grave y prolongada inflamación aséptica de la articulación de la cadera, similar a la enfermedad de Perthes. En general, este problema se resuelve en uno o dos años sin intervención, pero puede ser necesario el tratamiento sintomático debido al dolor.

El desprendimiento de la epífisis de la cabeza del fémur, que normalmente ocurre en la adolescencia puede convertirse en un problema grave. Inicialmente suele ser silencioso, y una vez que se presentan los síntomas, los cambios radiográficos son por lo general ya graves. Siempre se debe hacer una evaluación detallada si hay dolor o si se aprecia un cambio en la forma de andar en los niños con SRT.

## **Evaluación**

- Se recomienda hacer una evaluación clínica anual de la cavidad torácica, de la columna vertebral y del patrón de la marcha.
- La fisioterapia puede ser útil para los niños que tengan dificultades para caminar.
- Ante un cambio en el patrón de la marcha está indicado realizar un análisis de la función y de la anatomía de la cadera, y se debe descartar la posibilidad de una dislocación de la rótula.

## **Tratamiento**

- El tratamiento de la escoliosis puede incluir un corsé ortopédico o la cirugía, al igual que ocurre con otros niños de la población general.
- Se debe tener en cuenta la posibilidad de corregir quirúrgicamente la angulación de los pulgares, si con esto se mejora la habilidad funcional de la mano. Se recomienda que se realice antes de los dos años de edad por un cirujano con experiencia en este procedimiento en niños con SRT.
- La inflamación aséptica de la articulación de la cadera se deberá tratar con descanso, incluyendo el uso de una silla de ruedas. Si las molestias se prolongan en el tiempo o si hay dolor importante, podría estar indicado el tratamiento quirúrgico.
- En casos de desprendimiento de la epífisis de la cabeza del fémur, el tratamiento es el estándar.

## **Neoplasia**

Se ha detectado un riesgo aumentado al desarrollo de tumores en el SRT (Miller y Rubinstein, 1995). No hay cifras exactas disponibles. La experiencia personal en Holanda indica que la frecuencia es de un 10%. La mayoría de los tumores son derivados de la cresta neural e incluyen rhabdomyosarcoma nasofaríngeo (Sobel y Woerner, 1981), neurilemoma intraespinal (Russell et al., 1971), feocromocitoma (Bonioli y Bellini, 1992), meningioma (Bilir et al., 1990; Hennekam et al., 1990b), otros tumores del cerebro (Hennekam et al., 1990a; Lannering et al., 1990; D'Cruz et al., 1993; Evan et al., 1993; Skou en et al., 1996), pilomatrixoma (Cambiaghi et al., 1994; Mauno et al., 1998), y leucemia aguda (Jona et al., 1978). Aproximadamente la mitad de los tumores son malignos. Los tumores normalmente se manifiestan antes de los 15 años (86%) (Miller y Rubinstein, 1995). Sin embargo, el meningioma tiene más posibilidades de ocurrir alrededor de los 40 años. Algunos estudios moleculares han demostrado pérdida de heterocigosidad en la región 16p13.3 en células tumorales (ver apartado de manifestaciones dermatológicas).

## **Evaluación**

- Si un niño con SRT presenta síntomas poco frecuentes, particularmente antes de cumplir los 15 años de edad, debe considerarse la posibilidad de un tumor.

- [Dada la falta de un patrón específico de tumores, por el momento] no se recomienda un protocolo de vigilancia de tumores. La mayoría de los tumores producen síntomas fáciles de reconocer. Los estudios de despistaje y de detección precoz no han mejorado los resultados. [Se recomienda mantener un umbral bajo para la realización de estudios correspondientes y necesarios ante niños con SRT que muestren síntomas sospechosos].

## **Tratamiento**

- El tratamiento es el mismo que para el resto de la población en general. Se debe tener en cuenta que hay un aumento en el riesgo de tumores primarios múltiples.

## **RECURSOS**

### **Panfletos y circulares**

Grupo de apoyo de EEUU: "The Rubinstein- Taybi book" (1997)

Grupo de apoyo de Inglaterra: "Rubinstein- Taybi syndrome: An information booklet" (2002)

Grupo de apoyo de Holanda: "Rubinstein- Taybi syndroom: informatie voor ouders" (2003)

### **Internet**

#### **Grupo de apoyo de Brasil**

ARTS

Rua Harmonia 722/81

CEP 05435-000

Sao Paulo-SP

Brasil

Teléfono: +55 11 4153 3211

Página web: [www.asíndrome.de.Rubinstein.Taybibrasil.org.br](http://www.asíndrome.de.Rubinstein.Taybibrasil.org.br)

## **Grupo de apoyo de Canadá**

Página web: [www.síndrome de Rubinstein Taybicanada.org](http://www.síndrome de Rubinstein Taybicanada.org)

## **Grupo de apoyo de Holanda**

Página web: [www.síndrome de Rubinstein Taybindroom.nl](http://www.síndrome de Rubinstein Taybindroom.nl)

## **Grupo de apoyo de Francia**

Association Francaise du Syndrome de Rubinstein- Taybi

5 Rue de Corvee

Cidex 8571 Jarjay

41000 Villerbon

Francia

Teléfono: +33 2 54 78 10 53

Página web: [www.afsrt.com](http://www.afsrt.com)

## **Grupo de apoyo de España**

Página web: [www.rubinstein-tabi.portalsolidario.net](http://www.rubinstein-tabi.portalsolidario.net)

## **Grupo de apoyo de Inglaterra**

Página web: [www.síndrome de Rubinstein Taybiuk.org](http://www.síndrome de Rubinstein Taybiuk.org)

## **Grupo de apoyo de EEUU**

Garry and Lorrie Baxter

P.O. Box 146

Smith Center, Kan a 66967

EEUU

Teléfono: 888-447-2989

Página web: [www.rubinstein-taybi.org](http://www.rubinstein-taybi.org)

## REFERENCIAS

- Allanson JE (1990) Rubinstein-Taybi syndrome: The changing face. *Am J Med Genet Suppl 6:38-41*.
- Bilir BM, Bilir N, Wilson GN (1990) Intracranial angioblastic meningioma and an aged appearance in a woman with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet Suppl 6:69-72*.
- Bonioli E, Bellini C (1992) Rubinstein-Taybi syndrome and pheochromocytoma. *Am J Med Genet 44:386*.
- Bonioli E, Bellini C, Senes FM, Palmieri A, Di Stadio M, Pinelli G (1993) Slipped capital femoral epiphysis associated with Rubinstein-Taybi syndrome. *Clin Genet 44:79-81*.
- Breuning MH, Dauwerse JG, Fugazza G, Saris JJ, Spruit L, Wijnen H, Tommerup N, van der Hagen CB, Imaizumi K, Kuroki Y, van den Boogaard MJ, de Pater JM, Mariman ECM, Hamel BCJ, Himmelbauer H, Frischauf AM, Stallings RL, Beverstock GC, van Ommen GJB, Hennekam RCM (1993) Rubinstein-Taybi syndrome caused by submicroscopic deletion within 16p13.3. *Am J Hum Genet 52:249-254*.
- Cambiaghi S, Ermacora E, Brusasco A, Canzi L, Caputo R (1994) Multiple pilomatricoma in Rubinstein-Taybi syndrome: A case report. *Pediatr Dermatol 11:21-25*.
- Coffin GS (1964) Brachydactyly peculiar face and mental retardation. *Am J Dis Child 108:351-359*.
- Coupry I, Roudaut C, Stef M, Deirue MA, Marshe M, Burgelin I, Taine L, Cruaud C, Lacombe D, Arveiler B (2002) Molecular analysis of the CREBBP gene in 60 patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *J Med Genet 39:415--421*.
- D'Cruz CA, Karmizin N, Johal JS, Halligan G, Faerber EN (1993) Malignant neoplasms in patients with the Rubinstein-Taybi syndrome. *Pediatr Pathol 13:102*.
- Evans G, Burnell L, Campbell R, Gattamaneni HR, Birch J (1993) Congenital anomalies and genetic syndrome in 173 cases of medulloblastoma. *Med Pediatr Oncol 21:433-434*.
- Goodfellow A, Emmerson RW, Calvert HT (1980) Rubinstein-Taybi syndrome and spontaneous keloids. *Clin Exp Dermatol 5:369-370*.

- Goodman RH, Smolik S (2000) CBP/p300 in cell growth, transformation, and development. *Genes Dev* 14:1553-1577.
- Godin RJ, Cohen MM Jr, Hennekam RCM (2001) *Syndromes of the Head and Neck*, 4th ed. New York: Oxford Medical Press, pp. 382-387.
- Grunow JE (1982) Gastroesophageal reflux in Rubinstein-Taybi syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1:273-274.
- Hennekam RCM (1993) Rubinstein-Taybi syndrome: A history in pictures. *Clin Dysmorphol* 2:87-95.
- Hennekam RCM (2006) Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Hum Genet* 14:981-985.
- Hennekam RCM, van Doorne JM (1990) Oral aspects of Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet Suppl* 6:42-47.
- Hennekam RCM, Lommen EJ, Strengers JL, van Spijker HG, Jansen-Kokx TM (1989) Rubinstein-Taybi syndrome in a mother and son. *Eur J Pediatr* 148:439-441.
- Hennekam RCM, Steven CA, van de Kamp JJ (1990a) Etiology and recurrence risk in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet Suppl* 6:56-64.
- Hennekam RCM, van Den Boogaard MJ, Sibbles BJ, van Spijker HG (1990b) Rubinstein-Taybi syndrome in The Netherland. *Am J Med Genet Suppl* 6:17-29.
- Hennekam RCM, Baselier JCA, Beyaert E, Bos A, Blok JB, Jansma HB, Thorbecke-Nilsen VV, Veerman H (1992) Psychological and speech studies in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Ment Retard* 96:645-660.
- Hennekam RCM, Tilanus M, Hamel BC, Voshart-van Heeren H, Mariman EC, van Beersum SE, van den Boogaard MJ, Breuning MH (1993) Deletion at chromosome 16p13.3 as a cause of Rubinstein-Taybi syndrome: Clinical aspects. *Am J Hum Genet* 52:255-262.
- Imaizumi K, Kuroki Y (1991) Rubinstein-Taybi syndrome with *de novo* reciprocal translocation t(2; 16)(p13.3·p13.3). *Am J Med Genet* 38:636-639.
- Job JC, Rossier A, de Grandprey J (1964) Etudes sur les nanismes constitutionnels. II. Le syndrome de Rubinstein et Taybi. *Ann Pediatr* 11:646-650.

- Jonas DM, Heilbron DC, Ablin AR (1978) Rubinstein-Taybi syndrome and acute leukemia. *J Pediatr* 92:851-852.
- Kalkhoven E, Roelfsema JH, Teunissen H, den Boer A, Ariyurek Y, Zantema A, Breuning MH, Hennekam RCM, Peters DJM (2003) Loss of CBP acetyltransferase activity by PHD finger mutation in Rubinstein-Taybi syndrome. *Hum Mol Genet* 12:441-450.
- Kroth H (1966) Cornelia de Lange syndrome I in twins (Amsterdam type of degeneration). *Arch Kinderheilkd* 173:273-283.
- Lacombe D, Saura R, Taine L, Battin J (1992) Confirmation of assignment of a locus for Rubinstein-Taybi syndrome gene to 16p13.3. *Am J Med Genet* 44:126-128.
- Lannering B, Marky I, Nordborg C (1990) Brain tumor in childhood and adolescence in west Sweden 1970-1984. Epidemiology and survival. *Cancer* 66:604-609.
- Lowry RB (1990) Overlap between Rubinstein-Taybi and Saethre-Chotzensyndrome: A case report. *Am J Med Genet* 6:73-76.
- Marion RW, Garcia DM, Karasik JB (1993) Apparent dominant transmission of the Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 46:284-287.
- Masuno M, Imaizumi K, Ishii T, Kuroki Y, Baba N, Tanaka Y (1998) Pilomatrixoma in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 77:81-82.
- Michail J, Matsoukas J, Theodorou S (1957) Pouce bot arque enforte abductions extensions et autres symptomes concimants. *Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot* 43:142-146.
- Miller RW, Rubinstein IH (1995) Tumors in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 56:112-115.
- Moran R, Calthorpe D, McGoldrick F, Fogarty E, Dowling F (1993) Congenital dislocation of the patella in Rubinstein Taybi syndrome. *Jr Med J* 86:34-35.
- Partington MW (1990) Rubinstein-Taybi syndrome: a follow-up study. *Am J Med Genet* 6 (Suppl):65-68.
- Petrij F, Giles RH, Dauwerse JG, Saris JJ, Hennekam RCM, Masuno M, Tommerup N, van Ommen GIB, Goodman RH, Peters DJM, Breuning MH (1995) Rubinstein-Taybi Syndrome is caused by mutation in the transcriptional co-activator CBP. *Nature* 376:348-351.

- Petrij F, Dauwerse HG, Blough RI, Gile RH, van der Smagt JJ, Wallerstein R, Maaswinkel-Mooy PD, van Karnebeek CD, van Ommen GJ, van Haeringen A, Rubinstein JH, Saal HM, Hennekam RCM, Peters DJ, Breuning MH (2000) Diagnostic analysis of the Rubinstein-Taybi syndrome: Five cosmids should be used for microdeletion detection and low number of protein truncating mutation. *J Med Genet* 37: 168-176.
- Robson MJ, Brown LM, Sharrard WI (1980) Cervical spondylolisthesis and other skeletal abnormalities in Rubinstein-Taybi syndrome. *J Bone Joint Surg Br* 62:297-299.
- Roelfsema JH, White SJ, Ariyirek Y, Bartholdi D, Niedrist D, Papadia F, Bacino CA, den Dunnen IT, van Ommen GJ, Breuning MH, Hennekam RC, Peters DJ (2005) Genetic heterogeneity in Rubinstein-Taybi syndrome: Mutation in both the CBP and EP300 genes cause disease. *Am J Hum Genet* 76:572-580.
- Rohlfing B, Lewis K, Singleton EB (1971) Rubinstein-Taybi syndrome. Report of an unusual cases. *Am J Dis Child* 121:71-74.
- Rubinstein JH (1990) Broad thumb-hallux (Rubinstein-Taybi) syndrome 1957-1988. *Am J Med Genet Suppl* 6:3-16.
- Rubinstein JH, Taybi H (1963) Broad thumbs and toes and facial abnormalities. *Am J Dis Child* 105:588-608.
- Russell NA, Hoffman HJ, Bain HW (1971) Intraspinial neurilemoma in association with the Rubinstein-Taybi syndrome. *Pediatrics* 47:444-447.
- Sammartino A, Cerbella R, Lembo G, Federico A, Loffredo L (1986) [Rubinstein-Taybi syndrome with multiple keloids]. *J Fr Ophthalmol* 9:725-729.
- Selmanowitz VJ, Stiller MJ (1981) Rubinstein-Taybi syndrome. Cutaneous manifestation and colossal keloids. *Arch Dermatol* 117:504-506.
- Simpson NE, Brissenden JE (1973) The Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Hum Genet* 25:225-229.
- Skousen GJ, Wardinsky T, Chenaille P (1996) Medulloblastoma in patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 66:367.
- Sobel RA, Woerner S (1981) Rubinstein-Taybi syndrome and nasopharyngeal rhabdomyosarcoma. *J Pediatr* 99:1000-1001.
- Stevens CA (1997) Patellar dislocation in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 72:188-190.

- Stevens CA, Carey JC, Blackburn BL (1990a) Rubinstein-Taybi syndrome: A natural history study. *Am J Med Genet Suppl* 6:30-37.
- Stevens CA, Hennekam RCM, Blackburn BL (1990b) Growth in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet Suppl* 6:51-55.
- Tommerup N, van der Hagen CB, Heiberg A (1992) Tentative assignment of a locus for Rubinstein-Taybi syndrome to 16p13.3 by a *de novo* reciprocal translocation, t(7;16)(q34;p13.3). *Am J Med Genet* 44:237-241.
- Van Genderen MM, Kind GF, Riemsdijk FC, Hennekam RCM (2000) Ocular features in Rubinstein-Taybi syndrome: Investigation of 24 patients and review of the literature. *Br J Ophthalmol* 84: 1177-1184.
- Warkany J (1974) Difficulties of classification and terminology of syndrome of multiple congenital anomalies. *Am J Dis Child* 128:424-425.
- Wood VE, Rubinstein JH (1987) Surgical treatment of the thumb in the Rubinstein-Taybi syndrome. *J Hand Surg (Br)* 12:166-172.
- Zucconi M, Ferini -Strambi L, Erminio C, Pestalozza G, Smirne S (1993) Obstructive sleep apnea in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Respiration* 60:127-132.