

Diagnóstico y tratamiento del síndrome de Rubinstein-Taybi: primera declaración de consenso internacional

Didier Lacombe ¹ Agnès Bloch-Zupan,² Cecilie Bredrup,³ Edward B Cooper,⁴ Sofia Douzgou Houge,⁵ Sixto García-Miñaur,⁶ Hülya Kayserili ⁷, Lidia Larizza ⁸, Vanesa Lopez Gonzalez,⁹ Leonie A Menke,¹⁰ Donatella Milani,¹¹ Francesco Saettini,¹² Cathy A Stevens,¹³ Lloyd Tooke,¹⁴ Jill A Van der Zee,¹⁵ Maria M Van Genderen,¹⁶ Julien Van-Gils,¹⁷ Jane Waite,¹⁷ Jean-Louis Adrien,¹⁸ Oliver Bartsch,¹⁹ Pierre Bitoun,²⁰ Antonia H M Bouts,²¹ Anna M Cueto-González,²² Elena Dominguez-Garrido,²³ Floor A Duijkers,²⁴ Patricia Fergelot,¹ Elizabeth Halstead,²⁵ Sylvia A Huisman,^{10,26} Camilla Meossi,¹¹ Jo Mullins,²⁷ Sarah M Nikkel,²⁸ Chris Oliver,²⁹ Elisabetta Prada,¹¹ Alessandra Rei,³⁰ Ilka Riddle,³¹ Cristina Rodriguez-Fonseca,³² Rebecca Rodríguez Pena,³³ Janet Russell,³⁰ Alicia Saba,³⁴ Fernando Santos-Simarro,³⁵ Brittany N Simpson,³⁶ David F Smith,³⁷ Markus F Stevens,³⁸ Katalin Szakszon ³⁹, Emmanuelle Taupiac,¹ Nadia Totaro,³⁰ Irene Valenzuela Palafoll ²², Daniëlle C M Van Der Kaay,⁴⁰ Michiel P Van Wijk,⁴¹ Klea Vyshka,⁴² Susan Wiley,³¹ Raoul C Hennekam¹⁰

Material suplementario adicional publicado únicamente en línea. Para acceder: <https://doi.org/10.1136/jmg-2023-109438>.

Para consultar los números de afiliación, ver el final del artículo.

Correspondencia al profesor Didier Lacombe, Departamento de Genética Médica, Hospital Universitario de Burdeos, e INSERM U1211, Universidad de Burdeos, 33076, Burdeos, Francia; didier.lacombe@chu-bordeaux.fr

Recibido el 1Junio 2023
Aceptado 15 Febrero 2024
Primera publicación en línea 12Marzo2024

©Autor(es) o su(s) empleador(es) 2024. Reutilización permitida bajo CC-BY NC. No reutilización comercial. Ver derechos y permisos. Publicado por BMJ.

Para citar: Lacombe D, Bloch-Zupan A, Bredrup C, et al. *J Med Genet* 2024; 61: 503-519.

RESUMEN

El síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) es un síndrome genético arquetípico que se caracteriza por discapacidad intelectual, rasgos faciales bien definidos, anomalías distales de las extremidades y crecimiento atípico, entre otros muchos signos y síntomas. Se produce por la presencia de variantes en cualquiera de los dos genes (*CREBBP*, *EP300*) que codifican para las proteínas CBP y p300, que tienen una función en la regulación de la transcripción y la acetilación de histonas. Como grupo de expertos internacionales y grupos de apoyo nacionales dedicados al síndrome, nos dimos cuenta de que actualmente existe una marcada heterogeneidad en los enfoques de diagnóstico clínico y molecular, y en las prácticas asistenciales en diversas partes del mundo. A continuación, esbozamos una serie de recomendaciones que documentan el consenso de un grupo de expertos internacionales sobre los criterios de diagnóstico clínico para los tipos de SRT (SRT1: *CREBBP*; SRT2: *EP300*), investigaciones moleculares, manejo a largo plazo de diversos problemas físicos y conductuales particulares y planificación de la atención. Las recomendaciones que aquí se presentan deberán evaluarse para mejorar y permitir la optimización continua del diagnóstico y la atención.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) (MIM (*Mendelian Inheritance in Man*) #180849; #613684; #610543) es un trastorno multisistémico con características físicas, cognitivas y conductuales, que puede ser causado por variantes en dos genes que regulan la transcripción a través de la remodelación de la cromatina. La afección lleva el nombre del pediatra estadounidense Jack Rubinstein y del radiólogo iraní Hooshang Taybi, quienes describieron a siete bebés afectados en 1963.¹ Hay >800 publicaciones sobre SRT y temas relacionados. En el marco de la Red Europea de Referencia Ithaca, un grupo de expertos internacionales reconoció la importancia de la igualdad de prácticas en los procedimientos de diagnóstico y atención para las personas con SRT. Para abordar esta cuestión, se estableció un grupo de consenso internacional, que realizó una revisión de la literatura, evaluó los datos críticamente, formuló conclusiones y celebró una reunión presencial a la que asistieron representantes de grupos de pacientes. Esto ha dado lugar a la presente serie de guías para el diagnóstico y la atención de las personas con SRT. Para conocer los métodos, consulte los [materiales suplementarios en línea](#) (Nota de la traductora: materiales suplementarios también más abajo en este documento, mediante [este enlace](#)).

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS CLÍNICOS

Definición

El objetivo de definir una entidad es que las personas afectadas y sus cuidadores que se enfrentan a signos, síntomas y problemas de salud similares puedan conocerse, compartir conocimientos, emociones y experiencias sobre el trastorno, apoyarse mutuamente y, de esta

Tabla 1 Principales hallazgos clínicos en porcentajes de personas con síndrome de Rubinstein-Taybi confirmado molecularmente

	HPO ID*	CREBBP (n=308)	EP300 (n=52)
Crecimiento			
Retraso crecimiento Intrauterino	0001511	49	42
Retraso crecimiento postnatal	0004322	75	66
Obesidad	0001513	29	39
Microcefalia	0000252	54	87
Características craneofaciales			
Cejas muy arqueadas	0002253	85	65
Pestañas largas	0000527	89	90
Pliegues epicánticos	0000286	44	15
Estrabismo	0000486	71	39
Miopia	0000545	56	24
Fisuras palpebrales hacia abajo	0000494	79	56
Puente nasal convexo	0000444	81	44
Columela bajo alas nasales	0009765	88	92
Sonrisa típica†	0000273	94	47
Paladar ojival	0002705	77	67
Cíngulas‡	0011087	73	4
Micrognatia	0000347	61	42
Orejas de bajo implante	0000369	44	27
Tronco y extremidades			
Pulgares anchos	0011304	96	69
Pulgares angulados	§	49	2
Puntas de dedos anchas	0011300	87	22
Háluces anchos	0010055	95	81
Hipertriosis	0000998	76	51
Queloides	0010562	23	10
Escoliosis	0002650	18	25
Anomalías cardiovasculares	0002564	35	26
Estreñimiento	0002019	76	54
Anomalías del tracto urinario	0000079	28	24
Neuromuscular			
Convulsiones	0001250	25	10
Cognición y comportamiento			
Discapacidad intelectual (de cualquier grado)	0001249	99	94
Autismo/trastorno del especto autista	0000729	49	25

*HPO ID, Identificador ontológico de fenotipo humano, por sus siglas en inglés.
 †Sonrisa caracterizada por fisuras palpebrales de luna creciente, hundimiento de pliegues labionasales, comisuras de la boca hacia arriba, normalmente con la boca casi cerrada, bermellón superior estrecho y bermellón inferior en puchero.
 ‡Dentición permanente.
 §No identificador HPO disponible; usamos como definición: angulación de la falange distal del pulgar hacia el eje anterior (lado radial) de la extremidad.

manera, facilitar la atención y la investigación. Por lo tanto, la esencia de una definición es permitir agrupar a las personas con el mismo diagnóstico.

Actualmente, se sabe que unas variantes de los genes *CREBBP* y *EP300* causan SRT.^{2,3} Se puede argumentar que el diagnóstico de SRT debe basarse en estos hallazgos moleculares y que los criterios de diagnóstico clínico ya no son necesarios. Varias cuestiones argumentan en contra de esto: hay personas con un fenotipo que se ajusta clásicamente al SRT, pero sin anomalías citogenéticas o moleculares detectables; hay personas con una variante genuina en *CREBBP* o *EP300* pero con un fenotipo diferente al fenotipo SRT⁴, lo que puede tener consecuencias

Tabla 2 Criterios diagnósticos clínicos para el síndrome de Rubinstein-Taybi

Cardinal	Sugestivos
1. Cara (al menos tres de seis).	a. Pre-eclampsia materna.
a. Cejas muy arqueadas.	b. Queloides.
b. Fisuras palpebrales hacia abajo.	c. Hipertriosis.
c. Puente nasal convexo.	1 punto si c es positivo, o
d. Columela por debajo de alas nasales.	3 puntos si a y/o b (con o sin c) son positivos.
e. Paladar ojival.	
f. Sonrisa típica.	
3 puntos o	
4 puntos si d y/o f son positivos.	
2. Esquelético.	
a. Pulgares y/o háluces angulados.	
b. Pulgares anchos.	
c. Háluces anchos.	
3 puntos si b y/o c es positivo, o	
4 puntos si a (con o sin b/c) es positivo.	
3. Crecimiento.	
a. Microcefalia.	
b. Retraso de crecimiento postnatal.	
2 puntos si a y/o b son positivos.	
4. Desarrollo.	
Retraso en el Desarrollo/discapacidad intelectual	
2 puntos.	

Puntuación Cardinal es positiva solo si dos de los cuatro grupos tienen puntuación positiva y también al menos o esquelético o craneofacial puntúa positivo.
Diagnóstico clínico definitivo de síndrome de Rubinstein-Taybi: Puntuación ≥ 12 y puntuación cardinal positiva
Diagnóstico clínico probable de síndrome de Rubinstein-Taybi: Score 8–11 y puntuación cardinal positiva. Esta puntuación merece un análisis molecular de *CREBBP* y *EP300*.
Diagnóstico clínico posible de síndrome de Rubinstein-Taybi: Score 5–7 y puntuación cardinal negativa. Esta puntuación merece un análisis molecular de *CREBBP* and *EP300*.
Diagnóstico clínico no probable de síndrome de Rubinstein-Taybi: Score 0–4 y puntuación cardinal negativa. Se recomiendan estudios adicionales para otras etiologías

importantes en el asesoramiento de pacientes y familiares; hay personas con una variante *CREBBP* o *EP300* de patogenicidad incierta, y cuyo fenotipo se asemeja al SRT solo en una medida limitada, lo que no confirma si la variante es o no causante del fenotipo; hay muchos países en todo el mundo en los que la disponibilidad de estudios moleculares es limitada y en los que los cuidadores tienen que confiar en un diagnóstico clínico para recibir asesoramiento. Por estas razones, concluimos que una definición clínica del fenotipo del SRT sigue y seguirá siendo necesaria.

No existe un conjunto ampliamente aceptado de criterios de diagnóstico clínico para el SRT. Utilizamos el mayor conjunto de datos publicados sobre personas con SRT y una variante *CREBBP* (n = 308) o *EP300* (n = 52)⁵ para determinar la sensibilidad de los signos y síntomas (tabla 1).

Se utilizaron las características puntuadas según disponibilidad, para evitar un sesgo. Los signos presentes en al menos el 75% de cualquiera de los dos grupos se aceptaron como suficientemente característicos de la afección. Además, añadimos tres características con una frecuencia más baja pero que son muy



Figura 1. Características cardinales de los criterios diagnósticos clínicos de cara y extremidades para el síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT).

específicas para SRT: (1) pulgares desviados radialmente; (2) formación de queloides; y (3) preeclampsia materna. Consideramos la posibilidad de añadir cingulas a estos criterios, pero nos abstuvimos de hacerlo porque este signo aún no está presente en el grupo de edad durante el cual normalmente surge una pregunta diagnóstica. Al desarrollar el sistema de puntuación, se observó que la presencia o ausencia del signo "pestañas largas" no contribuía a la sensibilidad, y dada la baja fiabilidad intraobservador de esta característica, se excluyó de los criterios de puntuación. Además, las características que se sabe que son altamente específicas para el SRT (sonrisa típica, pulgares desviados radialmente, columela por debajo de las alas nasales, queloides, preeclampsia materna) recibieron un valor ponderado más alto en el sistema de puntuación, para reflejar su importancia diagnóstica. A continuación, las características se subdividieron en Características Cardinales, que consideramos esenciales para el SRT, y Características Sugestivas, que están presentes con menos frecuencia pero que deberían levantar sospechas para el SRT (Tabla 2; Figura 1). La discusión posterior de estos criterios permitió el consenso para los criterios de diagnóstico clínico, basados en la presencia de características cardinales y sugestivas (R1). Si una persona obtiene una puntuación de 12 o más, puntuando positivamente en las características cardinales, el diagnóstico de SRT puede confirmarse clínicamente, independientemente de los resultados de las pruebas moleculares. Una puntuación de 8 a 11, incluida una puntuación positiva para las características cardinales, indica un diagnóstico probable de SRT, que requiere una confirmación adicional mediante pruebas moleculares. Una puntuación de 5 a 7, con o sin una característica cardinal, indica que el diagnóstico de SRT sigue siendo posible y que se recomiendan estudios moleculares. Una puntuación de 0 a 4 indica que el diagnóstico es poco probable y que se deben explorar otras explicaciones del fenotipo.

Somos conscientes de que la presencia de signos y síntomas inusuales no se incorpora en la puntuación como una característica negativa. Aun así, siempre hay que tenerlos en cuenta. Especialmente la presencia de un signo o síntoma inusual

en alguien con una puntuación que indique un diagnóstico probable o definitivo de SRT debe llevar a considerar la presencia de un segundo trastorno coexistente (posiblemente mendeliano). Además, en los signos de puntuación, especialmente en relación con las columelas bajas, se debe tener en cuenta el origen étnico, ya que en algunas etnias una columela baja es una variante común. Si la incertidumbre persiste, a menudo es útil evaluar tanto a los padres como a otros familiares (R2). Por último, en los primeros meses de vida, es posible que el retraso en el desarrollo y la alteración del crecimiento postnatal aún no se presenten, y es posible que solo se pueda obtener una puntuación definitiva a una edad en la que se consiga determinar de forma fiable.

Posteriormente, evaluamos si el conjunto de características diagnósticas permitía establecer el diagnóstico de forma fiable en un grupo de 100 personas con SRT confirmado molecularmente, que no habían formado parte del grupo de pacientes sobre el que se construyeron los criterios (Tabla S1). Todas las personas obtuvieron una puntuación de 5 o más, lo que indica que ninguno se habría excluido del diagnóstico de SRT según los criterios clínicos (sensibilidad completa). Solo siete pacientes puntuaron en el grupo Posiblemente SRT, otros puntuaron en el grupo Probable SRT (n=38) o Definitivamente SRT (n=55). Además, se evaluó si 45 personas con un grupo específico de variantes patológicas de *CREBBP* o *EP300*, que se ha considerado como una entidad separada (síndrome de Menke-Hennekam (MKHK); MIM #618332 / #618333),⁴ se distinguiría correctamente de SRT (Tabla S1). Los resultados mostraron que ninguno puntuó como SRT definitivo o probable, 9 lo hicieron como SRT posible y 36 como SRT improbable, por lo que las entidades pudieron discernirse correctamente. Para determinar la especificidad, se razonó que tres entidades que pueden parecerse al SRT y no son infrecuentes, es decir, el síndrome de Floating Harbour (FHS; MIM #136140) (n=45), síndrome de Wiedemann-Steiner (WDSTS; MIM #605130) (n=46) y síndrome de Cornelia de Lange (CDLS; MIM #122470) (n=100) deben distinguirse de forma fiable del SRT en función del conjunto de características clínicas ponderadas (Tabla S2). Los resultados mostraron que ninguna de las personas con

FHS y CDLS cumplía con los criterios para un diagnóstico definitivo de SRT, pero uno de los pacientes con WDSTS tenía dicha puntuación. Además, uno de los pacientes con WDSTS tenía una puntuación dentro del grupo Probable SRT, pero los autores presentes encontraron que tenía una gestalt facial clásica del SRT. Esto es de esperar, ya que el SRT es una cromatinopatía, y es probable que las variantes en otros genes que actúan en la misma vía también tengan consecuencias para el fenotipo y, en raras ocasiones, incluso alteren el fenotipo de manera significativa. Se planean más estudios para explicar este fenotipo inusual. Además, 8 de los 46 pacientes con WDSTS y 1 de los 100 pacientes con CDLS cumplieron con los criterios de SRT probable, lo que indica que la especificidad fue muy alta, pero no completa. Debido a la superposición en la función de los genes involucrados en las cuatro entidades, esto es de esperar.⁶ Los resultados concuerdan con nuestra experiencia clínica conjunta en el sentido de que, con poca frecuencia, la discriminación entre SRT y WDSTS basada en criterios clínicos puede ser extremadamente difícil. Esto ocurre con menos frecuencia en pacientes con CDLS y en FHS, pero el solapamiento fenotípico sigue siendo marcado. Obviamente, esto tiene consecuencias para los análisis moleculares en alguien con

tales puntuaciones (ver *Criterios de diagnóstico molecular*). Somos conscientes de que se necesitarán estudios prospectivos para determinar una especificidad y sensibilidad más fiables. Además, dichos estudios deben incluir a personas de ascendencia no europea, para evaluar si el sistema de puntuación será igualmente válido que en las personas de ascendencia europea.

Puntuación de gravedad

Un problema importante para las familias, especialmente en el momento del diagnóstico, es la indicación de la gravedad del SRT. Hasta la fecha, no se ha publicado ninguna puntuación de gravedad para SRT. En nuestra opinión, una comparación y ponderación de la gravedad y las influencias que los diversos signos y síntomas tienen en la calidad de vida de una persona afectada solo puede ser realizada por las personas afectadas y sus familias, y no únicamente por los médicos. Sugerimos que un grupo de familiares indique qué conjunto de problemas físicos, cognitivos y conductuales influyen más en la vida de las personas con SRT. Idealmente, estos criterios deberían estratificarse de acuerdo con la naturaleza de la causa genética molecular (R3).

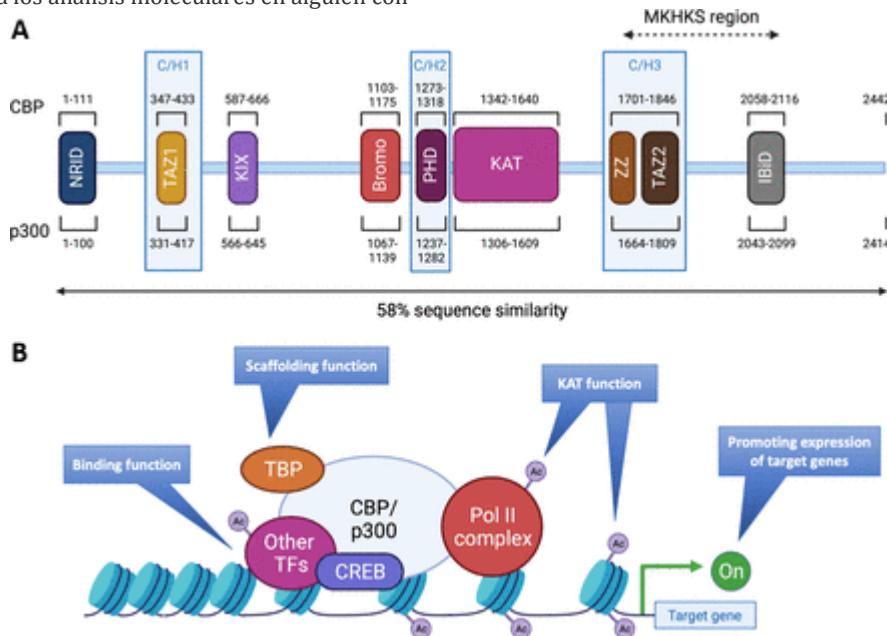


Figura 2 Estructuras y funciones de CBP/p300. (A) Las proteínas CBP y p300 están compuestas por 2442 aminoácidos (AA) y 2414 AA, respectivamente, con un 58% de similitud de secuencia dentro de sus dominios. Los distintos dominios están representados por su posición en la secuencia AA: dominio de interacción del receptor nuclear N-terminal (NRID o RID), región 1 rica en cisteína-histidina (C/H1) que contiene el adaptador transcripcional dedo de zinc 1 (TAZ1), dominio de interacción inducible por quinasa (KID) (KIX), dominio de bromo, C/H2 que contiene un homeodominio vegetal (PHD), dominio de lisina acetiltransferasa (KAT), C/H3 que contiene los dominios dedo de zinc (ZZ) y TAZ2 y dominio de transactivación de unión al interferón (IBiD). La región del síndrome de Menke-Hennekam (MKHKS) corresponde a la localización de las variantes de cambio de sentido que conducen a MKHKS. (B) CBP y p300 actúan como coactivadores transcripcionales de genes diana por diferentes mecanismos: (1) Función de unión al facilitar las interacciones físicas y funcionales de TF; (2) función de andamiaje que permite el reclutamiento de FT y, en particular, CREB; (3) Función KAT al catalizar la transferencia de grupos acetilo en residuos de lisina tanto de colas de histonas como de proteínas no histonas como el complejo RNAPolII y TF. Ac: grupo acetilo; TBP: proteína de unión a TATA; TF: factores de transcripción. Adaptado de un estudio de Van Gils *et al.*¹⁵

CRITERIOS DE DIAGNÓSTICO MOLECULAR

El SRT se ha subdividido en tipo 1 (SRT1; OMIM #180849) y tipo 2 (SRT2; OMIM #613684) asociado a variantes patogénicas heterocigóticas o reordenamientos en los genes *CREBBP* y *EP300*, respectivamente, que suelen conducir a haploinsuficiencia. Ambos genes codifican coactivadores transcripcionales parálogos con actividad de lisina acetiltransferasa.^{7,8} Las proteínas CBP y p300 juegan un papel crucial en el inicio de la transcripción al actuar como puente, uniendo los factores de transcripción a la maquinaria de transcripción, y a través de la acetilación de las histonas^{9,10} (Figura 2).

Espectro de mutación

Se han identificado variantes en *CREBBP* y *EP300* en el 55-75%^{2,3 11,12} y en el 8-11%^{3,5 13,14} de personas con SRT, respectivamente, de los cuales el 2-3% tienen delecciones del gen completo. En un 5-20% no se puede detectar ninguna anomalía molecular (R4). Hasta la fecha, se conocen más de 500 variantes patogénicas de *CREBBP* y más de 100 variantes patogénicas de *EP300*, distribuidas a lo largo de los 31 exones (Figura 3). Se han descrito varias variantes recurrentes de *CREBBP*, ~50% de las variantes de cambio de sentido se localizan en el dominio KAT¹⁵ y se producen reordenamientos recurrentes entre los intrones 1 y 2 de *CREBBP* debido a la alta frecuencia de secuencias repetidas o palindrómicas en esta región.^{16,17}

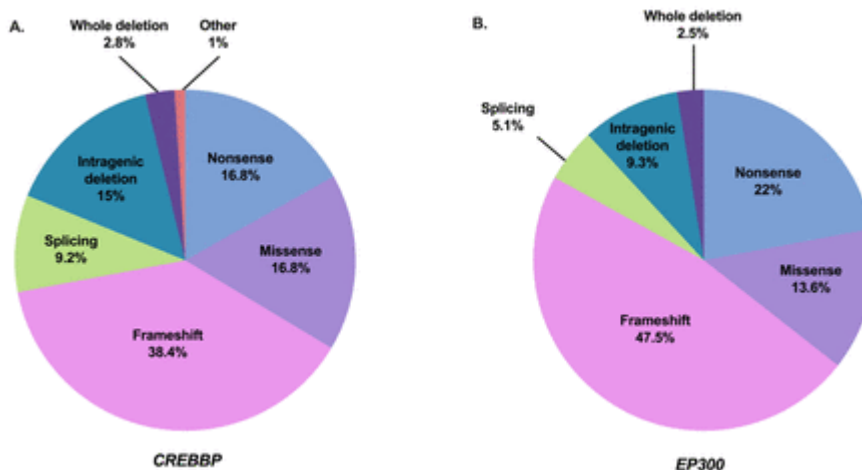


Figura 3 Espectro de mutación de *CREBBP* y *EP300* en personas con síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) (referenciado en la base de datos de variantes de HGMDPro y/o LOVD). (A) Distribución de 500 variantes patogénicas en *CREBBP* a las que se hace referencia como causantes de SRT1, incluidas 84 variantes sin sentido, 192 variantes de cambio de marco, 46 variantes de empalme, 84 variantes de cambio de sentido, 75 delecciones intragénicas, 14 delecciones que incluyen *CREBBP* por completo, 2 duplicaciones intragénicas y 3 reordenamientos complejos. (B) Distribución de 118 variantes patogénicas en *EP300* a las que se hace referencia como causantes de SRT2, incluidas 26 variantes sin sentido, 56 variantes de cambio de marco, 6 variantes de empalme, 16 variantes de cambio de sentido, 11 delecciones intragénicas y 3 delecciones que abarcan *EP300* por completo. Adaptado de un estudio de Van Gils *et al.*¹⁵

Correlación genotipo-fenotipo

Las personas con SRT1 y SRT2 pueden mostrar el fenotipo clásico, pero esto también puede variar. Las personas con SRT2 muestran en general características faciales típicas menos marcadas, sin desviación radial de los pulgares, tienen queloides con poca frecuencia y un nivel cognitivo promedio más alto.^{5,13,14} Sin embargo, la preeclampsia materna, el retraso del crecimiento intrauterino y la microcefalia son más frecuentes en SRT2 en comparación con SRT1.⁵

El tipo y el sitio de las variantes en *CREBBP* y *EP300* no se asocian con un fenotipo específico con respecto a la morfología externa, las malformaciones, la cognición o el comportamiento^{5,11,13,18 19} (R5). La excepción está formada por variantes sin sentido entre el final del exón 30 y el comienzo del exón 31 tanto de *CREBBP* como de *EP300*, que conducen a un fenotipo que difiere de SRT (Tabla 1) y ha sido designado como MKHK (OMIM #618332, #618333).^{4,20} Se planteó la hipótesis de que estas variantes de cambio de sentido afectan al plegamiento de CBP, específicamente a las propiedades de unión de los dominios ZNF2 (tipo ZZ) y ZNF3 (tipo TAZ) con otras proteínas.^{21,22}

El SRT muestra una amplia superposición fenotípica con otros trastornos mendelianos que afectan a la estructura de todo el genoma de la cromatina denominados "cromatopatías", como el FHS (OMIM #136140), el CDLS (OMIM #122470, #300590, #610759, #614701, #300882, #608749), WDSTS (OMIM #605130), el síndrome de Kabuki (OMIM #147920, #300867), el síndrome genitopatelar (OMIM #606170), el síndrome de Biesecker-Young-Simpson (OMIM #603736) y el síndrome de Gabriele-de Vries (OMIM #617557).

Aproximación diagnóstica

Hay dos puntos de entrada principales para las pruebas genéticas moleculares en el SRT: sospecha clínica de SRT o ausencia de sospecha clínica (Figura 4). Si la presentación clínica sugiere SRT, las pruebas de primera línea son el análisis dirigido de *CREBBP* y *EP300* mediante secuenciación de Sanger y amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple (MLPA) o mediante análisis de alto rendimiento (hibridación genómica comparativa de matrices (aCGH); secuenciación del exoma completo (WES) si es accesible). Si no se sospecha SRT en una persona con discapacidad intelectual y/o malformaciones, el primer nivel es el análisis de alto rendimiento (aCGH; WES o secuenciación del genoma completo).

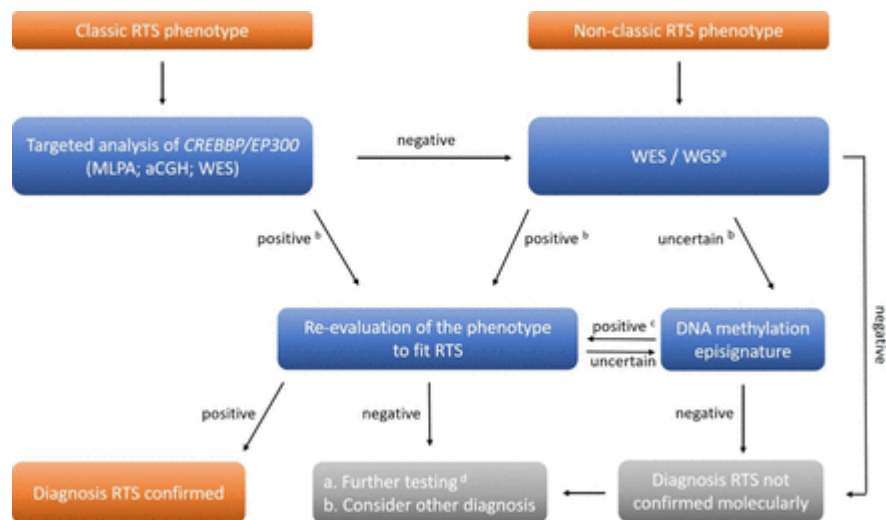


Figura 4 Vías diagnósticas moleculares para el síndrome de Rubinstein-Taybi. En personas con fenotipo SRT clínicamente clásico, el enfoque de diagnóstico molecular de primera línea es el análisis dirigido de *CREBBP* y *EP300* mediante secuenciación de Sanger y MLPA o mediante análisis de alto rendimiento (aCGH; WES). En las personas en las que no se sospecha SRT, se realiza aCGH y WES o WGS. ^a Incluyendo el análisis de *CREBBP* / *EP300* y los genes causantes de entidades relacionadas; ^b evaluación de los resultados mediante la clasificación ACMG²³; ^c firma epigenética específica para SRT²⁴; ^d estudios de ARN; búsqueda de mosaicismo. *Siglas en inglés:* aCGH, Arrays de Hibridación Genómica Comparada; ACMG, Colegio Americano de Genética Médica y Genómica; MLPA, Amplificación de Sondas tras Ligación Múltiple; SRT: síndrome de Rubinstein-Taybi; WES: secuenciación del exoma completo; WGS, secuenciación del genoma completo.

La evaluación de la variante debe realizarse utilizando la clasificación ACMG (American College of Medical Genetics and Genomics).²³ Se necesitan estudios adicionales de ARN en caso de variantes de empalme desconocidas. La sospecha de mosaicismo somático debe confirmarse en más de un tejido (hisopado bucal; células del epitelio vesical; biopsia de piel). El fenotipo debe ser reevaluado después de la identificación de una variante (posiblemente) patógena para confirmar que el hallazgo molecular se ajusta al fenotipo clínico. Si los análisis específicos arrojan resultados negativos y no se dispone de análisis de alto rendimiento, el diagnóstico sigue dependiendo del fenotipo clínico y puede que no sea posible un diagnóstico definitivo.

Si el diagnóstico clínico no se puede confirmar molecularmente, los análisis moleculares arrojan una variante de significado desconocido o el fenotipo no se ajusta al hallazgo molecular, se puede realizar un análisis de un patrón de metilación de todo el genoma (firma epigenética) ya que las personas con SRT tienen un patrón específico.²⁴

Si todos los estudios son negativos, se deben considerar otros diagnósticos. Sin embargo, en la actualidad, no se conocen todos los mecanismos moleculares que conducen al SRT, y si se cumplen los criterios de diagnóstico clínico para el SRT (ver *Criterios de diagnóstico clínico*), el diagnóstico de SRT sigue siendo el estándar para guiar el manejo y seguimiento del paciente.

Riesgo de recurrencia

El SRT se hereda como un rasgo autosómico dominante y ocurre *de novo* en más del 99% de los pacientes. Sin embargo, existe la ocurrencia familiar, ya sea si uno de los padres está relativamente afectado levemente, o debido a mosaicismo somático o de la línea germinal.^{25,26} Hasta la fecha, se han descrito ocho casos de mosaicismo somático o de la línea germinal y siete casos de transmisión de padres a hijos en más de 2000 personas afectadas notificadas, lo que indica que el riesgo de recurrencia empírica es

del 0,5 al 1%.²⁷ El riesgo de recurrencia para la descendencia de una persona afectada es del 50%, aunque puede ser menor debido a un aborto espontáneo (R6).

Diagnóstico prenatal

Sin antecedentes familiares positivos, el diagnóstico prenatal de SRT se realiza con poca frecuencia, ya que hay pocos signos prenatales confiables. La ecografía tridimensional verdaderamente detallada puede permitir mostrar características faciales sugerentes, pero la morfología de las extremidades, y específicamente los pulgares desviados radialmente, son los principales hallazgos para el diagnóstico.^{28,29} Otros que pueden ser útiles son el retraso del crecimiento intrauterino, polihidramnios, el subdesarrollo del cerebelo y las anomalías de la vesícula biliar.²⁶

La razón principal para realizar diagnósticos prenatales de SRT es el nacimiento de un hijo anterior con SRT en la familia. Si se ha detectado una variante causal en *CREBBP* o *EP300*, se pueden realizar diagnósticos prenatales moleculares fiables en muestras obtenidas por muestreo de vellosidades coriónicas o amniocentesis, o en células embrionarias obtenidas por fecundación *in vitro* (R7).

No se recomienda la realización de pruebas prenatales en familias sin un hijo previo con SRT y con una variante patógena conocida, mediante el cribado no invasivo de ADN fetal libre de células, ya que la interpretación de la patogenicidad de las variantes detectadas de esta manera puede ser extremadamente difícil. Esto limita la validez y el valor informativo de las pruebas prenatales y puede causar problemas éticos para las familias a la hora de decidir si se debe continuar o no con un embarazo. Cualquier prueba prenatal debe discutirse cuidadosamente con la pareja antes del procedimiento y se deben tener en cuenta las diferencias en la perspectiva de las parejas y la legislación nacional.

CUIDADOS NEONATALES

Reconocimiento

En un 86% de los niños se puede reconocer el SRT dentro del primer mes de vida y el 70% de estos en el primer día de vida; el ingreso hospitalario prolongado después del nacimiento se notificó en el 61%.³⁰ El reconocimiento temprano del SRT puede ayudar a identificar complicaciones y ayudar a las familias a sobrellevar la situación.³¹ Los rasgos faciales típicos del SRT evolucionan con el tiempo.³² El aspecto característico en el período neonatal difiere un poco, ya que se caracteriza principalmente por una frente prominente con hemangiomas («nevus por picadura de cigüeña») en la región de la glabella, hipertelorismo (aparente), epicanto y, a esa edad, fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba. El puente nasal tiende a ser recto, la punta corta y hacia arriba, y el tabique nasal no se extiende o solo se extiende ligeramente más allá de las alas.³² También se ve una boca pequeña, un paladar muy arqueado y una mandíbula pequeña. Las características adicionales pueden ser un cabello negro inusualmente grueso, una fontanela anterior grande y pestañas largas. Los recién nacidos con una variante en *EP 300* tienden a tener un fenotipo menos obvio.⁵ Las anomalías distales de las extremidades son las más características del SRT en el período neonatal y son similares a las de una edad más avanzada (ver *Criterios diagnósticos clínicos*). La criptorquidia es común.

Alimentación

Las dificultades de alimentación neonatal son frecuentes (71-80%), debido a la falta de coordinación en la deglución, la mala prensión del pezón, la hipotonía y el reflujo gastroesofágico.³³ En el 40% de los casos se requiere suplementación nutricional, incluida la alimentación por sonda gástrica, al igual que ocasionalmente las sondas percutáneas, pero la mayoría de los problemas de alimentación se habrán resuelto en el primer año de vida.³⁰ En caso de persistir las dificultades de alimentación, se debe consultar a otros profesionales (ver *Gastroenterología*). Aun así, la mitad de las madres informaron de una succión suficiente y se mostraron satisfechas con su experiencia de lactancia.³³ Se recomiendan instrucciones adecuadas para la lactancia materna, una posición adecuada y un estímulo continuo (R8).

Parámetros de nacimiento

Al nacer, la mayoría de los bebés se encuentran dentro del rango normal de peso, longitud y circunferencia de la cabeza,³⁴ aunque se ha reportado una mayor incidencia de microcefalia y restricción del crecimiento en bebés con variantes *EP300*, posiblemente relacionada con la preeclampsia que ocurre con frecuencia.⁵ No hay un mayor riesgo de parto prematuro.³⁵ Se recomienda el uso de gráficas de crecimiento específicas del SRT para monitorizar el crecimiento de manera adecuada (R9).

Manifestaciones sistémicas

Las diversas manifestaciones sistémicas del SRT se describen en otras partes de las directrices. El estudio de todo recién nacido con sospecha o confirmación de SRT debe incluir exámenes oftalmológicos (glaucoma; coloboma); evaluación cardíaca (malformaciones); y ecografía renal (malformaciones) (R10). Obviamente, los cuidados adicionales, como el cribado auditivo y las vacunas de referencia para recién nacidos, deben realizarse según la población general.

ENDOCRINOLOGÍA

Hipoglucemia

La hipoglucemia transitoria ocurre con baja frecuencia en recién nacidos con SRT y responde bien a los esquemas de manejo habituales (R11). El hiperinsulinismo hipoglucémico (HH) es muy raro, puede ocurrir después del nacimiento o en los primeros años de vida, a veces se asocia con enfermedades concurrentes y puede ser transitorio o permanente.^{36,37} Se ha descrito principalmente en niños con variantes *EP300*.⁵ El diagnóstico y tratamiento temprano de la HH es crucial para evitar el daño cerebral permanente.³⁸ El tratamiento es el mismo que en la población general: alimentación enteral frecuente, infusión continua de glucosa y diazóxido. Por lo general, se necesita una consulta con un especialista.³⁹

Crecimiento

El retraso del crecimiento posnatal es un sello distintivo del SRT.³⁴ Por lo general, dentro de los meses posteriores al nacimiento, la longitud, el peso y la circunferencia de la cabeza descienden de los valores normales a ~ -2SDS (desviación estándar). Ni los niños ni las niñas muestran un estirón puberal, lo que contribuye a una estatura adulta promedio de -3SDS tanto para hombres como para mujeres.³⁴ El uso de tablas de crecimiento específicas para SRT, basadas en pacientes confirmados molecularmente, facilita un seguimiento adecuado del crecimiento (R9). La deficiencia de la hormona del crecimiento (HC) es poco frecuente, pero se ha reportado en pocas personas, en quienes la terapia con HC resultó en un aumento de la estatura SDS.⁴⁰ Todo niño en el que el crecimiento difiere marcadamente del patrón de crecimiento de las tablas de crecimiento específicas debe ser evaluado para detectar la deficiencia de GH (R12). Si está presente, el tratamiento es el mismo que en la población general. Los niños y niñas prepúberes pueden desarrollar una forma corporal inusual debido al aumento del tejido graso alrededor del abdomen y las caderas, que desaparece en la pubertad en los niños, pero a menudo persiste durante toda la vida en las niñas.⁴¹

Pubertad

El momento de la pubertad y el desarrollo de los caracteres sexuales secundarios suelen estar dentro de los límites normales. La edad media de inicio de la pubertad fue de 12,2 años³⁵, con una edad media de la menarquia de 13,6 años.⁴¹ No hay indicios de que haya disminución en la fecundidad, aunque faltan estudios oficiales. Alrededor del 25% de los hombres y mujeres adultos con SRT son sexualmente activos.⁴² La educación sexual debe proponerse de acuerdo con el nivel de funcionamiento emocional y cognitivo⁴³, y se recomiendan opciones anticonceptivas como en la población general, teniendo en cuenta el nivel de funcionamiento del desarrollo (R13).

GASTROENTEROLOGÍA

Las malformaciones del tracto gastrointestinal, como la red duodenal y la malrotación, ocurren con baja frecuencia en los recién nacidos con SRT, aunque la frecuencia de la malrotación puede ser mayor que en la población general.^{44,45} La sintomatología es similar a la de los recién nacidos sin SRT y debe manejarse como en la población general.^{41,45}

Los problemas de alimentación se presentan con mucha frecuencia al nacer y pueden permanecer presentes durante un período prolongado de tiempo.^{41,45,46} Se prefiere la alimentación oral si es segura y factible, mientras que la alimentación por sonda puede ser necesaria y una

gastrostomía para uso a largo plazo. La participación de los dietistas suele ser útil (R14). Aunque los problemas de alimentación se explican en parte por infecciones respiratorias recurrentes e hipotonía, también el reflujo gastroesofágico (RGE) puede desempeñar un papel.⁴⁶ El RGE limitado se presenta en todos los lactantes y niños sanos; si causa síntomas excesivos, se denomina enfermedad por RGE (ERGE).⁴⁷ La sintomatología de la ERGE puede variar ampliamente, desde problemas de alimentación, erosiones del esmalte dental y neumonías recurrentes hasta inquietud y falta de sueño. La patogenia sigue siendo incierta.⁴⁶ La (E)RGE debe diferenciarse de la regurgitación excesiva después de la alimentación en lactantes asintomáticos, que suele indicarse como síndrome de rumiación infantil.⁴⁸ En muy raras ocasiones, puede desarrollarse esofagitis eosinofílica.⁴⁹ Dada la falta de evidencia para el tratamiento de la ERGE específicamente en el SRT, este debe ser como en la población general⁴⁷: hacer más espesos los alimentos y apoyar a los padres como primer paso. Si los síntomas persisten, se puede intentar una prueba inicial con tratamiento con IBP (inhibidores de la bomba de protones). Si los problemas continúan, se debe tener en cuenta una evaluación adicional. Si un ensayo de IBP mejora la sintomatología, esto no prueba de manera concluyente la ERGE relacionada con el ácido. El uso a largo plazo de IBP puede producir efectos secundarios⁵⁰ por lo tanto, en ensayos exitosos de IBP, las personas deben someterse a ensayos de destete de IBP regularmente (p. ej., después de 6 meses y anualmente a partir de entonces) para evaluar la utilidad de continuar el tratamiento con IBP, al tiempo que se mitigan los efectos de rebote mediante la reducción gradual de la dosis. Si los síntomas persisten o reaparecen, se puede considerar la realización de pruebas adicionales, como la prueba de impedancia de pH y/o la endoscopia (R15). La funduplicatura y otras intervenciones quirúrgicas no se recomiendan en una fase temprana del tratamiento, ya que tienen una tasa de fracaso relativamente alta, suelen causar complicaciones y pueden inducir disfagia y problemas de alimentación posteriores; debe reservarse para pacientes con ERGE comprobada que no responden a la terapia nutricional y médica óptima.⁵¹ Afortunadamente, las complicaciones de la ERGE a largo plazo, como el esófago de Barrett, son raras en el SRT⁵² y no se ha informado sobre casos de cáncer de esófago.

El estreñimiento es extremadamente prevalente en el SRT en todos los grupos de edad a lo largo de la vida.^{41,45} La causa sigue siendo desconocida, la enfermedad de Hirschsprung u otras etiologías identificables no ocurren con más frecuencia que en la población general. Se recomiendan investigaciones adicionales solo si la sintomatología sugiere una enfermedad subyacente. El tratamiento a largo plazo con aumento de las fibras dietéticas y la ingesta de líquidos, y los laxantes osmóticos orales siguen siendo la piedra angular del tratamiento⁵³ (R16). En casos graves, se pueden agregar laxantes estimulantes y se pueden seguir los esquemas de tratamiento como en la población general.

CARDIOLOGÍA Y NEUMOLOGÍA

Sistema cardiovascular

Las cardiopatías congénitas (CC) se presentan en el 30% de los casos, sin una correlación genotipo-fenotipo.^{18,54-56} Las diferencias reportadas en la incidencia según el origen étnico pueden explicarse por el sesgo de determinación y las diferencias en la metodología.⁵⁷ Las cardiopatías coronarias típicas son el ductus arterioso persistente, el foramen oval persistente y la comunicación interauricular y ventricular.^{5,13,19,55,58-60} Las personas con cardiopatía coronaria no tienen una tasa más alta de

otras malformaciones o están asociados con una función cognitiva deteriorada.

El sistema cardiovascular debe evaluarse en el momento del diagnóstico, incluyendo una ecografía cardíaca (R17). El tratamiento es el mismo que en la población general, incluyendo la profilaxis de la endocarditis según se indique. La cirugía es necesaria en el 15-22% de los pacientes.^{42,61} Las cardiopatías congénitas no causan complicaciones inesperadas en los adultos.⁴²

Los problemas cardiovasculares típicos de la población adulta general ocurren en adultos con SRT con menor frecuencia. La hipertensión arterial se reporta en el 10% de los adultos⁴² y la vigilancia y el tratamiento son similares a los de la población general (R18).

Sistema pulmonar

La dificultad respiratoria leve en las primeras horas de vida es común en los neonatos con SRT. El tratamiento solo es necesario si están presentes otros factores de riesgo, como la prematuridad. Las infecciones de las vías respiratorias superiores son comunes (ver *Inmunología*). Las infecciones del sistema respiratorio inferior son poco frecuentes⁴² y se explican por problemas de alimentación, microaspiraciones y reflujo gastroesofágico. Excepcionalmente, la inmunodeficiencia puede desempeñar un papel; la mayor frecuencia reportada de infecciones de las vías respiratorias inferiores fue causada por un sesgo del estudio.⁶² En caso de neumonía recurrente con sibilancias, ronquera o estridor, el paciente debe ser evaluado primero para detectar microaspiraciones y reflujo gastroesofágico⁴⁹ (R19). Si es negativo, se recomienda la búsqueda de inmunodeficiencia. Las bronquiectasias se han descrito solo en personas con disfunciones inmunológicas graves.⁶³

La enfermedad pulmonar intersticial que se hace evidente en la infancia⁶⁴ o en la edad adulta⁶⁵ es poco frecuente pero potencialmente grave. El diagnóstico se realiza a través de las características radiológicas del TAC y puede confirmarse mediante biopsia.⁶⁴ El manejo es como en la población general y es problemático.

El funcionamiento pulmonar también puede verse comprometido como consecuencia de enfermedades pulmonares restrictivas relacionadas con la escoliosis⁶⁶, y de hipertensión pulmonar causada por apnea crónica del sueño (apnea obstructiva del sueño (AOS))⁶⁷ (ver *Otorrinolaringología y Anestesiología*).

OFTALMOLOGÍA

Se han notificado anomalías oculares y/o visión reducida en el 20-80% de las personas con SRT.^{55,57,61,68-72} En la tabla S3 se presenta una visión general de las anomalías oculares. Todos los niños con SRT deben ser remitidos para una evaluación oftalmológica una vez que se sospecha el diagnóstico (R20).

Se informó que las anomalías oculares son más comunes en personas de Asia y América Latina que en los de África y Oriente Medio, pero esto puede estar sesgado.⁵⁷ Tanto las personas con variantes *CREBBP* como *EP300* presentan anomalías oculares, pero debido al pequeño número de datos sobre personas con variantes *EP300*, las diferencias en la ocurrencia siguen siendo inciertas.

Anomalías anatómicas

La obstrucción congénita del conducto nasolagrimal por una obstrucción membranosa persistente en la entrada del conducto en la nariz provoca ojos llorosos desde el nacimiento. Es mayoritariamente unilateral, con una incidencia de entre el 11% y el 47%. [55 57 59 71-74](#) El tratamiento sigue las directrices internacionales ([Obstrucción del conducto nasolagrimal en niños - Academia Americana de Oftalmología aao.org](#)), pero el cirujano debe ser consciente de los huesos más gruesos y los sacos lagrimales frágiles en los niños con SRT. [75](#)

La frecuencia notificada de glaucoma congénito varía del 4% al 11%. [55 57 61 72 75](#) El glaucoma puede ser unilateral o bilateral y asociarse a anomalías del segmento anterior como el coloboma del iris o la luxación del cristalino. Los síntomas incluyen lagrimeo, blefaroespasmos y fotofobia, y agrandamiento del ojo, que se manifiesta como megalocórnea y miopía que aumenta rápidamente. El tratamiento debe realizarse lo antes posible después del nacimiento, ya que puede conducir a una marcada pérdida de la visión ([www.eugs.org](#), [Glaucoma congénito - Europa - Academia Americana de Oftalmología aao.org](#)).

Se han descrito cataratas en el 6-25% de las personas con SRT [19 57 61 72 75](#) y suelen ser congénitas. [72](#) Se carece de cifras fiables de incidencia. El diagnóstico y tratamiento precoz en los primeros 2 meses de vida son obligatorios para evitar la privación visual, el tratamiento es como en la población general ([Cataratas Pediátricas: Introducción - Academia Americana de Oftalmología aao.org](#)). Es necesario un seguimiento frecuente para la corrección refractiva adecuada y la monitorización de las complicaciones secundarias. Las cataratas también pueden desarrollarse más adelante en la vida [71](#) ([R21](#)).

El coloboma se reporta en el 10% de las personas. [19 57 59 71-73](#) El coloboma puede afectar el iris, la coroides, la retina y/o el nervio óptico. Los síntomas dependen de la ubicación y el tamaño y pueden incluir pérdida del campo visual, visión reducida y fotofobia. No existe una terapia curativa, pero a veces el resplandor se puede reducir con el uso de gafas de sol.

Las anomalías retinianas ocurren con frecuencia [72](#) pero a menudo son sutiles, por lo que pueden pasar desapercibidas, sin pérdida severa de la visión, excepto por la degeneración macular secundaria a la miopía alta ([R21](#)). La evidencia puede estar presente en la distribución anormal del pigmento en la mácula y un electroretinograma por debajo de lo normal. En algunos pacientes, el aspecto anormal de la mácula está causado por hipoplasia foveal (Van Genderen, inédito).

Anomalías funcionales

La discapacidad visual (agudeza visual binocular mejor corregida <6/18) ocurre en el 20% de las personas [72](#) y generalmente se produce por anomalías anatómicas. Las anomalías graves bilaterales pueden conducir a nistagmo infantil debido a la disminución de la información sensorial desde el nacimiento. Los errores refractivos y el estrabismo son muy comunes, ambos ocurren en el 50-75% de las personas, y pueden cambiar rápidamente con la edad, lo que indica la necesidad de controles frecuentes, especialmente en menores de 5 años de edad [13 55 57 61 71 72](#) ([R21](#)). En los niños pequeños, es necesario corregir los errores de refracción altos para prevenir la ambliopía. Sin embargo, los niños pueden negarse a usar gafas si la mejora de la visión no es evidente de inmediato. La introducción gradual en situaciones en las que el niño se beneficia más de las gafas puede permitir que el niño se acostumbre a usar gafas ([R22](#)).

El tratamiento del estrabismo para prevenir la ambliopía es como en la población general, siempre que el ojo afectado no tenga ninguna anomalía congénita que inhiba la mejora de la visión.

La fotofobia es común debido a cataratas, glaucoma o triquiasis. [72](#) El tratamiento consiste en tratar la causa. La fotofobia secundaria a un coloboma o a una disfunción de la retina puede mejorarse protegiendo los ojos de la luz directa (solar) o usando gafas de sol.

OTORRINOLARINGOLOGÍA Y ANESTESIOLOGÍA

Oído

Las características faciales típicas en las personas con SRT incluyen un mentón pequeño y una cavidad oral pequeña que pueden provocar dificultades en las vías respiratorias y, junto con el reflujo gastroesofágico, pueden dar lugar a complicaciones como infecciones recurrentes del oído medio. [76](#) Puede producirse pérdida auditiva conductiva, neurosensorial y mixta. [77-79](#) Por lo tanto, se recomienda una evaluación auditiva periódica ([R23](#)).

Sueño

La anatomía facial anormal y el aumento de la colapsabilidad de las paredes laríngeas predisponen a las personas con SRT a tasas más altas de trastornos respiratorios del sueño y Apnea Obstructiva del Sueño (AOS). [80 81](#) Los trastornos del sueño son frecuentes en los niños, y ocurren en el 62% de los adultos. [42 61](#) La AOS se caracteriza típicamente por ronquidos y somnolencia diurna excesiva y afecta al 25% de los adultos con SRT. [42 61](#) Si está presente en niños, la anatomía facial suele ser marcadamente anormal y se acompaña de obesidad, hipotonía e hipertrofia adenoamigdal. [81](#) Al igual que con la población general, el manejo debe tener en cuenta los diversos factores causales, así como las posibles dificultades en el tratamiento tanto de niños como de adultos con SRT [67](#) ([R24](#)). La evaluación de los patrones de sueño mediante un cuestionario validado, como la Escala de Trastornos del Sueño para niños [82](#) puede ofrecer información tanto sobre los patrones de sueño como sobre la respuesta a la terapia ([R25](#)). Antes de una intervención quirúrgica mayor, se debe considerar la polisomnografía. [83](#) El tratamiento de los trastornos del sueño tiene como objetivo la aplicación de prácticas de sueño saludables, en particular la posición durante el sueño, las estrategias conductuales y el uso y la educación sobre las intervenciones farmacológicas. La melatonina debe usarse adecuadamente en personas con tipos específicos de insomnios y alteraciones del ritmo del sueño.

Anestesia

Aproximadamente el 48% de los adultos con SRT requieren cirugía al menos una vez, y la mitad de ellos requieren dos o más cirugías durante su vida. [42](#) Los niños con SRT no son una excepción, ya que reciben una mayor fracción de anestésicos en comparación con sus cohortes de la misma edad. [35](#) Como resultado de las manifestaciones multisistémicas del SRT, los anestesiólogos deben estar preparados para proporcionar un anestésico personalizado para esta población ([R26](#)).

La premedicación y el apoyo con terapia conductual pueden resultar beneficiosos en el entorno preoperatorio. En una única serie de casos, se describieron complicaciones como arritmias cardíacas asociadas a la administración intraoperatoria de atropina y succinilcolina, pero otros estudios han demostrado el uso seguro y eficaz en el SRT [84 85](#) y esta es también nuestra experiencia personal conjunta. La anatomía facial alterada

puede dificultar la ventilación con máscara, la laringoscopia y la intubación, y junto con las limitaciones de posición que pueden estar presentes debido a la escoliosis, la cifosis, la hiperlaxitud y la obesidad, puede justificar el uso de videolaringscopia o intubación con fibra óptica.^{35,86} En raras ocasiones, la colocación transnasal de una vía aérea nasofaríngea o una sonda nasogástrica se inhibe debido a las coanas estrechas o atréticas.

El manejo intraoperatorio de la ventilación y los cuidados post-extubación pueden complicarse por la presencia de laringotraqueomalacia y el aumento de la reactividad de las vías respiratorias. En el postoperatorio inmediato, el uso de opioides, aunque no está contraindicado, debe usarse con prudencia para prevenir la exacerbación de los síntomas obstructivos y la aceleración de posibles apneas. Se recomienda el uso perioperatorio de coadyuvantes analgésicos y ansiolíticos tales como antiinflamatorios no esteroideos, paracetamol y dexmedetomidina, si no está contraindicado como consecuencia de otras comorbilidades o consideraciones quirúrgicas. El inicio de la presión positiva transitoria y no invasiva en las vías respiratorias puede ser útil. Debido al elevado riesgo de complicaciones con la anestesia y con la manipulación de las vías respiratorias, se deben realizar esfuerzos especiales para agrupar los procedimientos no urgentes en un solo procedimiento anestésico, para mitigar la morbilidad potencial (R27).

DERMATOLOGÍA

El principal problema cutáneo en el SRT es la propensión a desarrollar queloides. Los queloides son crecimientos fibrosos no malignos que resultan de una respuesta anormal a lesiones o inflamaciones de la piel, y que se extienden más allá de los bordes de la herida original. Se cree que la patogénesis de los queloides involucra múltiples factores específicos del paciente (genética, edad, hormonas, origen étnico) y factores ambientales (traumatismo, cirugía, inflamación) que estimulan colectivamente la cicatrización de heridas y la inflamación persistente.⁸⁷ Los queloides espontáneos ocurren solo en síndromes genéticos,⁸⁸ lo que plantea la cuestión de si son realmente espontáneos o si existen factores ambientales desencadenantes no reconocidos.

El SRT se considera como el síndrome con mayor riesgo de desarrollo de queloides.⁸⁹ La frecuencia de personas con SRT en Holanda y Reino Unido que desarrollaron queloides fue del 24%.⁸⁹ Si bien los queloides ocurren con mayor frecuencia en asociación con las variantes de *CREBBP*, alrededor del 10% de las personas con variantes en *EP300* desarrollan tales cambios.^{5,13,56} En comparación con la población general, los queloides se desarrollan más temprano en la vida en personas con SRT,^{57,89} y aumentan con la edad: hasta un 60% se reportó en una cohorte de adultos.⁴² Se han registrado hasta 100 queloides en la misma persona.⁹⁰ En SRT, los queloides se observan con mayor frecuencia en los hombros y el pecho.⁸⁹ El desarrollo de queloides no se asocia con otros rasgos del fenotipo dentro del SRT.⁸⁹

Además de los problemas estéticos, los queloides causan dolor, picazón y reducción de la movilidad de la región afectada, lo que afecta gravemente la calidad de vida de los pacientes.⁸⁹ (R28). La prevención es difícil y los queloides pueden ser inevitables, ya que un traumatismo mínimo, como el roce de la ropa, puede ser suficiente para inducir la formación de queloides. No existen protocolos de tratamiento estandarizados para los queloides en personas con SRT. Las opciones terapéuticas incluyen inyecciones repetidas de esteroides dentro de la lesión, terapia con láser, compresión, radiación local, crioterapia y cirugía, ya sea individualmente o en combinación, pero ningún tratamiento es

completamente satisfactorio y la tasa de recurrencia sigue siendo alta.⁹¹ No existe una asociación detectable entre los queloides y el riesgo de cáncer, lo que sugiere diferentes etiologías o patogenias.⁹²

Otro problema cutáneo en el SRT que ocurre en el 17% de una serie de casos holandeses molecularmente confirmados⁹³ son los pilomatricomas múltiples: tumores cutáneos benignos derivados de la matriz capilar, que a menudo albergan mutaciones activadoras de la beta-catenina.⁹⁴ Estas lesiones del color de la piel, rojas o blancas, suelen aparecer en la cabeza y el cuello de niños y adolescentes, pero se producen en otros lugares y pueden aparecer también a edades más avanzadas. Los pilomatricomas suelen calcificarse, lo que hace que se sientan como bultos duros. Pueden coexistir con los queloides.^{19,95} Al igual que los queloides, a menudo hay múltiples pilomatricomas, y la pubertad puede actuar como un factor desencadenante. Se ha recomendado la extirpación quirúrgica completa⁹⁶, pero otros sugirieron la extirpación quirúrgica solo en caso de molestias.⁸⁹ (R29).

Las uñas encarnadas ocurren regularmente tanto en los dedos de las manos como en los pies, especialmente en los pulgares parcialmente duplicados y los halluces,³⁵ y pueden causar dolor e infecciones de la piel. Las instrucciones adecuadas sobre el cuidado de las uñas y evitar los zapatos estrechos pueden prevenir la aparición de uñas encarnadas (R30). El tratamiento es el mismo que en la población general. Otros hallazgos cutáneos en el SRT son la hipertrichosis generalizada congénita, tanto en personas con variantes *CREBBP* como *EP300*,⁹⁷ aparentemente más frecuente en personas de América Latina y Oriente Medio y menos frecuente en personas de África.⁵⁷ Por lo general, se vuelve menos marcada con la edad. Otros cambios son angiomas, nevus melanocíticos, pápulas blancas en el tronco y las extremidades, pezones supernumerarios y, a veces, lentigos y manchas café con leche.

SISTEMA UROGENITAL

Tracto urinario

Las anomalías del tracto urinario ocurren en el 23% de las personas con SRT,^{5,13,19,35,55,57} e incluyen riñón en herradura, duplicación renal, agenesia renal, displasia renal, hidronefrosis, nefrolitiasis y reflujo vesicoureteral. La sintomatología y el tratamiento siguen el manejo general de la población. Las personas con variantes *CREBBP* y *EP300* se ven igualmente afectadas y no se conoce una correlación genotipo-fenotipo.

La alta prevalencia de anomalías renales justifica al menos una ecografía renal y una medición de la presión arterial cuando se ha realizado el diagnóstico de SRT (R31). Si se detectan anomalías renales o presión arterial elevada, se recomienda consultar con un especialista (nefrólogo y urólogo (pediátrico)) (R32). La hipertensión en niños con SRT es poco frecuente, pero puede ocurrir, y en este caso, se produce por una estenosis de la arteria renal (Hennekam, observaciones no publicadas).

Genitales

La anomalía genital más común es la criptorquidia unilateral o bilateral, que ocurre en el 59% de los hombres.^{13,17,19,35,55,57} A todos los hombres se les debe realizar un examen físico cuidadoso después del diagnóstico (R33). El tratamiento es como en la población general, siguiendo las guías internacionales.⁹⁸ Otras anomalías externas que ocurren en menos del 10% de las personas son las hipospadias tanto en

hombres como en mujeres, y la fusión de labios menores^{19,35} que pueden ser tratadas como en la población general. La formación del escroto en “chal” es común en el SRT y no necesita tratamiento.

En raras ocasiones se han descrito malformaciones uterinas.⁹⁹ Las mujeres pueden tener hipermenorragia o metrorragia. Una encuesta por cuestionario entre 76 mujeres ([materiales suplementarios](#)) arrojó que 10 de ellas aún no menstruaban o ya no menstruaban, 21 de las 66 restantes (32%) usaban medicamentos (generalmente anticonceptivos) debido a problemas de menstruación, 19 de las 45 (42%) sin esta medicación tenían metrorragia y 10 de 45 (22%) tenían menorragia. Los anticonceptivos invariablemente trataban con éxito los problemas de la menstruación ([R34](#)).

SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO

Las anomalías musculoesqueléticas en el SRT varían ampliamente. Son algo más frecuentes en personas con variantes *CREBBP* que en aquellos con variantes *EP300*.⁵ Utilizando los datos de varias series grandes de pacientes, [5 11 13 17-19 100-103](#) las anomalías principales de las extremidades (variantes *CREBBP* frente a variantes *EP300*) son pulgares anchos (343/360; 95% frente a 51/81; 63%), pulgares desviados radialmente (183/343; 53% frente a 5/71; 7%) y halluces anchos (278/290; 96% frente a 55/81; 68%). La anchura de los pulgares casi nunca causa problemas, pero la anchura de los dedos gordos puede causar problemas al caminar o usar zapatos, especialmente si los dedos están desviados medialmente. En una minoría de pacientes, es necesaria una corrección quirúrgica. Se han descrito varios métodos para la corrección quirúrgica.[104-107](#) Sin embargo, a menudo, los pulgares desviados tienen una buena función y la recurrencia de la desviación después de la cirugía es común. En nuestra experiencia, es mejor posponer una decisión con respecto a la cirugía hasta que se pueda evaluar con precisión la función de las manos en el paciente, lo que generalmente se puede hacer alrededor de los 3-4 años de edad. Si la cirugía está indicada, debe ser realizada por un cirujano familiarizado con el procedimiento en SRT ([R35](#)).

Otros hallazgos incluyen limitación de la movilidad entre la falange proximal y distal de los pulgares, amplitud de las falanges distales de los dedos, sindactilias limitadas y, en raras ocasiones, camptodactilia, pero estos no requieren tratamiento.

La hipermovilidad en la cadera, el codo, los dedos y pulgares, la rodilla y la rótula es común.[35 80 108 109](#) En combinación con otros factores no muy conocidos (musculares, óseos, neurológicos), esto puede causar rigidez y la típica “marcha de pato” en algunos adolescentes y adultos. Se recomienda una evaluación detallada de las habilidades motoras¹¹⁰ ([R36](#)). Faltan más estudios que describan los problemas de la marcha en el SRT.

Se recomienda una evaluación regular de la marcha, ya que la luxación de rótula y los problemas de cadera similares a los de Perthes pueden necesitar terapia ([R36](#)). En particular, los problemas de la rótula pueden causar grandes problemas de movilidad y, si no se tratan, pueden causar problemas como genu valgo y contracturas de rodilla. En última instancia, estos problemas pueden requerir el uso de una silla de ruedas. La luxación recurrente de rótula puede requerir fisioterapia, aparatos ortopédicos o corrección quirúrgica,^{111,112} aunque los procedimientos no siempre son exitosos.

Una alteración emergente de la marcha en niños mayores y adolescentes puede ser producida por una inflamación aséptica de

la articulación de la cadera parecida a la enfermedad de Perthes, que ocurre en el 3% de los pacientes, a menudo es marcada y puede tardar 2 o 3 años en resolverse espontáneamente.⁸⁰ Puede ser difícil distinguirlo de la epífisis femoral capital deslizada.¹¹³ El tratamiento es sintomático.

Otros problemas poco frecuentes de las extremidades, como la luxación congénita de cadera, la tensión de los tendones del talón y el aumento del riesgo de fracturas, deben tratarse como en la población general.

La escoliosis se ha notificado en 34/184 (18%) de las personas con variantes *CREBBP* y en 15/78 (19%) de los que tienen variantes *EP300*,⁵ y se desarrolla al final de la infancia y la pubertad. El tratamiento es el mismo que en la población general ([R37](#)). Puede producirse cifosis torácica significativa y lordosis lumbar y, por lo general, no necesitan tratamiento.⁴¹ Radiológicamente, la columna vertebral puede mostrar cambios que se asemejan a una espondilitis anquilosante temprana (M. Bechterew), pero no se ha informado de la progresión a una verdadera espondilitis anquilosante.³⁵ Otras anomalías poco frecuentes de la columna vertebral incluyen la inestabilidad de C1-C2, el subdesarrollo de las densidades y las fusiones vertebrales cervicales, que deben manejarse como en la población general.¹¹⁴ La espina bífida oculta se detecta regularmente, pero no causa manifestaciones clínicas y puede no tratarse.

Los niños y los adultos tienen un mayor riesgo de fractura, y el 8% de los adultos tienen osteoporosis, lo que indica una osificación potencialmente alterada en el SRT,⁴² (Simpson *et al* observaciones no publicadas) ([R38](#)). Se han reportado indicios de esta osificación anormal en radiografías de la parte superior de la columna vertebral.³⁵

CARACTERÍSTICAS INTRAORALES

La principal característica oral no dental del SRT es el paladar estrecho y muy arqueado, que rara vez puede mostrar hendidura en el paladar completo (a veces submucoso), en el paladar blando o solo en la úvula, que puede o no estar acompañada de labio leporino.⁵ Se recomienda una evaluación cuidadosa del paladar en todos los recién nacidos o niños con SRT ([R39](#)). El tratamiento de la hendidura es similar al de la población general. Otras características menos frecuentes son una lengua relativamente grande, la punta bífida de la lengua, un frenillo corto y crestas alveolares anchas.³⁵

Las características dentales están presentes casi universalmente y pueden existir como anomalías en el número de dientes (15-30%; hiperdoncia, hipodoncia, mesiodens), estructura (23-29%; hipoplasia del esmalte, decoloración), erupción (5%; dientes neonatales, persistencia de los dientes primarios, retraso en la erupción), posición (62-64%; maloclusión, desalineación, dientes apiñados, mordida cruzada) y forma anormal de los dientes, incluidas las cingulas, un sello distintivo de diagnóstico para el SRT.^{61 115 116} Las cingulas son cúspides accesorias en el lado lingual de los incisivos. *CREBBP* y *EP300* se expresan fuertemente tanto en los incisivos como en los molares¹¹⁷ e influyen en la formación de los nudos secundarios y (en menor medida) primarios del esmalte, lo que permite, si hay mutaciones, la formación de cúspides de garra en el 27% de los incisivos primarios y en el 70-92% de los incisivos permanentes (superiores).^{115 116} Sellar las fisuras alrededor de las cingulas puede prevenir la caries. El

tratamiento solo es necesario si interfiere con el cierre y la oclusión de la boca o conduce a caries marcadas (R40).

Las anomalías dentales también pueden ser secundarias, es decir, dificultades para mantener una salud bucodental adecuada que conducen a caries y enfermedad periodontal, y también a la desmineralización del esmalte debido al reflujo gastroesofágico.¹¹⁵ Los niños y adultos con SRT a menudo también muestran ansiedad cuando se enfrentan a evaluaciones y tratamientos dentales, lo que enfatiza la necesidad de una intervención temprana.¹¹⁸ Es primordial informar a los padres y otros cuidadores de la importancia de una higiene bucal adecuada y temprana, así como de los consejos posteriores. La evaluación y el tratamiento dental regulares, preferiblemente por un dentista con experiencia en el cuidado de personas con necesidades especiales, pueden prevenir problemas adicionales, y el tratamiento se puede acompañar con sedación o anestesia general¹¹⁹ (R41). Las evaluaciones y tratamientos de ortodoncia son como en la población general. Sin embargo, algunos procedimientos pueden no ser bien tolerados y deben considerarse en estrecha colaboración con la persona y la familia.

INMUNOLOGÍA

Infecciones

Las infecciones recurrentes de órganos o sistemas de órganos no suelen ocurrir en el SRT, excepto en las infecciones respiratorias (70% de los niños, <20% de los adultos), incluida la otitis media.³⁵ Las razones incluyen la microaspiración y el reflujo gastroesofágico, pero la disfunción de la respuesta inmunitaria también puede contribuir. Se han reportado defectos en las células B.⁶² Si un niño con SRT tiene infecciones recurrentes inexplicables, se debe realizar un estudio inmunológico basal que incluya un hemograma completo con diferencias, niveles de inmunoglobulinas (Ig) (IgG, IgA e IgM), títulos de vacunas y subconjuntos de linfocitos con fenotipado de células B (R42). En las infecciones de las vías respiratorias inferiores, se debe considerar la microaspiración o el reflujo gastroesofágico (R19). Si el estudio inmunológico arroja resultados anormales, se recomienda la consulta con un inmunólogo (R42). Aunque en algunos casos se ha encontrado una reducción de los linfocitos T o de subtipos específicos de linfocitos T, no se han notificado defectos inmunitarios combinados, como infecciones virales u oportunistas, y no está indicada la profilaxis antiviral o antifúngica específica.⁶² La vacunación se puede realizar como en la población general, causando el nivel típico de protección (R43).

Oncología

CREBBP y EP300 están implicados en varias actividades celulares básicas, como la reparación del ADN, el crecimiento, la diferenciación, la apoptosis y la supresión tumoral. Las primeras encuestas sugirieron una mayor frecuencia de neoplasias malignas en los informes de casos de personas con SRT.¹²⁰ Sin embargo, un estudio poblacional más reciente no encontró evidencia de un mayor riesgo de neoplasias malignas en personas menores de 40 años de edad.⁹³ Los datos de las personas mayores son demasiado limitados para permitir conclusiones. Los tumores benignos, sin embargo, fueron más frecuentes: los meningiomas y pilomatricomas estuvieron presentes en el 8% y el 17% de los pacientes confirmados molecularmente, respectivamente.⁹³ No se recomienda la vigilancia de neoplasias malignas en menores de 40 años; el valor de la vigilancia adicional a una edad avanzada sigue siendo incierto, y estas personas deben seguir los esquemas de vigilancia de acuerdo con las normas nacionales (R44).

NEUROLOGÍA

Anomalías del sistema nervioso central

Las malformaciones intracraneales más frecuentes (74%) en personas con SRT son las malformaciones relacionadas con el cuerpo caloso. También se observan regularmente anomalías de la sustancia blanca posterior periventricular (63%), malformaciones del vermis cerebeloso (58%) y bulbo olfatorio pequeño o ausente (32%).^{28, 54, 121-124} Hallazgos poco frecuentes incluyen la malformación de Arnold-Chiari, el subdesarrollo de la glándula pituitaria y la malformación de Dandy-Walker.^{28, 35, 40, 41, 54, 55, 125, 126} Ninguno de estos hallazgos tiene consecuencias directas para la atención médica regular. No se recomienda la resonancia magnética cerebral de rutina y las indicaciones para los estudios de resonancia magnética cerebral deben seguir el estándar de atención para la población general (R45), con la excepción de la microcefalia sin otras manifestaciones neurológicas. También se han observado malformaciones medulares como médula anclada, siringomielia, lipomas y espina bífida.^{13, 35, 121, 124, 127} Se recomienda la resonancia magnética de la columna vertebral si hay signos o síntomas neurológicos. Los estudios de asociación genotipo-fenotipo cerebral han sugerido una asociación de microcefalia y baja posición del cono con una función KAT alterada,¹²¹ y ninguna otra asociación.

Epilepsia

Las anomalías inespecíficas del electroencefalograma (EEG) se observan en alrededor del 58-76% de las personas con SRT², pero las manifestaciones epilépticas clínicas son poco frecuentes, oscilando entre el 9% y el 33%.^{5, 13, 57, 121, 128-130} En personas con SRT tipo 2, la epilepsia se reporta en 0-10%.⁵ Se han sugerido hallazgos específicos en EEG también en personas sin antecedentes de convulsiones,^{121, 122} pero no tienen consecuencias para la atención médica. Por lo tanto, no se recomiendan los EEG de rutina, y los EEG deben limitarse a las personas con SRT con ataques epilépticos. El tratamiento y la vigilancia deben seguir los estándares nacionales de atención (R46).

NEURODESARROLLO

Los primeros síntomas del retraso en el desarrollo son el retraso en la adquisición de las habilidades motoras básicas (Tabla 3).^{35, 131} Por lo general, las primeras palabras se pronuncian a los 2 años de edad, las oraciones de dos o tres palabras a los 4 años de edad o más tarde, con una amplia variabilidad entre las personas. El Coeficiente Intelectual (CI) oscila entre 25 y 79, siendo el CI de rendimiento no verbal generalmente más alto que el CI verbal.^{41, 121, 132, 133} Las personas con una variante de CREBBP suelen tener una discapacidad intelectual (DI) de moderada a grave, mientras que las personas con variantes de EP300 tienen principalmente una DI leve y solo en raras ocasiones una DI grave.⁵ No existe una correlación entre el tipo y el lugar de las variantes y las capacidades cognitivas.^{5, 11}

La discapacidad intelectual implica deficiencias relacionadas con la función cognitiva, el logro del aprendizaje, el lenguaje expresivo, el juego simbólico y el comportamiento adaptativo. Se ha señalado el papel de la acetilación reducida de histonas neuronales en la etiología de la DI mediante modelos de ratón con SRT, que muestran déficits en la memoria a largo plazo, pero no en la memoria a corto plazo, en una variedad de tareas de aprendizaje y memoria.^{134, 135} Se encontraron alteraciones

Tabla 3 Hitos del desarrollo de los niños con síndrome de Rubinstein-Taybi en comparación con los niños con desarrollo típico

Hito	Síndrome de Rubinstein-Taybi		Población general (Dowman 2012)	
	Edad media (meses)	Rango	Edad media (meses)	Rango
Reír	2.5	2-6	2	2-6
Rodar	10	4-18	6	5-9
Sentarse	16	9-24	7	6-12
Gatear	19	12-36	9	8-12
Ponerse de pie	29	11-80	9	8-18
Andar	35	18-54	14	12-18
Primeras palabras	24	6-84	12	8-18

de la memoria más débiles en los ratones con mutaciones en *Ep300* ¹³⁶, de acuerdo con el ID más leve de *EP300* en comparación con los de mutaciones en *CREBBP*. La consolidación de la información aprendida en la memoria a largo plazo a través de la transcripción impulsada por estímulos se atribuye principalmente a la CBP, dada su interacción con CREB, un factor de transcripción clave involucrado en la formación de la memoria, cuya disminución de niveles perjudica la memoria espacial,¹³⁷ como se observó en niños con SRT. Los ratones con mutaciones en *Cbp* que interrumpen la interacción CBP-CREB, además de déficits de memoria, presentan un deterioro en el aprendizaje de las habilidades motoras,¹³⁸ similar a las dificultades en la planificación y ejecución de los actos motores que experimentan los pacientes con mutación en *CREBBP*.

La evaluación temprana de las capacidades cognitivas beneficiará a cada niño, para poder acceder antes a la atención y para una estimulación óptima del desarrollo (R47). Los niños no verbales pueden beneficiarse de la comunicación no simbólica, como la vocalización no verbal y los gestos, que les ayudan en sus interacciones sociales, y la comunicación aumentativa debe priorizarse desde el principio, también en la etapa preverbal (R48). La fisioterapia temprana también puede mejorar la rehabilitación, centrándose en las habilidades más debilitadas, que se han identificado como aquellas que requieren un alto nivel de coordinación visomotora.¹¹⁰ La aplicación temprana y mantenimiento de estrategias de comunicación puede catalizar el desarrollo del lenguaje preverbal y verbal y las habilidades de socialización. El seguimiento debe incluir también pruebas neuropsicológicas repetidas para garantizar una estimulación óptima continua, especialmente en las fases sensibles de la vida (ingreso a la escuela, pubertad, eventos traumáticos, edad adulta y envejecimiento)⁴² (R49).

COMPORTAMIENTO

Recomendaciones para la práctica clínica

Faltan intervenciones para el comportamiento, la cognición y las emociones, específicamente para las personas con SRT. La aplicación de estrategias y enfoques de intervención diseñados para personas con discapacidad intelectual en general, así como intervenciones para personas con un diagnóstico de autismo, puede ser útil (la [Tabla S4](#) resume las recomendaciones clave).

Comportamiento autolesivo y agresivo

La prevalencia de conductas autolesivas y agresivas varía notablemente en niños y adultos con SRT (entre el 7-48% y el 10-16%, respectivamente).^{18 139} Estas cifras son similares a la

prevalencia en personas con discapacidad intelectual y autismo en general.¹⁴⁰ Las conductas agresivas pueden aumentar en las personas mayores.^{132, 141} Nuestra experiencia conjunta indica que las conductas autolesivas y la agresión no presentan características específicas. Sin embargo, faltan estudios formales que evalúen a las personas a lo largo del tiempo y describan topografías específicas del comportamiento utilizando medidas estandarizadas.

Emociones

Se observaron arrebatos emocionales, a menudo graves y semanales, en 7 de cada 31 niños.¹³⁹ Sin embargo, un estudio de cuestionario que midió las «rabietas o el mal genio» no encontró diferencias entre los niños con SRT y los niños con desarrollo típico.¹⁴² Se reportaron arrebatos emocionales en 5/13 adultos con SRT,¹³⁹ aparentemente indicando un aumento con la edad, según lo informado por otros.¹³²

En la “Lista de Verificación del Comportamiento Infantil”, el 64,5% de los mayores de 13 años y el 27,5% de las personas más jóvenes se mostraron muy ansiosas.¹⁴¹ La ansiedad no se correlaciona con los genotipos.⁵⁹ Para algunos subtipos de ansiedad, las puntuaciones no difirieron de las de los niños diagnosticados con un trastorno de ansiedad.¹⁴³ La detección de ansiedad mediante un cuestionario validado para personas con discapacidad intelectual beneficiará a muchas personas con SRT (R50). Las intervenciones posteriores deben seguir la guía de buenas prácticas para las personas con discapacidad intelectual.

Conductas repetitivas

Los comportamientos repetitivos en las personas con SRT incluyen estereotipia del cuerpo, las manos y los objetos, la adherencia a las rutinas, las frases repetitivas y las preguntas repetitivas.^{66 142 144} El comportamiento repetitivo, en particular, el cuestionamiento repetitivo, se ha asociado con el control inhibitorio y las dificultades de la memoria de trabajo.^{145 146} lo que ha llevado a la hipótesis de que las personas pueden tener dificultades para suprimir el comportamiento de cuestionamiento y para retener información en su memoria de trabajo.^{145 146} La co-ocurrencia de la adherencia a las rutinas y los arrebatos de temperamento en personas mayores ha llevado a sugerir que las dificultades en las funciones ejecutivas pueden contribuir a estas características.^{142 146}

Características del espectro autista

Las tasas de prevalencia del autismo oscilan entre el 37 y el 44% en las evaluaciones de detección estandarizadas.^{139 142} Las estimaciones para las personas con una variante *CREBBP* han sido más altas (49%) en comparación con las que tienen una variante *EP300* (25%).⁵ Los estudios que utilizan evaluaciones directas de niños con una variante de *CREBBP* y una discapacidad intelectual grave, demuestran áreas de diferencias cognitivas y socioemocionales similares a las de los niños con un diagnóstico de autismo emparejado por grado de discapacidad.¹³³ Por lo tanto, las familias pueden hacer uso de estrategias diseñadas para poblaciones con autismo, específicamente con respecto a las estrategias para los retrasos en el lenguaje, la imitación y las actividades simbólicas⁴² (R51).

Los cuidadores deben ser conscientes de que la mayoría de los cuestionarios de cribado utilizan tanto el comportamiento repetitivo como el comportamiento social en su puntuación, y que las personas con SRT pueden alcanzar el límite para el autismo sólo debido a su comportamiento repetitivo.

Características sociales

El comportamiento social suele caracterizarse por la motivación para interactuar con los demás y la mejora de las habilidades sociales¹⁴² y la "excesiva amabilidad" en el >70% de las personas¹³²⁻¹³⁹, mientras que otros estudios que utilizan medidas observacionales han sugerido que la motivación social está alineada con el desarrollo típico.¹⁴³

Los padres han informado de que sus hijos son vulnerables a la explotación social, sobre todo a medida que envejecen y adquieren independencia.¹⁴⁷ Si bien es probable que la motivación social se intensifique o se conserve, la comprensión social (p. ej., la capacidad de pensar sobre lo que otro puede estar pensando) es una debilidad relativa.¹⁴⁷ Las personas con SRT pueden beneficiarse del aprendizaje de habilidades apropiadas para manejar situaciones sociales complejas, comprender las intenciones de los demás y reducir la impulsividad ([R52](#)).

Autorregulación, impulsividad e hiperactividad

La distracción, la impulsividad y la hiperactividad se han observado desde de las primeras descripciones de SRT.^{135,41} Se encontró una corta capacidad de atención en el 76-90%,^{35,41} independientemente del nivel cognitivo.¹⁴² Los estudios arrojaron resultados variables con respecto a la hiperactividad, y a veces se notó hipoactividad.^{135,61,147}

Aumento del umbral del dolor

Nuestra experiencia conjunta indica que muchos padres informan que su hijo no ha mostrado evidencia de dolor o incomodidad después de una caída o un accidente, incluso por cálculos biliares, fracturas, quemaduras u otras lesiones y enfermedades significativas. En consecuencia, es importante no subestimar los cambios sutiles en el comportamiento. Los profesionales médicos deben ser receptivos a la información de los padres e investigar de manera proactiva, incluso si la presencia de un problema de salud importante parece poco probable.

CUIDADO DE ADULTOS

Según la información disponible, más del 90% de las personas con SRT sobreviven hasta la edad adulta⁷¹, y los avances en el diagnóstico, el conocimiento y las habilidades de manejo permiten una mejor atención para las personas mayores.⁶¹ Los adultos con SRT disfrutaban de actividades sociales y ocupacionales y muestran una experiencia variada de la vida cotidiana. Una cohorte de adultos reportada recientemente subrayó la importancia de un manejo y seguimiento continuos.⁴² La mitad de las personas requirieron seguimiento por múltiples especialistas y cirugía durante la edad adulta, por lo general más de una vez. Afortunadamente, la morbilidad significativa en la edad adulta no es frecuente. La historia natural del SRT en adultos se define por problemas conductuales/psiquiátricos (83%), problemas gastrointestinales (73%), problemas cutáneos y anexos (65%), problemas de sueño (62%) y otras preocupaciones de umbral de dolor alto, disminución de la movilidad, hipersensibilidad al ruido y a los lugares concurridos y dificultades o pérdida de visión (aproximadamente 50%).

El patrón conductual sigue siendo amplio, pero incluye con frecuencia conductas rígidas, repetitivas e inflexibles y disregulación emocional (ansiedad, agresión, frustración y/o un trastorno del estado de ánimo) con progresión dependiente de la edad.^{141,144} Los problemas de sueño muestran un patrón consistente de apnea del sueño, dificultad para permanecer dormido y una mayor necesidad de dormir.⁴²

Las preocupaciones clínicas incluyen problemas gastrointestinales con mayor frecuencia de estreñimiento y, en una frecuencia mucho menor, otros problemas como la esofagitis eosinofílica. La displasia retiniana aumenta con la edad⁷², pero no causa pérdida grave de la visión. Los problemas de la piel son variables pero suelen ser progresivos, como la formación de queloides, uñas encarnadas de las manos y/o de los pies (con infecciones) y mala cicatrización de heridas.⁴² La hipertensión, el sobrepeso, la diabetes mellitus y los problemas cardiovasculares se presentan en adultos, pero con menor frecuencia en comparación con la población general.⁴² El tratamiento es el mismo que en la población general ([R53](#)).

Los datos sobre la fecundidad son limitados, pero es probable que la fecundidad no se vea afectada. Los adultos con SRT pueden ser sexualmente activos (25%).⁴² El riesgo para la descendencia es del 50% con cada embarazo y se ha reportado recurrencia familiar. Por lo tanto, se recomienda una educación sexual apropiada para el desarrollo a lo largo de la vida y especialmente en la transición a la edad adulta.^{43,61} ([R54](#)). Las opciones anticonceptivas deben ser discutidas con la persona y la familia.

No se dispone de datos fiables sobre otros problemas en adultos, como la demencia.

ENSAYOS CLÍNICOS

CBP y p300 tienen múltiples acciones y funciones, y los ensayos clínicos están dirigidos a disminuir o corregir el funcionamiento anormal. Desde el punto de vista prenatal, las variantes de *CREBBP/EP300* pueden causar malformaciones que no se pueden someter a cambios postnatales ([R55](#)). Las variantes también pueden causar displasias, y estas aún pueden verse afectadas después del nacimiento. CBP/p300 son los "coactivadores maestros" de la transcripción en humanos¹⁴⁸ debido a su participación en muchas vías importantes relacionadas con el desarrollo y la diferenciación, y funciones postnatales como la señalización cálcica, el metabolismo de los nutrientes, la hipoxia y la respuesta al estrés.¹⁴⁹⁻¹⁵¹ Estos últimos pueden verse influenciados postnatalmente, por lo que las disfunciones candidatas obvias son los problemas de memoria, el comportamiento, los queloides y los problemas gastrointestinales ([R56](#)).

Cognición

Las mutaciones en *CREBBP/EP300* causan modificaciones epigenéticas que afectan el desarrollo del cerebro y la función cerebral postnatal de los ratones *cbp+/cbp-*.¹⁵⁰ Los inhibidores de las histonas desacetilasas (HDACi) conducen a un aumento de la acetilación en ratones. Se ha demostrado que la suberoilánilida HDACi, el ácido hidroxámico y la tricostatina A influyen en el funcionamiento neurológico y la memoria a largo plazo en ratones.¹³⁵

Los inhibidores de la fosfodiesterasa 4 (PDE4) previenen la hidrólisis de la señalización dependiente de PKA que mejora el AMPc por encima de *CREBBP*. El inhibidor de la PDE4 rolipram suprime los defectos de memoria a largo plazo de los ratones *cbp+/cbp-*.¹⁵² Rolipram se está probando actualmente en el síndrome del cromosoma X frágil y la enfermedad de Alzheimer (ClinicalTrials.gov Identificador: [NCT03817684](#)) que pueden estar asociados con una acetilación reducida de histonas.¹⁵³ Si tiene éxito, es un candidato para ser utilizado también en personas con SRT.

El inhibidor de HDAC, el valproato de sodio, puede atravesar la barrera hematoencefálica. Un ensayo monocéntrico, doble ciego, aleatorizado, de fase 2, con un criterio de valoración primario de memoria a largo plazo, investigó la eficacia del valproato de sodio después de 1 año de tratamiento (30 mg/kg/d) en 41 niños con SRT (ClinicalTrials.gov [NCT01619644](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01619644)). Los resultados utilizando subpruebas de una batería de pruebas neuropsicológicas diseñadas específicamente para la evaluación de la memoria no demostraron una diferencia significativa entre los grupos verum y placebo. Como efecto secundario, se encontró una ligera mejoría de algunas funciones motoras, y se debe considerar un ensayo con valproato de sodio utilizando las habilidades motoras como resultado primario.

Queloides

Lo más probable es que los queloides se desarrollen después de un estímulo incitador (factor ambiental) en personas genéticamente predisuestas. La acumulación incesante de fibras gruesas de colágeno I y III en la matriz extracelular del tejido conectivo coloca a los queloides entre los trastornos fibróticos. Los queloides son exclusivos de los seres humanos, no existen modelos animales adecuados y una alta heterogeneidad interlesional e intralesional dificulta la comparación de los modelos *in vitro*.⁸⁷

El principal tipo de célula responsable de los queloides es el miofibroblasto derivado de los fibroblastos residentes de la piel a través de la transdiferenciación o de las células madre pluripotentes,¹⁵⁴ pero también los queratinocitos desempeñan un papel distinto en función de su origen troncal.¹⁵⁵ Los fibroblastos de los queloides sobreexpresan el factor de crecimiento transformante (TGF)- β 1/2 y sus receptores que interactúan con las SMAD intracelulares (Signaling Mothers Against Decapentapleji), estimulan la transcripción de genes que intervienen en la cicatrización de heridas y causan inflamación persistente a través de la división celular continua, el crecimiento de la matriz extracelular más allá del límite de la herida y la vascularización anormal. La inhibición de la vía de señalización del TGF- β 1/2 es, por lo tanto, la principal diana de la terapéutica queloide. De hecho, se ha demostrado que el inhibidor del receptor TGF- β LY2109761 suprime la secreción de componentes de la matriz queloide y ralentiza la proliferación de fibroblastos derivados.¹⁵⁶

Dentro de los queloides, varias vías son modificaciones epigenéticas desreguladas, incluida la metilación del ADN, la modificación de histonas y los ARN no codificantes.¹⁵⁷⁻¹⁵⁸ Revertir estas anomalías epigenéticas a las de la piel normal también puede conducir a un tratamiento exitoso. La mutación de CBP/p300 causa una acetilación anormal de histonas que puede hacer que la firma epigenética de los queloides en personas con SRT sea diferente de la de los queloides de personas con otros trastornos. Gran parte del trabajo sobre las modificaciones de histonas en queloides se ha centrado en el uso del inhibidor de HDAC, la tricostatina A.¹⁵⁹ Un aumento de los queloides de HDAC2 (y no de otros HDAC),¹⁶⁰ sugiere que la aplicación tópica de un inhibidor de HDAC2 es un tratamiento potencial.¹⁵⁷ CUDC-907 es un inhibidor de HDAC y también de la vía PI3K/AKT/mTOR, y se ha propuesto como candidato a fármaco sistémico.¹⁶¹

Otro enfoque es el uso de la regulación positiva de la respuesta al estrés oxidativo mitocondrial y el procesamiento de proteínas en el retículo endoplásmico (RE).¹⁶² El tratamiento con un inhibidor del estrés del ácido tauroursodesoxicólico (TUDCA) redujo la formación de cicatrices en la oreja de conejo.¹⁶² El uso potencial en humanos se ve favorecido por la aprobación clínica de TUDCA en

colestasis y su inhibición efectiva del estrés del RE en la enfermedad fibropulmonar en ratones.¹⁶³ La secuenciación de ARN unicelular del tejido queloide ha mostrado una expansión significativa de las subpoblaciones de fibroblastos y células endoteliales vasculares, responsables de la fibrogénesis y angiogénesis queloide aberrante. En los fibroblastos, *TWIST1* y *SMAD3* son genes regulados al alza y la inhibición de *TWIST1* se ha propuesto como diana terapéutica (Liu 2021). Las vías relacionadas con el tumor se activan en subpoblaciones de fibroblastos y células endoteliales, lo que explica la proliferación excesiva y la resistencia a la apoptosis de los queloides¹⁶⁴, e indica la transferibilidad y la eficacia de las terapias médicas aplicadas en los tumores para el tratamiento clínico de los queloides.

Afiliaciones de los autores

- ¹Department of Medical Genetics, University Hospital of Bordeaux, and INSERM U1211, University of Bordeaux, 33076 Bordeaux, France
- ²Faculté de Chirurgie Dentaire, Université de Strasbourg, and Centre de référence des maladies rares orales et dentaires, Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, Strasbourg, and Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire, INSERM U1258, Illkirch, France
- ³Department of Clinical Medicine, University of Bergen, 5020 Bergen, Norway
- ⁴Department of Anesthesiology, Cincinnati Children's Hospital, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, USA
- ⁵Department of Medical Genetics, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway and Division of Evolution, Infection and Genomics, School of Biological Sciences, Faculty of Biology, Medicine and Health, University of Manchester, Manchester, UK
- ⁶Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM), Hospital Universitario La Paz, Madrid, Spain
- ⁷Department of Medical Genetics, Koc University School of Medicine (KUSOM), 34010 Istanbul, Turkey
- ⁸Laboratorio di Ricerca in Citogenetica medica e Genetica Molecolare, Centro di Ricerca e Tecnologia Biomedica IRCCS-Istituto Auxologico Italiano, Milano, Italy
- ⁹Department of Pediatrics, Medical Genetics Section, Virgen de la Arrixaca University Hospital, IMIB, CIBERER, Murcia, Spain
- ¹⁰Department of Pediatrics, Emma Children's Hospital, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands
- ¹¹Fondazione IRCCS, Ca'Granda Ospedale Maggiore, 20122 Milan, Italy
- ¹²Fondazione Matilde Tettamanti Menotti De Marchi Onlus, Fondazione Monza e Brianza per il Bambino e la sua Mamma, Monza, Italy
- ¹³Department of Pediatrics, University of Tennessee College of Medicine, Chattanooga, Tennessee, USA
- ¹⁴Department of Pediatrics, Groote Schuur Hospital, University of Cape Town, Cape Town, South Africa
- ¹⁵Department of Pediatric Urology, Emma Children's Hospital, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands
- ¹⁶Bartiméus Diagnostic Center for complex visual disorders, Zeist and Department of Ophthalmology, University Medical Center Utrecht, Utrecht, Netherlands
- ¹⁷School of Psychology, College of Health and Life Sciences, Aston University, Birmingham, UK
- ¹⁸Université de Paris, Laboratoire de Psychopathologie et Processus de Santé, Boulogne Billancourt, France
- ¹⁹MVZ - Humangenetik, University Medical Center, Johannes Gutenberg University Mainz, 55131 Mainz, Germany
- ²⁰Département de Genétique, SIDVA 91, Juvisy-sur-Orge, France
- ²¹Department of Pediatric Nephrology, Emma Children's Hospital, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands
- ²²Department of Clinical and Molecular Genetics, University Vall d'Hebron Barcelona Hospital Campus, Barcelona, Spain
- ²³Molecular Diagnostics Laboratory, Fundacion Rioja Salud, La Rioja, Spain
- ²⁴Department of Human Genetics, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, Netherlands
- ²⁵Psychology and Human Development Department, University College London, London, UK
- ²⁶Zodiak, Prinsentichting, Purmerend, Netherlands
- ²⁷Rubinstein-Taybi Syndrome Support Group, Registered Charity, Rickmansworth, UK
- ²⁸Department of Medical Genetics, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canada

²⁹School of Psychology, University of Birmingham, Edgbaston, UK ³⁰Associazione Rubinstein-Taybi Syndrome-Una Vita Speciale, Organizzazione di Volontariato (ODV), Gornate Olona, Varese, Italy

³¹Division of Developmental and Behavioral Pediatrics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, and Department of Pediatrics, College of Medicine, University of Cincinnati, Cincinnati, Ohio, USA

³²Asociación Española para el Síndrome de Rubinstein-Taybi (AESRT), Madrid, Spain

³³Immunology, Hospital Universitario La Paz, IdiPaz, Madrid, Spain

³⁴French RTS Support Group, Paris, France

³⁵Unit of Molecular Diagnostics and Clinical Genetics, Hospital Universitari Son Espases, Health Research Institute of the Balearic Islands (IdISBa), Palma, Spain ³⁶Division of Human Genetics, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, and Department of Pediatrics, Cincinnati School of Medicine, Cincinnati, Ohio, USA ³⁷Department of Pediatric Otolaryngology, Cincinnati Children's Hospital Medical Center, and Department of Otolaryngology - Head and Neck Surgery, University of Cincinnati College of Medicine, Cincinnati, Ohio, USA

³⁸Department of Anesthesiology, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands

³⁹Institution of Pediatrics, University of Debrecen Clinical Centre, Debrecen, Hungary

⁴⁰Division of Paediatric Endocrinology, Department of Paediatrics, Erasmus University Medical Centre, Sophia Children's Hospital, Rotterdam, The Netherlands ⁴¹Department of Pediatric Gastroenterology, Emma Children's Hospital, Amsterdam UMC, University Amsterdam, Amsterdam, Netherlands

⁴²European Reference Network on Rare Congenital Malformations and Rare Intellectual Disability (ERN-ITHACA), Robert Debré University Hospital, Paris, France

Nota de corrección. El artículo se ha corregido desde que se publicó en línea. Se ha modificado el nombre y afiliación de uno de los autores.

Reconocimientos

Estamos en deuda y agradecemos a la ERN-ITHACA y a todos los grupos de apoyo y familias del síndrome de Rubinstein-Taybi.

Contribuyentes DL, AB-Z, CB, EBC, SDH, SG-M, HK, LL, VLG, LAM, DM, FS, CAS, LT, JAVdZ, MMVG, JV-G, JW y RH buscaron datos para el artículo. DL, AB-Z, CB, EBC, SDH, SG-M, HK, LL, VLG, LAM, DM, FS, CAS, LT, JAVdZ, MMVG, JV-G, JW, J-LA, OB, PB, AHMB, AMC-G, ED-G, FAD, PF, CR-F, EH, SAH, CM, JM, SMN, CO, EP, AR, IR, RRP, JR, AS, FS-S, BNS, DFS, MFS, KS, ET, NT, IVP, DCMVDK, MPVW, KV, SW y RH contribuyeron a la discusión del contenido. DL, AB-Z, CB, EBC, SDH, SG-M, HK, LL, VLG, LAM, DM, FS, CAS, LT, JAVdZ, MMVG, JV-G, JW y RH escribieron el artículo. DL y RH revisaron y/o editaron el artículo. AB-Z, CB, EBC, SDH, SG-M, HK, LL, VLG, LAM, DM, FS, CAS, LT, JAVdZ, MMVG, JVG, JW son los segundos autores.

Financiación Esta publicación ha contado con el apoyo de la Red Europea de Referencia sobre Malformaciones Congénitas de Baja Prevalencia y Discapacidad Intelectual de Baja Prevalencia (ERN - ITHACA). ERN - ITHACA está cofinanciada en parte por el Programa de Salud de la Unión Europea.

Intereses en competencia No se han declarado

Consentimiento del paciente para la publicación Consentimiento obtenido de los padres/tutores legales

Aprobación ética

Los autores afirman que los participantes de la investigación dieron su consentimiento informado para la publicación de las imágenes de la Figura 1.

Procedencia y revisión por pares No solicitados; Revisado externamente por pares.

Nota de autor Las recomendaciones se incluyen como archivo complementario en línea 2. Han formado parte de los archivos del manuscrito revisados por pares aceptados para su publicación, y constituyen parte integrante del artículo.

Material complementario Este contenido ha sido suministrado por el/los autor/es. No ha sido examinado por BMJ Publishing Group Limited (BMJ) y es posible que no haya sido revisado por pares. Las opiniones o recomendaciones discutidas son únicamente las del autor o autores y no están respaldadas por BMJ. BMJ se exime de toda responsabilidad derivada de la confianza depositada en el contenido. Cuando el contenido incluya cualquier material traducido, BMJ no garantiza la exactitud y fiabilidad de las traducciones (incluidas, entre otras, las normativas locales, las directrices clínicas, la terminología, los nombres de los medicamentos y

las dosis de los mismos), y no es responsable de ningún error u omisión que surja de la traducción y adaptación o de otro tipo.

IDENTIFICADORES ORCID

Didier Lacombe <http://orcid.org/0000-0002-8956-2207>

Hülya Kayserili <http://orcid.org/0000-0003-0376-499X>

Lidia Larizza <http://orcid.org/0000-0002-1367-7227>

Katalin Szakszon <http://orcid.org/0000-0002-2659-7488>

Irene Valenzuela Palafoll <http://orcid.org/0000-0003-2350-6058>

REFERENCIAS

- Rubinstein JH, Taybi H. Broad thumbs and toes and facial abnormalities. A possible mental retardation syndrome. *Am J Dis Child* 1963;105:588-608.
- Petrij F, Giles RH, Dauwerse HG, et al. Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature* 1995;376:348-51.
- Roelfsema JH, White SJ, Ariyürek Y, et al. Genetic heterogeneity in Rubinstein-Taybi syndrome: mutations in both the CBP and Ep300 genes cause disease. *Am J Hum Genet* 2005;76:572-80.
- Menke LA, Gardeitchik T, Hammond P, et al. Further delineation of an entity caused by CREBBP and Ep300 mutations but not resembling Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A* 2018;176:862-76.
- Fergelot P, Van Belzen M, Van Gils J, et al. Phenotype and genotype in 52 patients with Rubinstein-Taybi syndrome caused by Ep300 mutations. *Am J Med Genet A* 2016;170:3069-82. 10.1002/ajmg.a.37940 Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/15524833/170/12>
- Larizza L, Finelli P. Developmental disorders with intellectual disability driven by chromatin dysregulation: clinical overlaps and molecular mechanisms. *Clin Genet* 2019;95:231-40.
- Chrivia JC, Kwok RP, Lamb N, et al. Phosphorylated CREB binds specifically to the nuclear protein CBP. *Nature* 1993;365:855-9.
- Allis CD, Berger SL, Cote J, et al. New nomenclature for chromatin-modifying enzymes. *Cell* 2007;131:633-6.
- Bedford DC, Kasper LH, Fukuyama T, et al. Target gene context influences the transcriptional requirement for the Kat3 family of CBP and P300 Histone Acetyltransferases. *Epigenetics* 2010;5:9-15.
- Wang L, Tang Y, Cole PA, et al. Structure and chemistry of the P300/CBP and Rtt109 histone acetyltransferases: implications for histone acetyltransferase evolution and function. *Curr Opin Struct Biol* 2008;18:741-7.
- Pérez-Grijalba V, García-Oguiza A, López M, et al. New insights into genetic variant spectrum and genotype-phenotype correlations of Rubinstein-Taybi syndrome in 39 CREBBP-positive patients. *Mol Genet Metab* 2019;7:e972.
- Cross E, Duncan-Flavell PJ, Howarth RJ, et al. Screening of a large Rubinstein-Taybi cohort identified many novel variants and emphasizes the importance of the CREBBP histone acetyltransferase domain. *Am J Med Genet A* 2020;182:2508-20.
- Cohen JL, Schrier Vergano SA, Mazzola S, et al. Ep300-related Rubinstein-Taybi syndrome: highlighted rare phenotypic findings and a genotype-phenotype meta-analysis of 74 patients. *Am J Med Genet A* 2020;182:2926-38.
- Negri G, Magini P, Milani D, 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;37:175-83.
- Van Gils J, Magdinier F, Fergelot P, et al. Rubinstein-Taybi syndrome: a model of epigenetic disorder. *Genes (Basel)* 2021;12:968.
- Coupry I, Monnet L, Attia AAEM, et al. Analysis of CBP (CREBBP) gene deletions in Rubinstein-Taybi syndrome patients using real-time quantitative PCR. *Hum Mutat* 2004;23:278-84.
- Rusconi D, Negri G, Colapietro P, et al. Characterization of 14 novel deletions underlying Rubinstein-Taybi syndrome: an update of the CREBBP deletion repertoire. *Hum Genet* 2015;134:613-26.
- Schorry EK, Keddache M, Lanphear N, et al. Genotype-phenotype correlations in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A* 2008;146A:2512-9. 10.1002/ajmg.a.32424 Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/15524833/146A/19>
- Spena S, Milani D, Rusconi D, et al. Insights into genotype-phenotype correlations from CREBBP point Mutation screening in a cohort of 46 Rubinstein-Taybi syndrome patients. *Clin Genet* 2015;88:431-40.
- Banka S, Sayer R, Breen C, et al. Genotype-phenotype specificity in Menke-Hennekam syndrome caused by missense variants in exon 30 or 31 of CREBBP. *Am J Med Genet A* 2019;179:1058-62.
- De Guzman RN, Liu HY, Martinez-Yamout M, et al. Solution structure of the Taz2 (Ch3) domain of the transcriptional adaptor protein Cbp1. *J Mol Biol* 2000;303:243-53.
- Ponting CP, Blake DJ, Davies KE, et al. ZZ and TAZ: new putative zinc fingers in dystrophin and other proteins. *Trends Biochem Sci* 1996;21:11-3.

- 23 Richards S, Aziz N, Bale S, *et al.* Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American college of medical genetics and genomics and the Association for molecular pathology. *Genet Med* 2015;17:405–24.
- 24 Aref-Eshghi E, Kerkhof J, Pedro VP, *et al.* Evaluation of DNA methylation epismutations for diagnosis and phenotype correlations in 42 mendelian neurodevelopmental disorders. *Am J Hum Genet* 2020;106:356–70.
- 25 Gervasini C, Castronovo P, Bentivegna A, *et al.* High frequency of mosaic CREBBP deletions in Rubinstein-Taybi syndrome patients and mapping of somatic and germ-line breakpoints. *Genomics* 2007;90:567–73.
- 26 Chiang P-W, Lee N-C, Chien N, *et al.* Somatic and germ-line mosaicism in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A* 2009;149A:1463–7.
- 27 Bartsch O, Kress W, Kempf O, *et al.* Inheritance and variable expression in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A* 2010;152A:2254–61. 10.1002/ajmg.a.33598 Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.33598>
- 28 Van-Gils J, Naudion S, Toutain J, *et al.* Fetal phenotype of Rubinstein-Taybi syndrome caused by CREBBP mutations. *Clin Genet* 2019;95:420–6.
- 29 Cardalliac C, Vincent M, Joubert M, *et al.* Rubinstein-Taybi syndrome in a fetus: contribution of 2- and 3-dimensional ultrasonography. *J Ultrasound Med* 2018;37:531–4.
- 30 Levetan C, Van Gils J, Saba A, *et al.* Rubinstein-Taybi syndrome: presentation in the first month of life. *J Pediatr* 2022;249:106–10.
- 31 Lewis C, Skirton H, Jones R. Living without a diagnosis: the parental experience. *Genet Test Mol Biomarkers* 2010;14:807–15.
- 32 Allanson JE, Hennekam RC. Rubinstein-Taybi syndrome: objective evaluation of craniofacial structure. *Am J Med Genet* 1997;71:414–9.
- 33 Moe JK, Holland MD, Johnson RK. Breastfeeding practices of infants with Rubinstein-Taybi syndrome. *J Hum Lact* 1998;14:311–5.
- 34 Beets L, Rodríguez-Fonseca C, Hennekam RC. Growth charts for individuals with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A* 2014;164A:2300–9.
- 35 Hennekam RC, Van Den Boogaard MJ, Sibbles BJ, *et al.* Rubinstein-Taybi syndrome in the Netherlands. *Am J Med Genet Suppl* 1990;6:17–29. 10.1002/ajmg.1320370604 Available: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.1320370604>
- 36 Wild KT, Nomakuchi TT, Sheppard SE, *et al.* Hyperinsulinism in an individual with an Ep300 variant of Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A* 2021;185:1251–5.
- 37 Welters A, El-Khairi R, Dastamani A, *et al.* Persistent hyperinsulinaemic hypoglycaemia in children with Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Endocrinol* 2019;181:121–8.
- 38 Muukkonen L, Männistö J, Jääskeläinen J, *et al.* The effect of hypoglycaemia on neurocognitive outcome in children and adolescents with transient or persistent congenital hyperinsulinism. *Dev Med Child Neurol* 2019;61:451–7.
- 39 Thornton PS, Stanley CA, De Leon DD, *et al.* Recommendations from the pediatric endocrine society for evaluation and management of persistent hypoglycemia in neonates, infants, and children. *J Pediatr* 2015;167:238–45.
- 40 Marzuillo P, Grandone A, Coppola R, *et al.* Novel cAMP binding protein-BP (CREBBP) mutation in a girl with Rubinstein-Taybi syndrome, GH deficiency, Arnold Chiari malformation and pituitary hypoplasia. *BMC Med Genet* 2013;14:28.
- 41 Stevens CA, Carey JC, Blackburn BL. Rubinstein-Taybi syndrome: a natural history study. *Am J Med Genet Suppl* 1990;6:30–7. 10.1002/ajmg.1320370605 Available: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.1320370605>
- 42 Douzou S, Dell'Oro J, Fonseca CR, *et al.* The natural history of adults with Rubinstein-Taybi syndrome: a families-reported experience. *Eur J Hum Genet* 2022;30:841–7.
- 43 Quint EH. Menstrual and reproductive issues in adolescents with physical and developmental disabilities. *Obstet Gynecol* 2014;124:367–75.
- 44 Stevens CA. Intestinal malrotation in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A* 2015;167A:2399–401. 10.1002/ajmg.a.37167 Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.37167>
- 45 Rubinstein JH. Broad thumb-hallux (Rubinstein-Taybi) syndrome 1957-1988. *Am J Med Genet* 1990;37:3–16. 10.1002/ajmg.1320370603 Available: <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.v37%3A6%2B>
- 46 Grunow JE. Gastroesophageal reflux in Rubinstein-Taybi syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1982;1:273–4.
- 47 Rosen R, Vandenplas Y, Singendonk M, *et al.* Pediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the European society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:516–54.
- 48 Nikaki K, Rybak A, Nakagawa K, *et al.* Rumination syndrome in children presenting with refractory gastroesophageal reflux symptoms. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70:330–5.
- 49 Noble A, Drouin E, Faure C. Eosinophilic esophagitis and gastritis in Rubinstein-Taybi syndrome. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:498–500.
- 50 Vaezi MF, Yang Y-X, Howden CW. Complications of proton pump inhibitor therapy. *Gastroenterology* 2017;153:35–48
- 51 Hassall E. Decisions in diagnosing and managing chronic gastroesophageal reflux disease in children. *J Pediatr* 2005;146(3 Suppl):S3–12.
- 52 Kumar P, Thota PN. Barrett's esophagus in Rubinstein-Taybi syndrome. *Cureus* 2020;12:e11709.
- 53 Tabbers MM, Di Lorenzo C, Berger MY, *et al.* Evaluation and treatment of functional constipation in infants and children: evidence-based recommendations from ESPGHAN and NASPGHAN. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2014;58:258–74.
- 54 Lee JS, Byun CK, Kim H, *et al.* Clinical and mutational spectrum in Korean patients with Rubinstein-Taybi syndrome: the spectrum of brain MRI abnormalities. *Brain Dev* 2015;37:402–8.
- 55 Yu S, Wu B, Qian Y, *et al.* Clinical exome sequencing identifies novel CREBBP variants in 18 Chinese Rubinstein-Taybi syndrome kids with high frequency of polydactyly. *Mol Genet Genomic Med* 2019;7:e1009.
- 56 Choi N, Kim HY, Lim BC, *et al.* Genetic and clinical heterogeneity in Korean patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2021;9:e1791.
- 57 Tekendo-Ngongang C, Owosela B, Fleischer N, *et al.* Rubinstein-Taybi syndrome in diverse populations. *Am J Med Genet A* 2020;182:2939–50
- 58 Hanauer D, Argilla M, Wallerstein R. Rubinstein-Taybi syndrome and hypoplastic left heart. *Am J Med Genet* 2002;112:109–11.
- 59 Negri G, Milani D, Colapietro P, *et al.* Clinical and molecular characterization of Rubinstein-Taybi syndrome patients carrying distinct novel mutations of the Ep300 gene. *Clin Genet* 2015;87:148–54.
- 60 Bentivegna A, Milani D, Gervasini C, *et al.* Rubinstein-Taybi syndrome: spectrum of crebbp mutations in Italian patients. *BMC Med Genet* 2006;7:77.
- 61 Stevens CA, Pouncey J, Knowles D. Adults with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A* 2011;155A:1680–4. 10.1002/ajmg.a.34058 Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.34058>
- 62 Saettini F, Herriot R, Prada E, *et al.* Prevalence of immunological defects in a cohort of 97 Rubinstein-Taybi syndrome patients. *J Clin Immunol* 2020;40:851–60.
- 63 Lougaris V, Facchini E, Baronio M, *et al.* Progressive severe B cell deficiency in pediatric Rubinstein-Taybi syndrome. *Clin Immunol* 2016;173:181–3.
- 64 Bradford L, Ross MK, Minso J, *et al.* Interstitial lung disease in children with Rubinstein-Taybi syndrome. *Pediatr Pulmonol* 2022;57:264–72.
- 65 Kosaki R, Kikuchi S, Koinuma G, *et al.* Two patients with Rubinstein-Taybi syndrome and severe pulmonary interstitial involvement. *Am J Med Genet A* 2010;152A:1844–6. 10.1002/ajmg.a.33382 Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/ajmg.a.33382>
- 66 Bounakis N, Karampali C, Sharp H, *et al.* Surgical treatment of scoliosis in Rubinstein-Taybi syndrome type 2: a case report. *J Med Case Rep* 2015;9:10.
- 67 Choi HS, Yu JJ, Kim Y-H, *et al.* Pulmonary hypertension due to obstructive sleep apnea in a child with Rubinstein-Taybi syndrome. *Korean J Pediatr* 2012;55:212–4.
- 68 Candan S, Ornek C, Candan F. Ocular anomalies in Rubinstein-Taybi syndrome: a further case report and review of the literature. *Clin Dysmorphol* 2014;23:138–42.
- 69 DaCosta J, Brookes J. Infantile glaucoma in Rubinstein-Taybi syndrome. *Eye (Lond)* 2012;26:1270–1.
- 70 Huang F-R, Zhang A-M, Xu J, *et al.* A clinical characteristics and genetic analysis of a case of Rubinstein-Taybi syndrome with glaucoma. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2021;25:1447–54.
- 71 Milani D, Manzoni FMP, Pezzani L, *et al.* Rubinstein-Taybi syndrome: clinical features, genetic basis, diagnosis, and management. *Ital J Pediatr* 2015;41:4.
- 72 van Genderen MM, Kinds GF, Riemsdijk FC, *et al.* Ocular features in Rubinstein-Taybi syndrome: investigation of 24 patients and review of the literature. *Br J Ophthalmol* 2000;84:1177–84.
- 73 Enomoto Y, Yokoi T, Tsurusaki Y, *et al.* Divergent variant patterns among 19 patients with Rubinstein-Taybi syndrome uncovered by comprehensive genetic analysis including whole genome sequencing. *Clin Genet* 2022;101:335–45.
- 74 Naik JM, Naik MN, Ali MJ. Lacrimal drainage anomalies in Rubinstein-Taybi syndrome: case report and review of literature. *Orbit* 2019;38:335–7.
- 75 Yu PT, Luk H-M, Lo IFM. Rubinstein-Taybi syndrome in Chinese population with four novel mutations. *Am J Med Genet A* 2021;185:267–73.
- 76 Stocks RMS, Egerman R, Thompson JW, *et al.* Airway management of the severely retrognathic child: use of the laryngeal mask airway. *Ear Nose Throat J* 2002;81:223–6.
- 77 Penaranda A, Cerón M. Rubinstein-Taybi syndrome and mixed bilateral hypoacusis case report. *Otol Neurotol* 2007;28:501–3.
- 78 Naimi DR, Munoz J, Rubinstein J, *et al.* Rubinstein-Taybi syndrome: an immune deficiency as a cause for recurrent infections. *Allergy Asthma Proc* 2006;27:281–4.
- 79 Torres LC, Sugayama SMM, Arslanian C, *et al.* Evaluation of the immune humoral response of Brazilian patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *Braz J Med Biol Res* 2010;43:1215–24.
- 80 Hennekam RCM. Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Hum Genet* 2006;14:981–5.
- 81 Zucconi M, Ferini-Strambi L, Erminio C, *et al.* Obstructive sleep apnea in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Respiration* 1993;60:127–32.
- 82 Bruni O, Ottaviano S, Guidetti V, *et al.* The sleep disturbance scale for children (SDSC): construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in

- childhood and adolescence. *J Sleep Res* 1996;5:251-61.
- 83 Roland PS, Rosenfeld RM, Brooks LJ, et al. Clinical practice guideline: polysomnography for sleep-disordered breathing prior to tonsillectomy in children. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2011;145(1 Suppl):S1-15.
- 84 Stirt JA. Succinylcholine in Rubinstein-Taybi syndrome. *Anesthesiology* 1982;57:429.
- 85 Darlong V, Pandey R, Garg R, et al. Perioperative management of a patient of Rubinstein-Taybi syndrome with ovarian cyst for laparotomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2014;30:422-422-4..
- 86 Gathuya Z, Bosenberg A. Anaesthesia and Rubinstein-Taybi syndrome. *South Afr J Anaesth Analg* 2005;11:135-7.
- 87 Limandjaja GC, Niessen FB, Scheper RJ, et al. The Keloid disorder: heterogeneity, Histopathology, mechanisms and models. *Front Cell Dev Biol* 2020;8:360.
- 88 Jfri A, Rajeh N, Karkashan E. A case of multiple spontaneous keloid scars. *Case Rep Dermatol* 2015;7:156-60.
- 89 van de Kar AL, Houge G, Shaw AC, et al. Keloids in Rubinstein-Taybi syndrome: a clinical study. *Br J Dermatol* 2014;171:615-21. 10.1111/bjd.13124 Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/13652133/171/3>
- 90 Bienias W, Pastuszka M, Gutfreund K. Letter to the editor. *Arch Med Sci* 2015;11:232-4.
- 91 Betarbet U, Blalock TW. Keloids: a review of etiology, prevention, and treatment. *J Clin Aesthet Dermatol* 2020;13:33-43.
- 92 Siraganian PA, Rubinstein JH, Miller RW. Keloids and neoplasms in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Med Pediatr Oncol* 1989;17:485-91.
- 93 Boot MV, van Belzen MJ, Overbeek LI, et al. Benign and malignant tumors in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A* 2018;176:597-608.
- 94 Rokunohe D, Nakano H, Akasaka E, et al. Rubinstein-Taybi syndrome with multiple pilomatricomas: the first case diagnosed by CREBBP mutation analysis. *J Dermatol Sci* 2016;83:240-2.
- 95 Yagi Y, Kuwatsuka Y, Asai M, et al. Coexistence of keloids and pilomatricoma in a patient with Rubinstein-Taybi syndrome. *Dermatol Online J* 2018;24:13030/qt4rq2k5fr.
- 96 Jones CD, Ho W, Robertson BF, et al. Pilomatricoma: a comprehensive review of the literature. *Am J Dermatopathol* 2018;40:631-41.
- 97 Pavone P, Praticò AD, Falsaperla R, et al. Congenital generalized hypertrichosis: the skin as a clue to complex malformation syndromes. *Ital J Pediatr* 2015;41:55.
- 98 Uroweb - European Association of Urology. EAU guidelines on paediatric urology - INTRODUCTION - Uroweb. Available: <https://uroweb.org/guidelines/paediatric-urology> [Accessed 11 Oct 2023].
- 99 de Castro Coelho F, Câmara S, Alves I, et al. Septate uterus in a girl with Rubinstein-Taybi syndrome. *Case Rep Pediatr* 2018;2018:7878156. 10.1155/2018/7878156 Available: <https://doi.org/10.1155/2018/7878156>
- 100 Hamilton MJ, Newbury-Ecob R, Holder-Espinasse M, et al. Rubinstein-Taybi syndrome type 2: report of nine new cases that extend the phenotypic and genotypic spectrum. *Clin Dysmorphol* 2016;25:135-45.
- 101 López M, García-Oguiza A, Armstrong J, et al. Rubinstein-Taybi 2 associated to novel Ep300 mutations: deepening the clinical and genetic spectrum. *BMC Med Genet* 2018;19:36.
- 102 Sharma N, Mali AM, Bapat SA. Spectrum of crebbp mutations in Indian patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *J Biosci* 2010;35:187-202.
- 103 Wincent J, Luthman A, van Belzen M, et al. Crebbp and Ep300 mutational spectrum and clinical presentations in a cohort of Swedish patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *Mol Genet Genomic Med* 2016;4:39-45.
- 104 Wood VE, Rubinstein JH. Surgical treatment of the thumb in the Rubinstein-Taybi syndrome. *J Hand Surg Br* 1987;12:166-72.
- 105 Cerqueiro-Mosquera J, Fleming AN. The bilobed flap: a new application in the reconstruction of congenital thumb deviation. *J Hand Surg Br* 2000;25:262-5.
- 106 Jain A, Rehman S, Smith G. Long-term results following osteotomy of the thumb delta phalanx in Rubinstein-Taybi syndrome. *J Hand Surg Eur Vol* 2010;35:296-301.
- 107 Le Mapihan M, Badina A, Pannier S, et al. Non-vascularized toe phalanx transfer for correction of severe clinodactyly of the thumb in Rubinstein-Taybi syndrome. *J Hand Surg Eur Vol* 2020;45:715-21.
- 108 Mehlman CT, Rubinstein JH, Roy DR. Instability of the patellofemoral joint in Rubinstein-Taybi syndrome. *J Pediatr Orthop* 1998;18:508-11.
- 109 Lázaro JS, Herráez SS, Gállego LD, et al. Spontaneous patella dislocation in Rubinstein-Taybi syndrome. *Knee* 2007;14:68-70.
- 110 Cazalets JR, Bestaven E, Doat E, et al. Evaluation of motor skills in children with Rubinstein-Taybi syndrome. *J Autism Dev Disord* 2017;47:3321-32.
- 111 Stevens CA. Patellar dislocation in Rubenstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1997;72:188-90.
- 112 Mirzatooleei F. Patellofemoral ligament reconstruction in a patient with Rubinstein-Taybi syndrome. *Acta Med Iran* 2014;52:228-30.
- Lacombe D, et al. *J Med Genet* 2024; **O**: 1-17. doi: 10.1136/jmg-2023-109438
- 113 Shah H, Singh G, Vijayan S, et al. Second report of slipped capital femoral epiphysis in Rubinstein-Taybi syndrome. *Clin Dysmorphol* 2011;20:55-7.
- 114 Yamamoto T, Kurosawa K, Masuno M, et al. Congenital anomaly of cervical vertebrae is a major complication of Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A* 2005;135:130-3.
- 115 Hennekam RCM, Van Doorne JM. Oral aspects of Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1990;37:42-7. Available <http://doi.wiley.com/10.1002/ajmg.v37%3A6%2B>
- 116 Bloch-Zupan A, Stachtou J, Emmanouil D, et al. Oro-dental features as useful diagnostic tool in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A* 2007;143A:570-3.
- 117 Laugel-Haushalter V, Paschaki M, Thibault-Carpentier C, et al. Molars and incisors: show your Microarray IDS. *BMC Res Notes* 2013;6:113.
- 118 Clinical Affairs Committee-behavior management subcommittee, American Academy of pediatric dentistry. Guideline on behavior guidance for the pediatric dental patient. *Pediatr Dent* 2015;37:57-70.
- 119 Ashley P, Anand P, Andersson K. Best clinical practice guidance for conscious sedation of children undergoing dental treatment: an EAPD policy document. *Eur Arch Paediatr Dent* 2021;22:989-1002.
- 120 Miller RW, Rubinstein JH. Tumors in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1995;56:112-5. Available <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/10968628/56/1>
- 121 Ajmone PF, Avignone S, Gervasini C, et al. Rubinstein-Taybi syndrome: new neuroradiological and neuropsychiatric insights from a multidisciplinary approach. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2018;177:406-15.
- 122 Giacobbe A, Ajmone PF, Milani D, et al. Electroclinical phenotype in Rubinstein-Taybi syndrome. *Brain Dev* 2016;38:563-70.
- 123 Mishra S, Agarwalla SK, Potpalle DR, et al. Rubinstein-Taybi syndrome with agenesis of corpus callosum. *J Pediatr Neurosci* 2015;10:175-7.
- 124 Hadzsiev K, Gyorsok Z, Till A, et al. Rubinstein-Taybi syndrome 2 with cerebellar abnormality and neural tube defect. *Clin Dysmorphol* 2019;28:137-41.
- 125 Guion-Almeida ML, Richieri-Costa A. Callosal agenesis, Iris coloboma, and megacolon in a Brazilian boy with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1992;43:929-31. 10.1002/ajmg.1320430604 Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/10968628/43/6>
- 126 Tsai AC-H, Dossett CJ, Walton CS, et al. Exon deletions of the Ep300 and CREBBP genes in two children with Rubinstein-Taybi syndrome detected by aCGH. *Eur J Hum Genet* 2011;19:43-9.
- 127 Tanaka T, Ling BC, Rubinstein JH, et al. Rubinstein-Taybi syndrome in children with tethered spinal cord. *J Neurosurg* 2006;105(4 Suppl):261-4.
- 128 Cantani A, Gagliesi D. Rubinstein-Taybi syndrome. Review of 732 cases and analysis of the typical traits. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 1998;2:81-7.
- 129 Hou J-W. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical and molecular cytogenetic studies. *Acta Paediatr Taiwan* 2005;46:143-8.
- 130 Kumar S, Suthar R, Panigrahi I, et al. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical profile of 11 patients and review of literature. *Indian J Hum Genet* 2012;18:161-6.
- 131 Dosman CF, Andrews D, Goulden KJ. Evidence-based milestone ages as a framework for developmental surveillance. *Paediatr Child Health* 2012;17:561-8.
- 132 Hennekam RC, Baselier AC, Beyaert E, et al. Psychological and speech studies in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Ment Retard* 1992;96:645-60.
- 133 Taupiac E, Lacombe D, Thiébaud E, et al. Psychomotor, cognitive, and socio-emotional developmental profiles of children with Rubinstein-Taybi syndrome and a severe intellectual disability. *J Intellect Dev Disabil* 2021;46:80-9.
- 134 Alarcón JM, Malleret G, Touzani K, et al. Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in CBP^{+/-} mice: a model for the cognitive deficit in Rubinstein-Taybi syndrome and its amelioration. *Neuron* 2004;42:947-59.
- 135 Korzus E, Rosenfeld MG, Mayford M. CBP histone acetyltransferase activity is a critical component of memory consolidation. *Neuron* 2004;42:961-72.
- 136 Viosca J, Lopez-Atalaya JP, Olivares R, et al. Syndromic features and mild cognitive impairment in mice with genetic reduction on P300 activity: differential contribution of P300 and CBP to Rubinstein-Taybi syndrome etiology. *Neurobiol Dis* 2010;37:186-94.
- 137 Benito E, Barco A. CREB's control of intrinsic and synaptic plasticity: implications for CREB-dependent memory models. *Trends Neurosci* 2010;33:230-40.
- 138 Oliveira AMM, Abel T, Brindle PK, et al. Differential role for CBP and P300 CREB-binding domain in motor skill learning. *Behav Neurosci* 2006;120:724-9.
- 139 Boer H, Langton J, Clarke D. Development and behaviour in genetic syndromes: Rubinstein-Taybi syndrome. *Res Intellect Disabil* 1999;12:302-7. 10.1111/j.1468-3148.1999.tb00086.x Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/14683148/12/4>
- 140 Arron K, Oliver C, Moss J, et al. The prevalence and phenomenology of self-injurious and aggressive behaviour in genetic syndromes. *J Intellect Disabil Res* 2011;55:109-20.
- 141 Yaghihashi T, Kosaki K, Okamoto N, et al. Age-dependent change in behavioral feature

- in Rubinstein-Taybi syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)* 2012;52:82–6.
- 142 Galéra C, Taupiac E, Fraise S, et al. Socio-behavioral characteristics of children with Rubinstein-Taybi syndrome. *J Autism Dev Disord* 2009;39:1252–60.
 - 143 Crawford H, Waite J, Oliver C. Diverse profiles of anxiety related disorders in fragile X, Cornelia de Lange and Rubinstein-Taybi syndromes. *J Autism Dev Disord* 2017;47:3728–40.
 - 144 Waite J, Moss J, Beck SR, et al. Repetitive behavior in Rubinstein-Taybi syndrome: parallels with autism spectrum Phenomenology. *J Autism Dev Disord* 2015;45:1238–53.
 - 145 Perry V, Ellis K, Moss J, et al. Executive function, repetitive behaviour and restricted interests in neurodevelopmental disorders. *Res Dev Disabil* 2022;122:104166.
 - 146 Waite J, Beck SR, Powis L, et al. The executive function account of repetitive behavior: evidence from Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil* 2023;128:49–65.
 - 147 Ellis K, Moss J, Stefanidou C, et al. The development of early social cognitive skills in neurogenetic syndromes associated with autism: Cornelia de Lange, fragile X and Rubinstein-Taybi syndromes. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16:488.
 - 148 Breen ME, Mapp AK. Modulating the masters: chemical tools to dissect CBP and P300 function. *Curr Opin Chem Biol* 2018;45:195–203.
 - 149 Dancy BM, Cole PA. Protein lysine acetylation by P300/CBP. *Chem Rev* 2015;115:2419–52.
 - 150 Valor LM, Pulopulos MM, Jimenez-Minchan M, et al. Ablation of CBP in forebrain principal neurons causes modest memory and transcriptional defects and a dramatic reduction of histone acetylation but does not affect cell viability. *J Neurosci* 2011;31:1652–63.
 - 151 Wang F, Marshall CB, Ikura M. Transcriptional/epigenetic regulator CBP/P300 in tumorigenesis: structural and functional versatility in target recognition. *Cell Mol LifeSci* 2013;70:3989–4008.
 - 152 Bourtchouladze R, Lidge R, Catapano R, et al. A mouse model of Rubinstein-Taybi syndrome: defective long-term memory is ameliorated by inhibitors of phosphodiesterase 4. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:10518–22.
 - 153 Schueller E, Paiva I, Blanc F, et al. Dysregulation of histone acetylation pathways in hippocampus and frontal cortex of Alzheimer's disease patients. *Eur Neuropsychopharmacol* 2020;33:101–16.
 - 154 Macarak EJ, Wermuth PJ, Rosenbloom J, et al. Keloid disorder: fibroblast differentiation and gene expression profile in fibrotic skin diseases. *Exp Dermatol* 2021;30:132–45. 10.1111/exd.14243 Available: <https://onlinelibrary.wiley.com/toc/16000625/30/1>
 - 155 Yan L, Cao R, Liu Y, et al. Mir-21-5p links epithelial-mesenchymal transition phenotype with stem-like cell signatures via AKT signaling in keloid keratinocytes. *SciRep* 2016;6:28281.
 - 156 Wang X, Gu C, Shang F, et al. Inhibitory effect of the Ly2109761 on the development of human keloid fibroblasts. *Anal Cell Pathol (Amst)* 2021;2021:e8883427.
 - 157 Stevenson AW, Deng Z, Allahham A, et al. The epigenetics of keloids. *Exp Dermatol* 2021;30:1099–114.
 - 158 Lv W, Ren Y, Hou K, et al. Epigenetic modification mechanisms involved in keloid: current status and prospect. *Clin Epigenetics* 2020;12:183.
 - 159 Diao J-S, Xia W-S, Yi C-G, et al. Histone deacetylase inhibitor reduces hypertrophic scarring in a rabbit ear model. *Plast Reconstr Surg* 2013;132:61e–9e.
 - 160 Fitzgerald O'Connor EJ, Badshah II, Addae LY, et al. Histone deacetylase 2 is upregulated in normal and keloid scars. *J Invest Dermatol* 2012;132:1293–6.
 - 161 Tu T, Huang J, Lin M, et al. CUDC-907 reverses pathological phenotype of keloid fibroblasts in vitro and in vivo via dual inhibition of Pi3K/AKT/mTOR signaling and Hdac2. *Int J Mol Med* 2019;44:1789–800.
 - 162 Kim S, Lee SE, Yi S, et al. Tauroursodeoxycholic acid decreases keloid formation by reducing endoplasmic reticulum stress as implicated in the pathogenesis of keloid. *Int J Mol Sci* 2021;22:10765.
 - 163 Tanaka Y, Ishitsuka Y, Hayasaka M, et al. The exacerbating roles of CCAAT/enhancer-binding protein homologous protein (CHOP) in the development of bleomycin-induced pulmonary fibrosis and the preventive effects of tauroursodeoxycholic acid (TUDCA) against pulmonary fibrosis in mice. *Pharmacol Res* 2015;99:52–62.
 - 164 Liu X, Chen W, Zeng Q, et al. Single-cell RNA-sequencing reveals lineage-specific regulatory changes of fibroblasts and vascular endothelial cells in keloids. *J Invest Dermatol* 2022;142:124–35.

Diagnóstico y tratamiento del síndrome de Rubinstein-Taybi: primera declaración de consenso internacional

Didier Lacombe, Agnes Bloch-Zupan, Cecilie Bredrup, Edward B. Cooper, Sofia Douzgou, Sixto Garcia Minaur, Hulya Kayserili, Lidia Larizza, Vanesa López-González, Leonie A. Menke, Donatella Milani, Francesco Saettini, Cathy A. Stevens, Lloyd Tooke, Jill A Van der Zee, Maria M. Van Genderen, Julien Van Gils, Jane Waite, Jean-Louis Adrien, Oliver Bartsch, Pierre Bitoun, Antonia H.M. Bouts, Anna M. Cueto-González, Elena Dominguez-Garrido, Floor Duijkers, Patricia Fergelot, Elizabeth Halstead, Sylvia A. Huisman, Camilla Meossi, Jo Mullins, Sarah M. Nikkel, Chris Oliver, Elisabetta Prada, Alessandra Rei, Ilka Riddle, Cristina Rodriguez-Fonseca, Rebecca Rodriguez Pena, Janet Russell, Alicia Saba, Fernando Santos-Simarro, Brittany N. Simpson, David F Smith, Markus F. Stevens, Katalin Szakszon, Emmanuelle Taupiac, Nadia Totaro, Irene Valenzuela Palafoll, Daniëlle C.M. Van Der Kaay, Michiel P. Van Wijk, Klea Vyshka, Susan Wiley, y Raoul C. Hennekam

Material Suplementario

MÉTODOS

El grupo de consenso SRT estaba formado por 52 participantes de 41 instituciones de 11 países. El grupo incluía médicos, científicos y representantes de 6 grupos de pacientes. Los médicos ejercían en América del Norte y Europa. Se adoptó un proceso de consenso Delphi modificado. Las discusiones se hicieron a través de videoconferencia, llamadas, comunicaciones por correo electrónico e intercambio de archivos. Se contactó con todos los grupos de apoyo por correo para identificar los temas más importantes que deberían tratarse durante el proceso de consenso. Después, durante una videoconferencia, el grupo de consenso determinó los que se tratarían. En septiembre de 2022 se realizó en Bergen, Noruega, una sesión plenaria presencial: una reunión de 2 días con 27 participantes (incluyendo 4 representantes de grupos de pacientes). 46 participantes votaron sobre las recomendaciones de consenso (ver el Cuadro de Texto S1). La declaración de consenso resume el resultado de las discusiones y detalla el consenso sobre los aspectos clínicos y moleculares, la atención y el manejo.

Cuadro de Texto S1: Detalles del proceso de votación por consenso

Se votó a favor de cada recomendación (los representantes del grupo de pacientes no votaron) y se calificó como:

- A La evidencia o acuerdo general indica pleno acuerdo con la recomendación: +++ $\geq 70\%$ de los votos
- B Evidencia o acuerdo general a favor de la recomendación ++ 50-69% de los votos
- C La evidencia o el acuerdo general son débiles para la recomendación + 26-49% de los votos
- D Evidencia o acuerdo general insuficiente para la recomendación: <26% de los votos

La votación se realizó digitalmente por 46 coautores de las directrices. Para todas las recomendaciones ..% estuvo totalmente de acuerdo con las recomendaciones

Prueba de criterios de diagnóstico clínico

Después de haber definido los criterios de diagnóstico clínico, evaluamos si el conjunto de características de diagnóstico permitía de manera confiable el reconocimiento de un grupo de 100 individuos con SRT molecularmente confirmado, que no formaban parte del grupo de pacientes sobre el cual se establecieron los criterios (Tabla S1). Todos los individuos obtuvieron una puntuación de 5 o más, lo que indica que no se habría pasado por alto a ningún paciente con SRT según los criterios clínicos (sensibilidad completa) (Tabla S2). Sólo un paciente obtuvo puntuación correspondiente al grupo Posible SRT; todos los demás puntuaron en el grupo Probable SRT (n= 42) o Definitivamente SRT (n=52).

Posteriormente, evaluamos si 45 individuos que tenían un grupo específico de variantes patológicas de CREBBP o EP300, que se han considerado como una entidad separada (síndrome de Menke-Hennekam [MIM #618332 / #618333]) se distinguiría correctamente del SRT (Tabla S2). Los resultados mostraron que ninguno obtuvo una puntuación como SRT Definitivo o Probable, 9 puntuaron como Posible SRT y 36 como SRT Improbable, por lo que de hecho, los pacientes recibieron una puntuación correcta.

Además, investigamos la especificidad evaluando las puntuaciones de diagnóstico clínico en tres entidades que pueden parecerse al SRT y no son infrecuentes, es decir, el síndrome de Floating Harbor (FHS; MIM #136140) (n=45), el síndrome de Wiedemann-Steiner (WDSTS; MIM #605130) (n=46) y síndrome de Cornelia de Lange (CDLS; MIM #122470) (n=100) (Tabla S2). Los resultados mostraron que ninguno de los individuos con FHS y CDLS cumplía los criterios para un diagnóstico definitivo de SRT, pero uno de los pacientes con WDSTS tenía dicha puntuación. Además, uno de los pacientes con WDSTS tenía una puntuación dentro del grupo Probable SRT, pero los autores de esta publicación descubrieron que tenía una Gestalt facial clásica del SRT. Están previstos más estudios para explicar este fenotipo inusual. Además, 8 de los 46 individuos WDSTS y 1 de los 100 individuos CDLS cumplieron los criterios de Probable SRT, lo que indica que la especificidad era muy alta, pero no completa.

Tabla S1. Comparación de los criterios diagnósticos clínicos en personas con Síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) confirmado molecularmente, con síndrome de Floating Harbor (confirmado molecularmente) (FHS), síndrome de Cornelia de Lange (CdLS), síndrome de Wiedemann-Steiner (WDSTS), y síndrome de Menke-Hennekam (MKHKS)^a

	SRT ¹		FHS ⁵⁻¹⁰	CdLS ²⁻⁴	WDSTS ¹¹⁻¹²	MKHKS ¹³⁻¹⁴
	CREBBP	EP300	SRCAP	NIPBL, SMC1A, RAD21	KMT2A	CREBBP, EP300
	(n=308)	(n=52)	(n=64)	(n=100)	(n=104)	(n=24)
<i>Características cardinales</i>						
Pulgares angulados	49	2	0	0	0	0
Pulgares anchos	96	69	22 ^e	0	22	0
Dedos gordos del pie anchos	95	81	22 ^e	0	22	13
Cejas muy arqueadas	85	65	0 ^e	78	20 ^e	9
Fisuras palpebrales inclinadas	79	56	0 ^e	1	50	13
Puente nasal convexo	81	44	15 ^e	0	5 ^e	9
Columela por debajo de alas nasales	88	92	95 ^e	1	15 ^e	9
Paladar muy arqueado	77	67	0 ^e	25	30 ^e	38
Sonrisa con mueca	47	94	0 ^e	0	5 ^e	0
Microcefalia	54	87	22	77	35 ^d	45 ^e
Retraso en crecimiento postnatal	75	66	83	36	58 ^d	42
Retraso en el desarrollo/DI ^b	99	94	81	99	97	90
<i>Características sugestivas</i>						
Preeclampsia materna	3	23	0	0	0	0
Hipertrichosis	76	51	0	52	75 ^f	18
Queloides ^c	23	10	0	0	0	0
<i>Otras características</i>						
Retraso en crecimiento prenatal	25	42	27	42	25 ^d	17
Obesidad	29	39	5	12	0	29
Pestañas largas	89	90	90 ^e	90	70	25
Pliegue epicántico	44	15	5 ^e	6	?	27
Micrognatia	61	42	?	56	5 ^e	58
Orejas de bajo implante	44	27	0	56	?	50
Anomalías vasculares	35	26	4	30	28	17
Anomalías del tracto urinario	28	24	13	48	29	21
Escoliosis	18	25	?	7	21	25
Epilepsia	25	10	11	24	20	21
Autismo/TEA	49	25	?	53	21	65

^a Todos los pacientes confirmados molecularmente; valores en porcentajes (no todos los pacientes tenían información disponible de todas las características); ^b DI = discapacidad intelectual (de cualquier grado); ^c En el tronco y parte superior de los brazos; ^d Por debajo del percentil 5; ^e Estimación basada en fotografías publicadas y observaciones personales no publicadas; ^f Frecuencia más alta en una parte corporal individual

Tabla S2. Comparación de las características de diagnóstico clínico en individuos con síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) confirmado molecularmente, en comparación con el síndrome de Cornelia de Lange (CdLS) (confirmado molecularmente), el síndrome de Floating Harbor (FHS), el síndrome de Wiedemann-Steiner (WDSTS) y el síndrome de Menke-Hennekam (MKHKS).

Criterios de diagnóstico clínico de SRT	SRT	CdLS			FHS	WDSTS	MKHKS
	(n=100)	(n=100)			(n=45)	(n=46)	(n=45)
	CREBBP/ EP300 ¹	NIPBL	RAD21	SMC1A	SRCAP	KMT2A	CREBBP, EP300
Características cardinales							
Puntuación cardinal positiva	97/100	1/60	1/25	1/15	10/45	16/46	5/45
Puntuación positiva en características esqueléticas	98/100	0/60	0/25	0/15	10/45	10/46	2/45
3 o más características faciales	89/100	1/60	0/25	0/15	0/45	7/46	2/45
Puntuación positiva en características crecimiento	75/100	58/60	17/25	14/15	38/45	28/46	27/45
Puntuación positiva en desarrollo anormal	99/100	60/60	24/25	14/15	45/45	45/46	43/45
Características sugestivas							
Puntuación sugestiva positiva	45/100	49/60	6/25	8/15	0/45	17/46	4/45
Puntuación total							
Definitivamente SRT	55/100	0/60	0/25	0/15	0/45	1/46	0/45
Probable SRT	38/100	1/60	0/25	0/15	0/45	8/46	0/45
Posible SRT	7/100	35/60	4/25	7/15	10/45	19/46	9/45
Improbable SRT	0/100	24/60	21/25	8/15	35/45	18/46	36/45

¹81 pacientes con variante en CREBBP o microdelección en CREBBP, 19 con variante en EP300

Tabla S3. Descripción general de las principales características oculares en personas con SRT según lo disponible en publicaciones.

Hallazgo ocular	Frecuencia	Edad de comienzo	Edad recomendada de screening	Referencias
Anatómico				
Obstrucción de conductos lagrimales	++	C	Infancia	17, 18, 21-23
Microftalmia	o	C		
Opacidades en córnea, queratoglobo/cono	o*	Cualquier edad		
Glaucoma congénito	+	C	Neonatal	19-22
Malformaciones del iris	o	C		
Cataratas	+*	Congénito, juventud	Neonatal; durante visitas de seguimiento	18-21
Microfaquia	o	C		
Coloboma	+	C		17, 18, 20, 21
Anomalías maculares, cambios pigmentarios, hipoplasia foveal	+++	C (hipoplasia foveal)	Infancia tardía	21
Avascularidad retiniana periférica	o	C		
Atrofia del nervio óptico	o	Principalmente congénito		
Funcional				
Discapacidad visual	+	Cualquier edad	Infancia tardía	21
Error refractivo que requiere gafas	+++*	Cualquier edad	<3 años	16, 19-21
Estrabismo	++	Cualquier edad	<3 años	15-22
Nistagmo	o	Congénito		
Fotofobia	++++	Cualquier edad		21
Ptosis	o			
Electrorretinograma anormal	+++			21

++++, ≥75%; +++, 50–75%; ++, 25–50%; +, 5–25%; o, reportado sólo en informes de casos o series de casos pequeñas. C= congénito, *incrementa con la edad

Encuesta sobre menstruación

Métodos

Entre el 20 de julio y el 19 de octubre de 2022, los grupos de apoyo de España, Francia, Italia, Países Bajos enviaron un cuestionario a través de redes sociales, solicitando a los participantes datos sobre edad, confirmación diagnóstica (clínica, citogenética, molecular y subdivisión en variantes CREBBP y EP300), edad de la menarquia, metrorragia, hipermenorragia, menstruaciones dolorosas, naturaleza y resultados de cualquier tratamiento, y cualquier otra cuestión relacionada con la menstruación. Específicamente, también se invitó a completarlo a aquellas que no tenían ningún problema relacionado con la menstruación. Los números fueron demasiado reducidos como para poder hacer una distinción entre el país de origen de los encuestados.

Resultados

Respondieron familiares de 76 mujeres. La edad varió entre 11,0 años y 62 años (media 20,9 años; mediana 20,1 años). El diagnóstico se basó en las características clínicas en 26/76 mujeres, estudios citogenéticos en 1/76 y estudios moleculares en 49/76 (27 variantes CREBBP, 6 variantes EP300 y 16 con una variante molecular, pero sin saber en qué gen).

La menstruación aún no había comenzado en 9 mujeres (de 11 a 17 años) o nunca había comenzado en una mujer de 62 años, ya que se le realizó una histerectomía antes de que comenzara la menstruación (era una práctica relativamente común en ~1960).

La menarquia ocurrió entre los 9,6 y los 17 años (media 14,1 años; mediana 14,2 años). Ninguna de las participantes era definitivamente posmenopáusica, aunque en una mujer de 43 años la menstruación había disminuido notablemente en frecuencia y en pérdida de sangre a partir de los 41 años.

En el momento de la encuesta, 21 mujeres utilizaban anticonceptivos hormonales (píldora oral en 15, píldora inyectable en 6); las razones para los anticonceptivos fueron hipermenorragias, metrorragias, períodos muy dolorosos, marcadas alteraciones del comportamiento durante los períodos, incapacidad para afrontar los períodos de forma independiente o una combinación de estos. Invariablemente, los anticonceptivos tuvieron éxito en disminuir los problemas de la menstruación.

En aquellas que no tenían tratamiento con anticonceptivos hormonales (n=45), hubo 19 con metrorragias (42%), 10 hipermenorragias (22%) y 9 con períodos marcadamente dolorosos (20%).

Otras características que se han mencionado fueron dolores de cabeza (n=4), ovarios poliquísticos (n=3) y útero malformado (n=1).

Tabla S4. Resumen de los antecedentes de las recomendaciones (ver texto principal) sobre el comportamiento de niños y adultos con SRT.

Característica	Grado de evidencia para la recomendación	Recomendación
Comportamiento desafiante	No hay estudios específicos de SRT; evidencia fuerte para discapacidad intelectual en general	Proporcionar indicaciones acerca de materiales psicoeducativos accesibles de alta calidad, sobre cómo se desarrollan los comportamientos desafiantes (por ej. https://www.challengingbehaviour.org.uk/)
	No hay estudios específicos de SRT; evidencia fuerte para discapacidad intelectual en general	Intervención conductual basada en una evaluación funcional
	No hay estudios específicos de SRT; buena evidencia para discapacidad intelectual en general	Evaluación de la salud si se sospecha que el dolor contribuye al comportamiento
	Evidencia provisional de que las dificultades para cambiar de entorno pueden estar asociadas con adherencia a rutinas	Proporcionar indicaciones acerca de materiales psicoeducativos accesibles de alta calidad, sobre cómo se desarrollan los comportamientos desafiantes (por ej. https://www.challengingbehaviour.org.uk/)
Emociones	No hay estudios específicos de SRT; evidencia adecuada para discapacidad intelectual en general	Intervención psicológica: (Considerar enfoques conductuales para la ansiedad. La Terapia Cognitivo-Conductual adaptada puede ser apropiada para algunas personas con discapacidad intelectual leve)
Comportamientos repetitivos	No hay estudios específicos de SRT; evidencia adecuada para discapacidad intelectual en general	Considerar la posibilidad de utilizar intervenciones conductuales para cumplir con las rutinas (por ejemplo, horarios visuales, programación flexible; proporcionando una señal antes de un cambio). Considerar la evaluación de la función ejecutiva para complementar la formulación clínica, si el comportamiento desafiante está relacionado con el cambio o el cumplimiento de rutinas
	No hay estudios específicos de SRT; evidencia adecuada para discapacidad intelectual en general	Educación de los padres: p.ej. informar a los padres sobre mecanismos potenciales que sustentan las preguntas repetitivas, y sobre evidencia transversal de posibles reducciones en las preguntas con la edad y la capacidad.
Trastornos del espectro autista	Evidencia emergente de que el desarrollo del juego simbólico, el lenguaje y la imitación es similar entre las personas con SRT y DI grave y las personas con autismo.	Es posible que algunas familias deseen que se las oriente hacia estrategias tempranas de apoyo al comportamiento y al desarrollo de los niños con autismo. Ver también recomendaciones de comportamiento repetitivo.
	No hay estudios específicos de SRT; evidencia adecuada para discapacidad intelectual en general	Las personas pueden responder a las intervenciones diseñadas para personas con discapacidad intelectual para protegerles de abuso. ²³⁻²⁵ Se debe considerar y revisar la generalización y el mantenimiento de estas habilidades.
Autorregulación, impulsividad, actividad		Proporcionar a la familia información sobre el control inhibitorio y la memoria de trabajo y sobre cómo estas habilidades se pueden apoyar/desarrollar.
Umbral del dolor	No hay estudios específicos de SRT; evidencia adecuada para discapacidad intelectual en general	Involucrar a la familia en la descripción del 'patrón de dolor' individual del niño/niña y compartirla con todos los profesionales que trabajan con él/ella

Referencias

1. Fergelot, P. et al. Phenotype and genotype in 52 patients with Rubinstein–Taybi syndrome caused by EP300 mutations. *Am. J. Med. Genet. A* **170**, 3069–3082 (2016).
2. Huisman, S. et al. Phenotypes and genotypes in individuals with SMC1A variants. *Am. J. Med. Genet. A* **173**, 2108–2125 (2017).
3. Kline, A.D. et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat. Rev. Genet.* **19**, 649–666 (2018).
4. Krab, L.C. et al. Delineation of phenotypes and genotypes related to cohesin structural protein RAD21. *Hum. Genet.* **139**, 575–592 (2020).
5. Budisteanu, M. et al. Floating-Harbor syndrome: presentation of the first Romanian patient with a SRCAP mutation and review of the literature. *Balkan J. Med. Genet.* **21**, 83–86 (2018).
6. Hood, R.L. et al. Mutations in SRCAP, encoding SNF2-related CREBBP activator protein, cause Floating-Harbor syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* **90**, 308–313 (2012).
7. Le Goff, C. et al. Not all Floating-Harbor syndrome cases are due to mutations in exon 34 of SRCAP. *Hum. Mutat.* **34**, 88–92 (2013).
8. Nikkel, S.M. et al. The phenotype of Floating-Harbor syndrome : clinical characterization of 52 individuals with mutations in exon 34 of SRCAP. *Orphanet J. Med. Genet.* **8**, 63 (2013).
9. Rots, D. et al. Truncating SRCAP variants outside the Floating-Harbor syndrome locus cause a distinct neurodevelopmental disorder with a specific DNA methylation signature. *Am. J. Hum. Genet.* **108**, 1053–1068 (2021).
10. Seifert, W. et al. Expanding spectrum of exon 33 and 34 mutations in SRCAP and follow-up in patients with Floating-Harbor syndrome. *BMC Med. Genet.* **15**, 127 (2014).
11. Di Fede, E. et al. Expanding the phenotype associated to KMT2A variants: overlapping clinical signs between Wiedemann-Steiner and Rubinstein-Taybi syndromes. *Eur. J. Hum. Genet.* **29**, 88–98 (2021).
12. Sheppard, S.E. et al. Expanding the genotype and phenotypic spectrum in a diverse cohort of 104 individuals with Wiedemann-Steiner syndrome. *Am. J. Med. Genet. A* **185**, 1649–1665 (2021).
13. Menke, L.A. et al. CREBBP mutations in individuals without Rubinstein-Taybi syndrome phenotype. *Am. J. Med. Genet. A* **170**, 2681–2693 (2016).
14. Menke, L.A. et al. Further delineation of an entity caused by CREBBP and EP300 mutations but not resembling Rubinstein-Taybi syndrome. *Am. J. Med. Genet. A* **176**, 862–876 (2018).
15. Choi, N. et al. Genetic and clinical heterogeneity in Korean patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *Mol. Genet. Genom. Med.* **9**, e1791 (2021).
16. Cohen, J.L. et al. EP300-related Rubinstein-Taybi syndrome: Highlighted rare phenotypic findings and a genotype-phenotype meta-analysis of 74 patients. *Am. J. Med. Genet. A* **182**, 2926–2938 (2020).
17. Enomoto, Y. et al. Divergent variant patterns among 19 patients with Rubinstein-Taybi syndrome uncovered by comprehensive genetic analysis including whole genome sequencing. *Clin. Genet.* **101**, 335–345 (2022).
18. Spena, S. et al. Insights into genotype-phenotype correlations from CREBBP point mutation screening in a cohort of 46 Rubinstein-Taybi syndrome patients. *Clin. Genet.* **88**, 431–40 (2015).
19. Stevens, C.A., Pouncey, J. & Knowles, D. Adults with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am. J. Med. Genet. A* **155**, 1680–1684 (2011).
20. Tekendo-Ngongang, C. et al. Rubinstein–Taybi syndrome in diverse populations. *Am. J. Med. Genet. A* **182**, 2939–2950 (2020).
21. Van Genderen, M.M., Kinds, G.F., Riemsdag, F.C.C. & Hennekam, R.C.M.*. Ocular features in Rubinstein-Taybi syndrome: Investigation of 24 patients and review of the literature. *Br. J. Ophthalmol.* **84**(, 1177–1184 (2000). *23/24 patients described in Van Genderen *et al* were subsequently molecularly confirmed as having RTS (personal communication RC Hennekam)
22. Yu S., et al. Clinical exome sequencing identifies novel CREBBP variants in 18 Chinese Rubinstein–Taybi Syndrome kids with high frequency of polydactyly. *Mol. Genet. Genom. Med.* **7**, 1–15 (2019).
23. Bruder, C., Kroese, B. & Bland S. The efficacy of interventions designed to prevent and protect people with intellectual disabilities from sexual abuse: A review of the literature. *J. Adult. Protect.* **7**, 4–18 (2005).
24. Fisher, M. H., Burke, M. M., & Griffin, M. M. Teaching young adults with disabilities to respond appropriately to lures from strangers. *J. Appl. Behav. Anal.* **46**, 528–533 (2013).
25. Fisher, M. H. Evaluation of a stranger safety training programme for adults with Williams syndrome. *J. Intellect. Disabil. Res.* **58**, 903–914 (2014).

Recomendaciones

R1

El diagnóstico clínico del SRT se basa en una combinación de signos y síntomas (Tabla 1) que permite que el diagnóstico clínico sea definitivo, probable, posible o improbable. Se llega a un diagnóstico definitivo independientemente de la presencia de una variante causal en un gen conocido como causante del SRT; un diagnóstico probable o posible necesita confirmación adicional mediante pruebas moleculares antes de poder realizar el diagnóstico definitivo.

Fuerza de la recomendación: A+++

R2

A la hora de evaluar las características físicas del SRT, deben tenerse en cuenta los parecidos familiares.

Fuerza de la recomendación: A+++

R3

Debería desarrollarse un conjunto de criterios basados en características físicas, cognitivas y conductuales, para indicar la gravedad del SRT, en colaboración con las familias de las personas con SRT. *Fuerza de la recomendación: A++*

R4

Se recomienda la confirmación molecular del diagnóstico SRT, ya que puede obtenerse en el 75-80% de los individuos en los que clínicamente se espera el diagnóstico.

Fuerza de la recomendación: A+++

R5

Las familias de individuos con SRT deben ser conscientes de que el tipo y la localización de las variantes en *CREBBP* y *EP300* no se correlacionan con un fenotipo específico con respecto a la morfología externa, las malformaciones, la cognición o el comportamiento.

Fuerza de la recomendación: A+++

R6

Debe informarse a las familias de las personas con SRT de que el riesgo de recurrencia empírica tras el nacimiento de un niño con SRT se estima en un 0,5-1%. El riesgo de recurrencia para un individuo con SRT es del 50%.

Fuerza de la recomendación: A+++

R7

Debe informarse a las familias de que es posible realizar estudios fiables de diagnóstico prenatal del SRT si en un niño afectado anteriormente se ha identificado una variante causal de *CREBBP* o *EP300*.

Fuerza de la recomendación: A+++

R8

En la mitad de los recién nacidos con SRT la lactancia materna resulta posible, y ésta debe ser cuidadosamente evaluada y asistida por un asesor en lactancia materna.

Fuerza de la recomendación: A++/B+

R9

El uso de tablas de crecimiento específicas para individuos con SRT facilita la monitorización adecuada del crecimiento en cada lactante y niño con SRT.

Fuerza de la recomendación: A+++

R10

Todo recién nacido del que se sospeche o se demuestre que padece SRT debe ser evaluado en cuestión de días para detectar posibles anomalías congénitas de los ojos, el corazón y los riñones.

Fuerza de la recomendación: A+++

R11

Todos los recién nacidos con SRT que presenten síntomas como debilidad muscular, temblores o convulsiones deben someterse a pruebas de detección de hipoglucemia.

Fuerza de la recomendación: A+++

R12

En todos los niños con SRT en los que el crecimiento difiere notablemente del patrón de crecimiento esperado, está indicado evaluar la posible presencia de un déficit de hormona del crecimiento. Si está presente, el tratamiento es el mismo que en la población general.

Fuerza de la recomendación: A+++

R13

Debe ofrecerse una educación sexual adecuada al nivel de funcionamiento emocional y cognitivo a todos los adolescentes y adultos con SRT, y comentar las opciones anticonceptivas.

Fuerza de la recomendación: A+++

R14

Los problemas de alimentación son frecuentes en los lactantes con SRT y deben tratarse de acuerdo con el tratamiento estándar. La participación de dietistas suele ser útil.

Fuerza de la recomendación: A+++

R15

La enfermedad por reflujo gastroesofágico es frecuente en niños y adultos con SRT y requiere tratamiento nutricional y médico. Si persiste a pesar de un tratamiento adecuado, puede estar justificada la evaluación por un gastroenterólogo.

Fuerza de la recomendación: A+++

R16

El estreñimiento crónico es muy frecuente en niños y adultos con SRT y debe tratarse preferentemente con dieta y laxantes osmóticos.

Fuerza de la recomendación: A+++

R17

En el momento del diagnóstico, debe realizarse una evaluación cardiovascular que incluya una ecografía cardíaca.

Fuerza de la recomendación: A+++

R18

La vigilancia de la hipertensión en adultos con SRT debe realizarse igual que en la población general.

Fuerza de la recomendación: A+++

R19

Si se producen infecciones recurrentes inexplicables de las vías respiratorias inferiores en un individuo con SRT, están indicados otros estudios dirigidos a las microaspiraciones y al reflujo gastroesofágico.

Fuerza de la recomendación: A+++

R20

Todas las personas con SRT deben someterse a un examen oftalmológico en el momento del diagnóstico debido a la alta frecuencia de anomalías oculares congénitas, algunas de las cuales necesitan tratamiento inmediato.

Fuerza de la recomendación: A+++

R21

Es necesario realizar exámenes oculares periódicos a todas las edades, ya que los defectos de refracción, las cataratas y los cambios pigmentarios de la retina pueden manifestarse a cualquier edad.

Fuerza de la recomendación: A+++

R22

La introducción gradual de las gafas en situaciones en las que un individuo con SRT se beneficia más de ellas, mejora las posibilidades de aceptación.

Fuerza de la recomendación: A++

R23

Todas las personas con SRT deben someterse a una evaluación periódica de la audición.

Fuerza de la recomendación: A+++

R24

La apnea obstructiva del sueño en niños y adultos con SRT puede causar problemas de salud importantes y necesita una evaluación cuidadosa de los factores causales y tratamiento.

Fuerza de la recomendación: A+++

R25

La evaluación del sueño en personas con SRT mediante un cuestionario validado para personas con discapacidad intelectual puede ser fundamental para ofrecer una atención óptima.

Fuerza de la recomendación: A++/B+

R26

Los profesionales sanitarios encargados de la anestesia deben ser conscientes de los problemas potenciales de la anestesia en niños y adultos con SRT, prestando especial atención al manejo de la vía aérea y a las implicaciones en los cuidados postoperatorios.

Fuerza de la recomendación: A+++

R27

Debido al mayor riesgo que conlleva la anestesia, debe procurarse combinar los procedimientos no urgentes en un único acto anestésico para mitigar la posible morbilidad perioperatoria.

Fuerza de la recomendación: A+++

R28

Los queloides se presentan en el 24% de las personas con SRT, son inevitables y pueden tener un impacto importante en la calidad de vida; ninguna estrategia de tratamiento tiene éxito universal y el tratamiento requiere una adaptación individual.

Fuerza de la recomendación: A+++

R29

En el 17% de los individuos con SRT se producen pilomatricomas que pueden extirparse completamente en caso de molestias para el individuo.

Fuerza de la recomendación: A+++

R30

Las personas con SRT, y especialmente las que presentan malformaciones de las extremidades distales, deben evitar los hábitos de cuidado de las uñas y los zapatos que puedan causar uñas encarnadas. El tratamiento es el mismo que en la población general. *Fuerza de la recomendación: A++/B+*

R31

Todo individuo con SRT debe ser evaluado en el momento del diagnóstico mediante ecografía renal y obteniendo una medición de la presión arterial.

Fuerza de la recomendación: A+++

R32

Las malformaciones renales o la hipertensión en un niño con SRT justifican la consulta de un nefrólogo pediátrico y/o un urólogo pediátrico.

Fuerza de la recomendación: A+++

R33

La posición de los testículos debe evaluarse en el momento del diagnóstico mediante un examen físico en todos los varones con SRT.

Fuerza de la recomendación: A+++

R34

La hipermenorragia o metrorragia en mujeres con SRT puede tratarse eficazmente con anticonceptivos hormonales.

Fuerza de la recomendación: A++/B+

R35

A veces está indicada la cirugía para corregir los pulgares con desviación radial en una persona con SRT, lo que puede determinarse mejor cuando la función de la mano puede evaluarse de forma fiable, a menudo a los 3-4 años de edad o más tarde. La cirugía debe ser realizada preferiblemente por un cirujano familiarizado con el procedimiento en individuos con SRT.

Fuerza de la recomendación: A+++

R36

La evaluación periódica de las habilidades motoras, incluido el análisis de la marcha, está indicada para las personas con STD. Si la marcha está alterada, debe tenerse especialmente en cuenta la inestabilidad rotuliana y la inflamación aséptica de la articulación de la cadera.

Fuerza de la recomendación: A+++

R37

La curvatura de la columna vertebral debe comprobarse al final de la infancia y en la pubertad en todas las personas con SRT. El tratamiento de la escoliosis sigue el de la población general.

Fuerza de la recomendación: A+++

R38

En individuos con SRT con fracturas recurrentes, están indicados los estudios de densidad ósea para comprobar si hay osteoporosis.

Fuerza de la recomendación: A+++

R39

En todos los recién nacidos o niños con SRT, el paladar debe examinarse detenidamente en el momento del diagnóstico mediante inspección y palpación.

Fuerza de la recomendación: A+++

R40

Debe prestarse especial atención a los talones cuspídeos en todas las personas con SRT, especialmente en la dentición permanente. El tratamiento está indicado si interfieren con la oclusión, el cierre de la boca o causan caries.

Fuerza de la recomendación: A+++

R41

Se recomienda encarecidamente a las personas con SRT que practiquen una higiene bucal diaria. Debe realizarse una evaluación dental profesional periódica, preferiblemente por un dentista especializado en necesidades especiales.

La evaluación y el tratamiento dental detallados pueden verse facilitados si se realizan bajo sedación o anestesia.

Fuerza de la recomendación: A+++

R42

Si un niño con SRT presenta infecciones recurrentes inexplicables, debe realizarse un estudio inmunológico inicial. Si los resultados son anormales, está indicada la consulta con un inmunólogo.

Fuerza de la recomendación: A+++

R43

La vacunación en individuos con SRT debe realizarse como en la población general, y obtiene el mismo nivel de protección.

Fuerza de la recomendación: A+++

R44

La vigilancia oncológica de las personas con SRT debe seguir las normas sanitarias nacionales sin necesidad de vigilancia adicional.

Fuerza de la recomendación: A+++

R45

Por lo general, la RM cerebral no contribuye a la atención médica habitual de los individuos con SRT y debe limitarse a aquellos en los que se establezca una indicación neurológica.

Fuerza de la recomendación: A+++

R46

Si las personas con SRT desarrollan crisis epilépticas, el tratamiento y la vigilancia deben seguir las normas nacionales de atención sanitaria.

Fuerza de la recomendación: A+++

R47

La evaluación temprana del funcionamiento del desarrollo de los niños con SRT permite un acceso adecuado y oportuno a servicios específicos que contribuyen a unos resultados óptimos del desarrollo.

Fuerza de la recomendación: A+++

R48

La intervención temprana para desarrollar la comunicación, tanto en la etapa preverbal como en la verbal, facilita las interacciones sociales en los niños con SRT.

Fuerza de la recomendación: A+++

R49

La evaluación periódica del desarrollo a lo largo de la vida facilita el cuidado de las personas con SRT.

Fuerza de la recomendación: A+++

R50

La atención óptima para las personas con SRT implica la detección de la ansiedad mediante un cuestionario validado para personas con discapacidad intelectual. Las intervenciones para la ansiedad deben seguir las directrices de buenas prácticas para personas con discapacidad intelectual.

Fuerza de la recomendación: A+++

R51

Las personas con SRT pueden beneficiarse de una evaluación exhaustiva de las características del autismo y del acceso a ayudas diseñadas para personas del espectro autista.

Fuerza de la recomendación: A+++

R52

Las personas con SRT pueden beneficiarse del aprendizaje de habilidades adecuadas para gestionar situaciones sociales complejas, comprender las intenciones de los demás y reducir la impulsividad.

Fuerza de la recomendación: A+++

R53

Los trastornos comunes de la edad adulta (hipertensión, diabetes mellitus, problemas cardiovasculares) se presentan con baja frecuencia en los individuos con SRT y deben tratarse igual que en la población general.

Fuerza de la recomendación: A+++

R54

Debe proporcionarse educación sexual que incluya anticoncepción y asesoramiento familiar adaptado al nivel de desarrollo del adolescente o adulto con SRT.

Fuerza de la recomendación: A+++

R55

Los padres y cuidadores deben ser informados de que no existe una cura específica global para las características físicas, de desarrollo y de comportamiento del SRT; las anomalías congénitas no pueden corregirse completamente después del nacimiento.

Fuerza de la recomendación: A+++

R56

La investigación futura debe centrarse en la patogénesis de la enfermedad y el posterior desarrollo de terapias que puedan mejorar las características postnatales del SRT.

Fuerza de la recomendación: A+++