

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome de Rubinstein-Taybi

Argumentaire

**Centre de Référence
Anomalies du Développement et syndromes malformatifs-
Région Sud-Ouest
Coordonnateur : Pr. Didier LACOMBE**

Juin 2017

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence “Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs”, CHU de Bordeaux, CLAD Sud-Ouest. Il a servi de base à l’élaboration du PNDS Syndrome de Rubinstein-Taybi. Le PNDS est téléchargeable sur le site du centre de référence [XXX](#)

Sommaire

Liste des abréviations.....	5
Méthode de travail.....	6
Rédaction du PNDS.....	6
1 Recherche documentaire.....	7
1.1 Source d'informations	7
1.1.1 Bases de données bibliographiques automatisées	7
1.1.2 Autres sources	7
1.2 Stratégie de recherche	7
2 Critère de sélection des articles.....	8
3 Argumentaire.....	8
3.1 Introduction	8
3.1.1 Thème et objectifs du PNDS	8
3.1.2 Définition de la maladie et épidémiologie	9
3.1.2.1 Diagnostic clinique	9
3.1.2.2 Signes associés	10
3.2 Diagnostic et évaluation initiale	11
3.2.1 Objectifs	11
3.2.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	11
3.2.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic	12
3.2.3.1 In utero	12
3.2.3.2 A la naissance	12
3.2.3.2.1 Dans la petite enfance	12
3.2.3.3 Dans l'enfance et à l'âge adulte	12
3.2.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel	12
3.2.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic	13
3.2.6 Recherche de contre-indications au traitement	13
3.2.7 Annonce du diagnostic et information du patient	14
3.2.8 Conseil génétique	14
3.3 Prise en charge thérapeutique	15
3.3.1 Objectifs	15
3.3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	15
3.3.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique et autre)	15
3.3.4 Recours aux associations de patients	17
3.4 Suivi	17
3.4.1 Objectifs	17
3.4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)	17
3.4.3 Rythme et contenu des consultations	18
3.4.4 Examens complémentaires	18
3.4.5 Diagnostic prénatal	18
3.4.6 Conseil génétique au patient	19
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	20
Annexe 2. Liste des participants	21
Annexe 3. Sites coordonnateurs des centres de référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » (membres de la FeCLAD).....	22
Annexe 4. Signes cliniques évocateurs	24

Annexe 5 : Arbre décisionnel, stratégie moléculaire25

Références bibliographiques25

Liste des abréviations

CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
CREBBP	CREB-binding protein (cAMP-Response Element-Binding Protein)
EP300	E1A binding protein p300
CLAD	Centre Labellisé Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs
FeCLAD	Fédération des Centres Labellisés Anomalies du Développement et Syndromes Malformatifs
HAS	Haute Autorité de Santé
LAP	Liste d'actes et de prestations
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
SESSAD	Service d'Education Spécialisée et de Soins à Domicile
SRT	Syndrome de Rubinstein-Taybi

Préambule

Le PNDS sur le Syndrome de Rubinstein-Taybi a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Méthode de travail

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique »¹. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

Rédaction du PNDS

L'élaboration du PNDS est sous la responsabilité d'un ou deux coordonnateurs, membres du(des) centre(s) de référence et de compétence. Celui(ceux)-ci désigne(nt) un groupe de rédacteurs et constitue(nt) un groupe de travail multidisciplinaire indépendant. Ce groupe est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, représentatif de l'ensemble du territoire national, de représentants d'associations de patients et, si besoin, d'autres professionnels concernés (par exemple des psychologues).

Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, les rédacteurs élaborent des propositions de prise en charge qu'ils soumettent au groupe d'experts multidisciplinaire. Celui-ci a discuté et amendé les propositions de prise en charge au cours d'une réunion. A l'issue de la réunion, le PNDS est finalisé et adressé à la HAS après relecture par l'ensemble du groupe de lecture.

¹ Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999.

1 Recherche documentaire

1.1 Source d'informations

1.1.1 Bases de données bibliographiques automatisées

Recherche documentaire via PubMed, en utilisant successivement les mots clefs suivants :

- Rubinstein-Taybi and guidelines ;
- Rubinstein-Taybi and review ;
- Rubinstein-Taybi and hormone/endocrine ;
- Rubinstein-Taybi and eye ;
- Rubinstein-Taybi and kidney/renal ;
- Rubinstein-Taybi and obesity ;
- Rubinstein-Taybi and growth ;
- Rubinstein-Taybi and heart ;
- Rubinstein-Taybi and teeth ;
- Rubinstein-Taybi and brain ;
- Rubinstein-Taybi and behavior ;
- Rubinstein-Taybi and orthopaedic/patella/scoliosis ;
- Rubinstein-Taybi and skin ;
- Rubinstein-Taybi and ears ;
- Rubinstein-Taybi and immune ;
- Rubinstein-Taybi and tumor ;
- Rubinstein-Taybi and anesthesia ;
- Rubinstein-Taybi and recurrence

Il n'a pas été indiqué d'années limites.

1.1.2 Autres sources

Chapitres d'ouvrages :

- Hennekam RCM. Rubinstein-Taybi syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE, editors. Management of genetic syndromes. 3rd ed. Hoboken, NJ:Wiley-Blackwell; 2010. p. 705-15

1.2 Stratégie de recherche

Tableau. Stratégie de recherche documentaire

	Nombre total de références obtenues	Nombre d'articles analysés	Nombre d'articles cités dans la bibliographie finale
Guidelines	2	2	2
Review	112	17	10
Hormone/endocrine	12	4	4
Eye	51	5	4
Kidney/renal	9	1	1
Obesity	12	3	1

Growth	101	9	2
Heart	36	5	3
Teeth	18	3	2
Brain	53	4	2
Behavior	36	5	3
Orthopaedic	5	5	2
Skin	23	5	2
Ears	11	1	1
Immune	6	1	1
Tumor	57	4	1
Anesthesia	21	5	2
Recurrence	13	3	2

2 Critère de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité :

- Articles de revues ;
- Recommandations ;
- Articles en français ou en anglais ;

3 Argumentaire

3.1 Introduction

3.1.1 Thème et objectifs du PNDS

Le protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) pour le syndrome de Rubinstein-Taybi a été élaboré par des professionnels issus de la Fédération des centres labellisés anomalies du développement et syndromes malformatifs (FeCLAD), en collaboration avec la Haute Autorité de Santé (HAS), en application des dispositions du plan national maladies rares 2005-2008.

L'objectif de ce PNDS est d'explicitier pour les professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient atteint du syndrome de Rubinstein-Taybi.

Ce travail répond aux questions suivantes :

- Quels sont les signes physiques permettant d'évoquer le diagnostic de SRT ?
- Comment confirmer le diagnostic de SRT ?
- Quelles sont les malformations associées et complications du SRT, et comment les identifier ?
- Quelles sont les modalités d'information sur la pathologie et sa prise en charge ?

3.1.2 Définition de la maladie et épidémiologie

En 1963, Rubinstein et Taybi (1) rapportaient l'observation de sept enfants atteints d'un syndrome associant un retard mental et un aspect caractéristique de la face et des extrémités. Le syndrome de Rubinstein-Taybi est une cause maintenant bien connue de retard mental avec plus de 600 cas rapportés dans la littérature. Le syndrome de Rubinstein-Taybi ou « syndrome des pouces et des gros orteils trop larges » est rare, son incidence étant estimée à 1/125 000 nouveau-nés vivants.

3.1.2.1 Diagnostic clinique

Le phénotype associe :

- **Une dysmorphie faciale** : le phénotype facial est évolutif (1,2,3). Chez le nouveau-né on peut remarquer un hémangiome capillaire, une orientation le plus souvent en haut et en dehors des fentes palpébrales, une dépression de la racine du nez et une microrétrognathie. Plus tardivement, la dysmorphie devient plus caractéristique, avec des replis épicanthiques, un ptosis, un strabisme, une voûte palatine très ogivale, et des oreilles bas implantées en rotation postérieure ; le sourire est grimaçant. Le critère dysmorphique le plus caractéristique est l'aspect prononcé du nez dont la racine est protuse, avec un septum long et saillant en dessous du niveau des ailes du nez et une columelle courte (cf. Annexe 4, photo 1). L'aspect dysmorphique est typique chez les patients porteurs d'une mutation du gène *CREBBP*, souvent moins caractéristique chez les patients porteurs d'une mutation du gène *EP300*.
- **Des anomalies des extrémités** : les mains et pieds sont courts, les doigts et les orteils sont spatulés. Le pouce est très évocateur : massif, spatulé, avec une dernière phalange souvent déviée en dehors. Le gros orteil est également large (1,2). On retrouve parfois une duplication du premier rayon sur les radiographies (cf. Annexe 4, photo 2).
- **Des anomalies dentaires** : la présence d'une cuspide surnuméraire en particulier sur les incisives centrales supérieures définitives (cuspides « en talon ») est évocateur (cf. Annexe 4, photo 3); on peut également retrouver des incisives supérieures définitives « pré-conoïdes » avec perte du bombé mésio-distal, et parfois une bifidité de certaines incisives temporaires ; l'encombrement dentaire en denture définitive est fréquent (4,5).
- **Un retard de croissance** : ce retard - portant sur le poids, la taille, et le périmètre crânien - est le plus souvent post-natal (6). Le retard statural reste en général modéré (entre -2 et -3 ds). La taille finale à l'âge adulte est en moyenne de 162.6 cm pour les hommes et 151 cm pour les femmes. Des courbes spécifiques de suivi de la croissance ont été proposées (7). Un déficit en hormone de croissance a également été décrit (8,9). Dès l'enfance ou à l'adolescence, ces patients peuvent développer une obésité (3).

La déficience intellectuelle est constante mais variable, allant de modérée à sévère (QI moyen autour de 50, allant de 24 à 80). Le retard des acquisitions prédomine souvent sur le langage, avec des capacités d'expression plus faibles que celles de la compréhension. Les enfants possèdent une relativement bonne appétence à la communication, des praxies bucco-faciales satisfaisantes, une compréhension en situation et des capacités d'imitation correctes. Les enfants avec SRT sont souvent décrits comme ayant une personnalité sympathique et joviale. Il peut s'y associer une hyperactivité, une labilité émotionnelle, des troubles de l'attention, des stéréotypies et une maladresse visuo-spatiale et visuomotrice (5). Des troubles du comportement peuvent intervenir dans l'évolution, notamment à l'âge adulte (changements brutaux d'humeur...) (10,11,12).

3.1.2.2 Signes associés

Différentes malformations ou complications ont été décrites :

- **Malformations cardiaques** : un tiers des patients présentent une malformation cardiaque ; les anomalies les plus fréquemment rencontrées sont : communication inter-auriculaire, communication inter-ventriculaire, persistance du canal artériel, coarctation de l'aorte, sténose pulmonaire et bicuspidie de la valve aortique (13). Une atrésie tricuspide, une atrésie pulmonaire et une hypoplasie du cœur gauche peuvent également se voir (14,15).
- **Anomalies ophtalmologiques** : elles concernent 80 % des enfants atteints de SRT et peuvent correspondre à un strabisme, une anomalie de la réfraction, un ptosis, un colobome ou plus rarement une cataracte, des opacités cornéennes, une anomalie de la chambre antérieure de l'œil ou une hypoplasie du nerf optique (16). Le risque d'évolution vers un glaucome doit être régulièrement surveillé (17,18). Enfin, le risque de conjonctivites à répétition lié à une obstruction des canaux lacrymaux est estimé entre 38 et 47 %, ce qui peut nécessiter une approche chirurgicale en cas d'échec du traitement médical (19).
- **Anomalies génito-urinaires** : 52 % des patients sont concernés ; il s'agit essentiellement d'hydronéphrose, duplication de l'arbre urinaire et reflux vésico-urétéral. Une cryptorchidie uni- ou bilatérale est très fréquente chez le garçon (20). Chez les adolescents avec SRT, le développement génital est habituellement normal.
- **Anomalies cutanées** : les angiomes capillaires et l'hypertrichose font partie du phénotype. Les patients atteints de SRT ont un risque plus important de développer des cicatrices chéloïdes, notamment à l'adolescence ou à l'âge adulte. Les chéloïdes peuvent survenir spontanément ou après une plaie cutanée ou une intervention chirurgicale (21). Il existe également un risque accru de pilomatricomes chez les patients (22).
- **Anomalies neurologiques** : il s'agit principalement d'épilepsie (28 % convulsions, 57-66 % EEG anormal) (23,24). L'agénésie du corps calleux a été décrite, comme une malformation de Chiari I, le retard de myélinisation et le rétrécissement du cône terminal de la moelle épinière (25,26).
- **Surdité** : 24 % des enfants présentent une surdité modérée (principalement de transmission) (27).
- **Troubles digestifs** : les difficultés d'alimentation (troubles de la déglutition) et le reflux gastro-oesophagien (RGO) sont fréquents chez les jeunes enfants atteints de SRT. La constipation est également fréquente (28).
- **Troubles endocriniens** : outre le déficit en hormone de croissance, des cas d'hypothyroïdie ont été décrits, même s'il ne s'agit pas d'un signe classique (29, 30). Des troubles du métabolisme glucidique ont été rapportés (nésidioblastose, diabète) et le risque d'hypoglycémie doit être systématiquement prévenu chez le nouveau-né atteint de SRT (24).
- **Troubles du sommeil** : les enfants avec SRT peuvent souffrir d'obstruction des voies aériennes supérieures durant le sommeil, pouvant être responsable d'apnées (20). Une hypertension artérielle pulmonaire séquellaire d'une apnée obstructive du sommeil a été décrite (31).

- **Problèmes orthopédiques** : mis à part les problèmes fonctionnels liés à la déviation et/ou la bifidité des premiers rayons, les problèmes orthopédiques sont assez rares. Une surveillance orthopédique doit dépister le risque de luxation congénitale de hanches, d'instabilité fémoro-patellaire ou de luxation de la tête radiale. Le risque de scoliose doit être régulièrement évalué. Il s'associe volontiers à une cyphose dorsale et une hyperlordose lombaire (20,32). Des malformations vertébrales cervicales sont également fréquentes (33).
- **Risque tumoral** : il existe un risque tumoral un peu plus élevé que celui de la population générale. Différents types de tumeurs ont été décrits : malignes (les plus fréquentes sont les tumeurs cérébrales - médulloblastome, gliome, neuroblastome, méningiome-, les leucémies aiguës lymphoblastiques ou myéloblastiques et les lymphomes) ou bénignes (pilomatricome...) (34).
- **Risque immunitaire** : un déficit immunitaire peut prédisposer à des infections récurrentes (35).
- **Risque anesthésique** : les enfants avec SRT ont plus de risques anesthésiques en raison des anomalies squelettiques, du risque de malformation cardiaque associée et d'un larynx souvent relativement étroit (36). Quelques rares observations d'arythmie cardiaque suite à l'utilisation de médicaments cardioactifs (atropine, succinylcholine, néostigmine) ont été rapportées (37).

3.2 Diagnostic et évaluation initiale

3.2.1 Objectifs

- Evoquer le diagnostic de SRT ;
- Confirmer le diagnostic ;
- Identifier les malformations associées ;
- Informer sur la pathologie, la prise en charge, le conseil génétique.

3.2.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le diagnostic, ou tout au moins la présence d'une anomalie du développement d'origine génétique, va le plus souvent être évoqué par le pédiatre de la maternité, mais il peut aussi être plus tardif. L'enfant est ensuite référé auprès d'un généticien clinicien, qui va confirmer ou infirmer cliniquement le diagnostic de SRT.

Le diagnostic, l'évaluation initiale comme la prise en charge globale du patient reposent sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par le généticien, et font intervenir selon les malformations associées des médecins de plusieurs disciplines : néonatalogiste, cardiopédiatre, neuropédiatre, orthopédiste, kinésithérapeute, chirurgien-dentiste, biologiste moléculaire, néphrologue, gastro-entérologue, ORL...

Les patients atteints de SRT présentant par ailleurs un retard global des acquisitions, différents professionnels interviendront pour favoriser ces apprentissages : infirmier(ère)/puéricultrice, psychomotricien(ne), orthophoniste, psychologue, éducateur spécialisé...

Ces professionnels travaillent conjointement avec le pédiatre ou le médecin traitant pour une prise en charge globale du patient.

3.2.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Le diagnostic de SRT est avant tout clinique. Il va être évoqué devant la présence de différents signes physiques, le plus souvent à la naissance.

3.2.3.1 In utero

Pendant la grossesse, la découverte d'un syndrome malformatif peut faire évoquer le diagnostic de SRT, les anomalies des extrémités étant le signe le plus spécifique pour l'orientation étiologique. Dans certains cas, ont également pu être décrits une clarté nucale augmentée, une grosse vésicule biliaire, un hydramnios.

3.2.3.2 A la naissance

Le diagnostic sera évoqué devant l'association d'une dysmorphie faciale avec une anomalie des extrémités et des difficultés d'alimentation.

3.2.3.2.1 Dans la petite enfance

Le point d'appel sera le plus souvent un retard psychomoteur mais également un retard de croissance staturo-pondéral, une dysmorphie faciale et des anomalies des extrémités.

3.2.3.3 Dans l'enfance et à l'âge adulte

Le déficit intellectuel associé à une dysmorphie faciale qui devient de plus en plus caractéristique, un retard de croissance staturo-pondéral qui se majore et des anomalies dentaires feront suspecter le diagnostic.

3.2.4 Confirmation du diagnostic/diagnostic différentiel

Le SRT est généralement sporadique. De rares observations de formes transmises ont été rapportées, suggérant une hérédité de type autosomique dominante par mutation ou microremaniement génique (délétion ou duplication). La localisation du gène a été identifiée en 1992 par l'observation de remaniements chromosomiques intéressant la même région du chromosome 16p13.3 (38). Le gène impliqué dans le déterminisme du SRT sur le chromosome 16p13.3 a été identifié en 1995 (39). Il s'agit du gène *CREBBP* (CREB binding protein) codant la protéine qui se lie au CREB phosphorylé (cAMP-regulated enhancer binding protein). CREBBP est un co-activateur de transcription qui intervient dans diverses voies de transduction du signal déclenchées en réponse à des *stimuli* extracellulaires, et joue un rôle important dans la croissance et la différenciation cellulaire. CREBBP est notamment un co-activateur de l'expression de gènes possédant des éléments *cis*-régulateurs CRE (*cAMP response elements*) régulés par l'AMP cyclique. Il existe une hétérogénéité génétique avec un deuxième gène impliqué dans le déterminisme du syndrome, le gène *EP300*, assigné en 22q13.2. Ces 2 gènes partagent la même fonction d'acétylation des histones, qui intervient dans la décondensation de la chromatine et la co-régulation de la transcription.

Une anomalie est retrouvée dans l'un de ces 2 gènes dans au moins 60 % des cas (10-20 % de délétions du gène *CREBBP* ; et 50 % de mutations ponctuelles ; et environ 3 % de mutations dans le gène *EP300*) (40,41).

Le diagnostic est confirmé par la génétique moléculaire : l'analyse moléculaire des gènes *CREBBP* (42) et *EP300* comporte une première étape de recherche de remaniement et une seconde étape de recherche de mutation ponctuelle. Même si la FISH en 16p13.2 permet de détecter rapidement les grands rémaniements au locus *CREBBP*, l'existence de délétions /duplications intragéniques de très petite taille, intéressant seulement un ou quelques exons (40) doit faire privilégier une technique plus sensible telle que la CGH-*array* ciblée à haute résolution, la MLPA ou la PCR quantitative fluorescente. Chez les patients présentant un phénotype non classique, sans anomalie des extrémités et/ou avec un retard mental modéré, il est licite de débiter l'analyse moléculaire par le séquençage du gène *EP300* (arbre décisionnel, annexe 5).

3.2.5 Evaluation de la sévérité /extension de la maladie/recherche de comorbidités/évaluation du pronostic

Un bilan initial est effectué pour rechercher les malformations associées au syndrome afin de guider la prise en charge. Ce bilan peut être variable en fonction de l'âge de diagnostic (20,43,44).

Ce bilan comprend :

- Une échocardiographie avec électrocardiogramme
- Une échographie rénale
- Un examen ophtalmologique complet incluant examen à la lampe à fente et fond d'œil
- Un audiogramme
- Une consultation spécialisée en orthopédie afin de prendre en charge précocement une anomalie des pouces et/ou orteils qui pourraient entraîner une gêne fonctionnelle

L'examen clinique recherchera également des signes évocateurs de :

- Reflux gastro-oesophagien : programmation d'un transit oeso-gastro-duodéal (TOGD) ou d'une pH-métrie si besoin
- Cryptorchidie : programmation d'une consultation en chirurgie pédiatrique si besoin
- Canal médullaire étroit : programmation d'une IRM médullaire selon symptomatologie
- Constipation sévère.

Selon l'âge et les données de l'examen clinique :

- Consultation avec un chirurgien-dentiste
- Consultation avec une diététicienne
- Evaluation en endocrinologie pour un éventuel traitement par hormone de croissance
- Bilan sanguin (NFS-plaquettes, glycémie, fer sérique...)
- Bilans psychologique et orthophonique
- Consultation en gynécologie pour les patientes après la puberté.

3.2.6 Recherche de contre-indications au traitement

Il n'y a pas de contre-indication spécifique à des médicaments ou à des vaccinations dans le SRT.

3.2.7 Annonce du diagnostic et information du patient

Elle doit faire l'objet d'une consultation dédiée, par le médecin généticien ayant évoqué cliniquement le diagnostic ou le prescripteur de l'analyse moléculaire qui a permis de confirmer le diagnostic. La présence d'un(e) psychologue est vivement recommandée.

Cette annonce explique aux parents les principales caractéristiques du syndrome, les possibilités de prise en charge et de suivi. Sont également abordés le mode de transmission, et le conseil génétique (cf. chapitre 5.8). Il est recommandé que celui-ci soit repris ultérieurement de façon plus détaillée, sans la présence de l'enfant. Les coordonnées d'une association de patients et d'usagers sont communiquées aux parents (cf. chapitre 4.5).

Un soutien psychologique pourra être proposé aux parents et à la fratrie.

Un courrier est adressé aux correspondants qui prennent en charge l'enfant pour rapporter les différents points discutés avec les parents.

3.2.8 Conseil génétique

Le risque de transmettre l'affection est de 50 % pour la descendance d'un sujet atteint.

Le conseil génétique est rassurant pour une famille avec un enfant atteint, avec un risque de récurrence avoisinant 1 % pour une prochaine grossesse, en raison du risque de mosaïcisme germinale (45,46).

Cependant, un diagnostic prénatal peut être réalisé à la demande du couple si l'anomalie moléculaire à l'origine du SRT chez l'enfant a été caractérisée. En l'absence de diagnostic prénatal, une étude échographique de la morphologie fœtale par un référent peut être un élément rassurant pour les parents.

3.3 Prise en charge thérapeutique

La conduite de la thérapeutique est adaptée à chaque patient en fonction du contexte clinique par le médecin spécialisé du centre de référence ou de compétence. En particulier, la présence de certaines complications peut nécessiter une prise en charge et un suivi spécifique.

3.3.1 Objectifs

- Dépister et prendre en charge les complications médicales (cardiaque, rénale, orthopédique, endocrinienne...)
- Assurer une prise en charge précoce spécialisée (psychomotricité, orthophonie, psychologue), afin de garantir la meilleure évolution de l'enfant dans son développement psycho-moteur
- Assurer une prise en charge globale du patient et de sa famille

3.3.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

La prise en charge globale de la maladie du patient repose sur une coopération pluridisciplinaire, coordonnée par l'un des médecins du centre de référence ou de compétence.

La prise en charge globale des patients concerne de nombreux professionnels en ville et à l'hôpital qui travaillent conjointement avec le médecin traitant et/ou le pédiatre.

Une coordination avec l'éducation spécialisée et la reconnaissance du handicap est nécessaire selon l'évolution de l'enfant.

3.3.3 Prise en charge thérapeutique (pharmacologique² et autre)

► Traitements pharmacologiques

En règle générale, il n'y a pas de traitement spécifique pour les complications de la maladie, la prise en charge étant superposable à celle proposée en population générale pour :

- le traitement du retard de croissance : traitement hormonal à envisager avec un endocrino-pédiatre pour les mêmes indications que celles de la population générale;
- le traitement des complications ophtalmologiques : identique à celui des personnes atteintes de glaucome ou autre problème oculaire ;
- le traitement d'éventuelles convulsions : identique à celui de la population générale.
- le traitement du RGO : identique à celui de la population générale.

► Autres traitements et prestations

² Pour des raisons de simplicité, les guides médecins citent généralement les classes thérapeutiques sans détailler l'ensemble des médicaments indiqués dans la pathologie concernée.

Cependant, chaque médicament n'est concerné que dans le cadre précis de son autorisation de mise sur le marché (AMM). Si pour des raisons explicites tel n'est pas le cas, et plus généralement pour toute prescription d'un produit hors AMM, qui s'effectue sous la seule responsabilité du prescripteur, celui-ci doit en informer spécifiquement le patient.

➤ Traitements préventifs

- antibioprophylaxie pour les rares cas de reflux vésico-urétéral ;
- antibioprophylaxie en cas de procédure chirurgicale chez les patients porteurs de malformation cardiaque ;
- traitement orthodontique en cas de malocclusion dentaire ou chevauchement dentaire ;
- traitement précoce en cas d'hypertension artérielle pour éviter les complications cardiovasculaires et limiter la dégradation de la fonction rénale.

➤ Prises en charge chirurgicales

- en cas de duplication des premiers rayons, afin de prévenir les complications fonctionnelles et la difficulté à se chauffer ;
- en cas d'ongle incarné ;
- en cas de malformation rénale ;
- en cas de cryptorchidie (un traitement par gonadotrophines chorioniques peut être essayé au préalable) ;
- en cas de malformation cardiaque ;
- en cas de malocclusion dentaire ou chevauchement dentaire réfractaire au traitement orthodontique ;
- en cas d'otites moyennes chroniques.

➤ Diététique

Dans leur évolution, les enfants avec SRT ont volontiers tendance à la surcharge pondérale, notamment à partir de la deuxième décennie. Des consignes hygiéno-diététiques sont données précocément aux parents et l'intervention d'une diététicienne est habituelle chez les grands enfants pour une alimentation adaptée et une limitation des apports.

➤ Appareillage auditif

Objectifs : amélioration de l'audition en cas d'évolution avec hypoacousie.

➤ Psychomotricité

Objectifs : renforcer le tonus musculaire, faciliter les acquisitions motrices du jeune enfant, prendre en charge les troubles de la coordination.

➤ Orthophonie

Un suivi orthophonique doit être mis en place précocément (dès l'annonce du diagnostic). L'orthophoniste assure une prise en charge de la communication, du langage et de l'oralité, et propose un accompagnement parental autour de ces axes.

Une évaluation complète et régulière de la sphère oro-faciale, des fonctions de déglutition, de communication verbale et non verbale permet de déterminer les objectifs de la rééducation et les outils adaptés à l'enfant. Les systèmes de communication augmentatifs, basés sur l'utilisation de signes et/ou de pictogrammes, offrent une aide visuelle intéressante pour l'enfant porteur du SRT.

➤ Aides éducationnelles

Celles-ci doivent être réfléchies avec un projet pédagogique. L'enfant sera le plus souvent pris en charge en milieu spécialisé en raison de troubles de l'apprentissage. L'évolution scolaire et la prise en charge éducative seront adaptées aux capacités de l'enfant.

➤ Appareillage en cas d'apnées du sommeil

Objectifs : amélioration de la qualité du sommeil et baisse des risques de complications associées.

➤ Psychologique

Un accompagnement psychologique est utile dans un premier temps pour dépister d'éventuels troubles du comportement et pour réaliser une prise en charge en fonction de la symptomatologie présentée (trouble anxieux, trouble de l'humeur, dépression, comportement

obsessionnel-compulsif et manifestations psychosomatiques). Selon la symptomatologie, un suivi psychiatrique peut être nécessaire. Cet accompagnement pourra ensuite permettre au patient plus âgé d'apprendre à vivre avec une maladie progressive pouvant aboutir à des handicaps sévères et d'optimiser l'insertion socioprofessionnelle. Cette proposition de suivi psychologique pourra être étendue aux parents et/ou la fratrie, lors de l'annonce diagnostique comme lors de l'évolution de la maladie.

3.3.4 Recours aux associations de patients

Les associations de patients et d'usagers, comme l'Association Française du Syndrome de Rubinstein-Taybi (AFSRT), l'Olivier, peuvent accompagner les parents dans l'acceptation du diagnostic, dans l'organisation des soins et dans la mise en place d'une écoute et de groupes de paroles au sein des familles concernées.

3.4 Suivi

Il s'effectue par le centre de référence ou de compétence de façon annuelle (20,43,44).

3.4.1 Objectifs

- Coordonner la prise en charge ;
- Surveiller l'apparition de complications ;
- Inciter à la prise en charge des comorbidités ;
- Informer les patients sur l'évolution des connaissances ;
- Informer le médecin traitant ;
- Aider le passage de l'enfance à l'âge adulte. Ainsi, à la fin de l'adolescence, une transition avec les services d'adultes doit être mise en place afin d'éviter l'interruption du suivi.

3.4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Le suivi sera le plus souvent coordonné par le généticien. L'enfant sera également suivi de façon régulière par un pédiatre ou le médecin traitant, informés des possibles complications intercurrentes.

Selon les malformations associées, pourront intervenir un cardiologue, un orthopédiste, un kinésithérapeute, un neurologue, un néphrologue, un gastro-entérologue, un ORL, etc.

Les patients atteints de SRT présentant par ailleurs un retard global des acquisitions, différents professionnels interviendront pour favoriser ses apprentissages : psychomotricien(ne), orthophoniste, psychologue, éducateur spécialisé, etc.

Par ailleurs, l'enfant sera en général aussi pris en charge par des centres de soins adaptés à ses difficultés globales (CAMSP, SESSAD, IME...). Le relai sera pris par des structures de prise en charge des adultes (ESAT, Foyer occupationnel, FAM, MAS...). Le généticien restera disponible comme interlocuteur privilégié du personnel de ces centres afin d'optimiser la prise en charge apportée à l'enfant.

3.4.3 Rythme et contenu des consultations

Ce suivi va rechercher les complications intercurrentes possibles.

De façon annuelle, seront effectués :

- Un examen ophtalmologique avec examen à la lampe à fente et fond d'œil
- Contrôle de la pression artérielle
- Un bilan dentaire

D'autres examens seront réalisés en fonction des données de l'examen clinique et de l'interrogatoire :

- EEG si éléments évocateurs d'épilepsie
- Bilan ORL et audiogramme si épisodes avérés ou suspectés d'otites
- IRM médullaire si signes évocateurs de canal médullaire étroit
- Polysomnographie si éléments évocateurs d'apnées du sommeil
- Bilan avec une diététicienne si prise de poids excessive
- Bilan métabolique dépistant les complications de l'obésité
- Bilan adapté si signes évocateurs de tumeurs (hémogramme, imagerie ...)
- Consultation avec un chirurgien orthopédique.

Les bilans en psychologie et orthophonie seront réalisés à une fréquence dépendant de l'âge de l'enfant et des demandes d'orientation.

La pratique d'activités physiques est recommandée dans le but de prévenir la prise de poids et de favoriser les échanges sociaux. Le choix de l'activité sera fonction des capacités physiques (cardiopathie, problèmes orthopédiques...). Par ailleurs, toute autre forme d'intégration en collectivité est importante à favoriser (crèche, milieu scolaire, centre aéré...).

3.4.4 Examens complémentaires

- Examen ophtalmologique annuel;
- En cas d'atteinte rénale : ionogramme sanguin, évaluation de la fonction rénale (urée, créatinine), ionogramme urinaire avec glycosurie, protéinurie, osmolarité, recherche d'hématurie : 1 fois par an ;
- En cas de cardiopathie congénitale : échographie cardiaque et ECG tous les ans ;
- En cas d'HTA : surveillance cardiologique annuelle ;
- Enregistrement polysomnographique nocturne en cas de manifestations cliniques en faveur d'un syndrome d'apnées du sommeil ;
- Autres examens en fonction de la symptomatologie clinique ou en fonction des malformations identifiées lors de l'évaluation initiale (cf. « Liste des actes »).

3.4.5 Diagnostic prénatal

Le risque de récurrence pour un couple après la naissance d'un premier enfant atteint peut être estimé à moins de 1%, il est dépendant du risque de mosaïque germinale chez un des deux parents.

Dans ce cadre et si la mutation génétique a été caractérisée au préalable, un diagnostic prénatal moléculaire à la recherche de la mutation familiale peut être réalisé à la demande du couple par amniocentèse ou choriocentèse.

3.4.6 Conseil génétique au patient

Un patient est à risque de 50% de transmettre la pathologie à sa descendance. Un conseil génétique peut lui être proposé vis-à-vis d'un éventuel diagnostic prénatal.

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : PubMed
Période de recherche	1963-2015
Langues retenues	Anglais, français
Mots clés utilisés	Rubinstein-Taybi syndrome
Nombre d'études recensées	619
Nombre d'études retenues	46

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr. Sophie Naudion, Centre de référence “Anomalies du développement et Syndromes Malformatifs” du CHU de Bordeaux sous la direction du Pr. Didier Lacombe.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- D^r Naudion Sophie, Génétique médicale, Bordeaux
- P^r Lacombe Didier, Génétique médicale, Bordeaux

Groupe de travail multidisciplinaire

- Pr. Alain Verloes, Génétique médicale, CHU R.Debré, Paris
- Pr. Sylvie Odent, Génétique médicale, CHU Rennes
- Pr. Laurence Olivier-Faivre, CHU Dijon
- Pr. Nicole Philip, CHU Marseille
- Pr. Patrick Edery, CHU Lyon
- Pr. Sylvie Manouvrier-Hanu, CHU Lille
- Pr. David Geneviève, CHU Montpellier
- Pr. Cyril Goizet, Génétique adulte, CHU Bordeaux
- Mme MF Rousset, Association L'Olivier (syndrome de Rubinstein-Taybi)
- Pr. Pascal Barat, Endocrinologie pédiatrique, CHU Bordeaux
- Dr. Caroline Espil-Taris, Neuro-pédiatrie, CHU Bordeaux
- Pr. JB Thambo, Cardio-pédiatrie, CHU Bordeaux
- Dr. Patricia Fergelot, Génétique moléculaire, CHU Bordeaux
- Dr. Didier Griffiths, Odontologie, CHU Bordeaux
- Mme Eva Toussaint, Psychologue, CHU Bordeaux
- Mme Emmanuelle Taupiac, Psychologue, CHU Bordeaux
- Mme Sonia Fraisse, Orthophoniste, CHU Bordeaux
- Mme Stéphanie Maleyre, Puéricultrice, CHU Bordeaux
- Mme Cécile Zordan, Conseillère en génétique, CHU Bordeaux
- Dr. Serge Ryndzunski, médecin généraliste

Gestion des intérêts déclarés

Tous les participants à l'élaboration du PNDS sur le SRT ont rempli une déclaration d'intérêt disponible sur le site internet du centre de référence (XXX).

Les déclarations d'intérêt ont été analysées et prises en compte, en vue d'éviter les conflits d'intérêts, conformément au guide HAS « Guide des déclarations d'intérêts et de gestion des conflits d'intérêts » (HAS, 2010).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Réunions physique, visioconférence ou e-meeting

Nombre, dates de réunions

Annexe 3. Sites coordonnateurs des centres de référence « Anomalies du développement et syndromes malformatifs » (membres de la FeCLAD)

Centres de référence pour les anomalies du développement et les syndromes malformatifs :

Site de la fédération des centres de référence « anomalies du développement et syndromes malformatifs » : <http://www.feclad.org>

Région Ile de France (Coordonateur Pr VERLOES):

Département de Génétique, CHU Robert DEBRE,
37 bd SERURIER, 75019 PARIS
Tel : 01 40 03 53 42

Région Sud-Ouest (Coordonateur Pr LACOMBE):

CHU de Bordeaux, Service de Génétique Médicale, Groupe hospitalier Pellegrin,
Place Amélie Raba-Léon, 33076 BORDEAUX Cedex
Tel : 05 57 82 03 63 / 05 56 79 59 52

Région Nord de France (Coordonateur Pr MANOUVRIER): Hôpital J. de Flandre,

Rue Pierre Decoux, 59037 Lille Cedex France
Tel : 03 20 44 49 11
Centre associé : CHU Amiens

Région Ouest (Coordonateur Pr ODENT):

CHU de RENNES -Hôpital Sud
16, boulevard de Bulgarie- BP 90347 -35203 Rennes Cedex 2
Tel : 02 99 26 67 44
Centres associés : CHU Nantes, Poitiers, Tours, Angers, Brest, Le Mans, Vannes

Région Sud-PACA (Coordonateur Pr PHILIP):

Département de Génétique Médicale - CHU de Marseille - Hôpital de la Timone
264 rue Saint-Pierre 13385 MARSEILLE cedex 05
Tel : 04 91 38 67 49
Centre associé : CHU Nice

Région Sud-Languedoc Roussillon (Coordonateur Pr GENEVIEVE):

Hôpital Arnaud de Villeneuve -Service de Génétique Médicale
371 avenue du Doyen Gaston Giraud -34295 MONTPELLIER CEDEX 5
Tel : 04 67 33 65 64

Région Est (Coordonateur Pr OLIVIER-FAIVRE):

Centre de Génétique -Hôpital d'enfants
10 Boulevard Mal de Lattre de Tassigny -BP 77908 -21079 DIJON CEDEX
Tel : 03 80 29 53 13
Centres associés : CHU Nancy, Strasbourg, Reims

Région AURA (Auvergne-Rhône-Alpes). (Coordonateurs : Pr EDERY et Dr FRANCANNET):

CHU de LYON - Groupement Hospitalier Est (GHE) - Hôpital Femme Mère Enfant (HFME)

59 boulevard Pinel – 69 677 BRON

Tel : 04 27 85 55 73 / 04 27 85 51 41

CHU de Clermont-Ferrand - Hôtel Dieu

Boulevard Léon Malfreyt - 63058 CLERMONT FERRAND cedex 1

Tel : 04 73 75 06 54

Centres associés : CHU Grenoble, Saint Etienne

Association de patients :

Association Française du Syndrome de RUBINSTEIN-TAYBI (AFSRT T – L'OLIVIER)

18 rue guerrière

14000 Caen

Tel: 07 81 54 50 00

e-mail : afsrt@wanadoo.fr

Annexe 4. Signes cliniques évocateurs

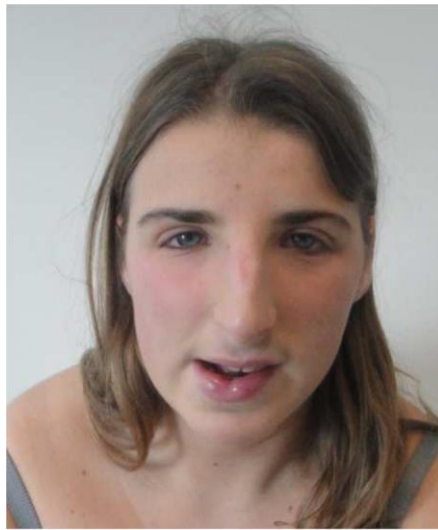


Photo 1 : Visage d'une patiente. Noter l'orientation en bas et en dehors des fentes palpébrales, la columelle basse. *Consentement éclairé et signé pour l'autorisation de diffusion de la photographie.*

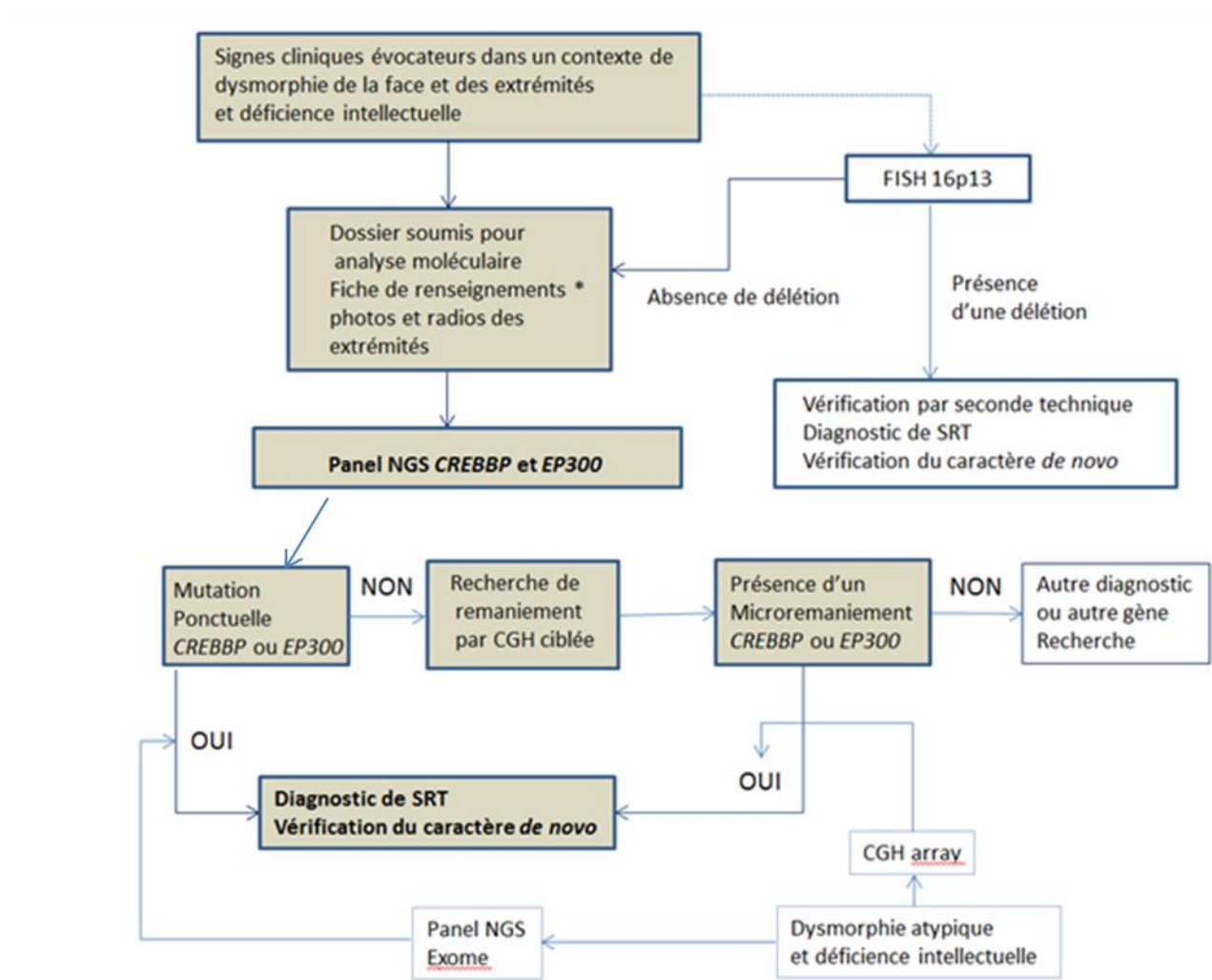


Photo 2: Aspect des mains d'un enfant porteur d'un syndrome de Rubinstein-Taybi à l'âge de 6 ans. Noter les pouces larges en déviation angulaire radiale.



Photo 3 : Cuspides surnuméraires sur les incisives centrales supérieures

Annexe 5 : Arbre décisionnel, stratégie moléculaire



Références bibliographiques

1. Rubinstein JH, Taybi H. Broad thumbs and toes and facial abnormalities : a possible mental retardation syndrome. *Am J Dis Child* 1963, 105 : 588-608.
2. Lacombe D. Le syndrome de Rubinstein-Taybi. *Arch Pédiatr* 1994, 1 : 681-683.
3. Allanson JE1. Rubinstein-Taybi syndrome: the changing face. *Am J Med Genet Suppl*. 1990;6:38-41.
4. Bloch-Zupan A, Stachtou J, Emmanouil D, Arveiler B, Griffiths D, Lacombe D. Oro-dental features as useful diagnostic tool in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet Part A* 2007, 143A: 570-3.
5. Tirali RE1, Sar C2, Cehreli SB3. Oro-facio-dental findings of rubinstein-taybi syndrome as a useful diagnostic feature. *J Clin Diagn Res*. 2014 Jan;8(1):276-8. doi: 10.7860/JCDR/2014/6710.3929. Epub 2014 Jan 12.
6. Stevens C, Hennekam R, Blackburn B. Growth in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet Suppl* 1990, 6 : 51-55.
7. Beets L, Rodríguez-Fonseca C, Hennekam RC. Growth charts for individuals with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2014 Sep;164A(9):2300-9.
8. Marzuillo P1, Grandone A, Coppola R, Cozzolino D, Festa A, Messa F, Luongo C, Del Giudice EM, Perrone L. 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 Feb 23;14:28. doi: 10.1186/1471-2350-14-28.
9. Tornese, G., Marzuillo, P., Pellegrin, M. C., Germani, C., Faleschini, E., Zennaro, F., Grandone, A., Miraglia del Giudice, E., Perrone, L. and Ventura, A. (2015), A case of Rubinstein-Taybi syndrome associated with growth hormone deficiency in childhood. *Clin Endocrinol*, 83: 437-439. doi:10.1111/cen.12748.
10. Galéra C1, Taupiac E, Fraise S, Naudion S, Toussaint E, Rooryck-Thambo C, Delrue MA, Arveiler B, Lacombe D, Bouvard MP. Socio-behavioral characteristics of children with Rubinstein-Taybi syndrome. *J Autism Dev Disord*. 2009 Sep;39(9):1252-60. doi: 10.1007/s10803-009-0733-4. Epub 2009 Apr 7.
11. Stevens CA1, Pouncey J, Knowles D. Adults with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2011 Jul;155A(7):1680-4. doi: 10.1002/ajmg.a.34058. Epub 2011 Jun 10.
12. Yagihashi T, Kosaki K, Okamoto N, Mizuno S, Kurosawa K, Takahashi T, Sato Y, Kosaki R. Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)*. 2012 Jun;52(2):82-6. doi: 10.1111/j.1741-4520.2012.00356.x.
13. Stevens CA, Bhakta MG. Cardiac anomalies in the Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1995, 59 : 346-348.
14. Hanauer D, Argilla M, Wallerstein R. Rubinstein-Taybi syndrome and hypoplastic left heart. *Am J Med Genet*. 2002 Sep 15;112(1):109-11.
15. Rohit S Loomba and Gabrielle Geddes. Tricuspid atresia and pulmonary atresia in a child with Rubinstein-Taybi syndrome. *Ann Pediatr Cardiol*. 2015 May-Aug; 8(2): 157-160.
16. van Genderen MM, Kinds GF, Riemsdag FC, Hennekam RC. Ocular features in Rubinstein-Taybi syndrome: investigation of 24 patients and review of the literature. *Br J Ophthalmol*. 2000 Oct;84(10):1177-84. Review.
17. Brei TJ, Burke MJ, Rubinstein JH. Glaucoma and findings stimulating glaucoma in the Rubinstein-Taybi syndrome. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus* 1995, 32 : 248-252.
18. DaCosta J, Brookes J. Infantile glaucoma in Rubinstein-Taybi syndrome. *Eye (Lond)*. 2012 Sep;26(9):1270-1. doi: 10.1038/eye.2012.123. Epub 2012 Jun 22.
19. Marabotti A1, Giannecchini G, Cariello A, Cappelli C, Giannecchini I, Bedei A. Stenosis of the lachrymal system in Rubinstein-Taybi syndrome. *Ophthalmologica*. 2002 Jul-Aug;216(4):272-6.
20. Wiley S, Swayne S, Rubinstein JH, Lanphear NE, Stevens CA. Rubinstein-Taybi syndrome medical guidelines. *Am J Med Genet* 2003, 119A : 101-110.
21. van de Kar AL, Houge G, Shaw AC, de Jong D, van Belzen MJ, Peters DJ, Hennekam RC. Keloids in Rubinstein-Taybi syndrome: a clinical study. *Br J Dermatol*. 2014 Sep;171(3):615-21. doi: 10.1111/bjd.13124. Epub 2014 Aug 21. Review.
22. Masuno M, Imaizumi K, Ishii T, Kuroki Y, Baba N, Tanaka Y. Pilomatrixomas in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet*. 1998 Apr 28;77(1):81-2. No abstract available.

23. Hennekam R, Van Den Boogaard M, Sibbles B, Van Spijker H. 1990a. Rubinstein-Taybi syndrome in The Netherlands. *Am J Med Genet Suppl* 6:17–29
24. Rubinstein J. 1990. Broad thumb-hallux (Rubinstein-Taybi) syndrome. 1957–1988. *Am J Med Genet Suppl* 6:3–16.
25. Marzuillo P, Grandone A, Luongo C, Cantelmi G, Polito C, del Giudice EM, Perrone L. Brain magnetic resonance in the routine management of Rubinstein-Taybi syndrome (RTS) can prevent life-threatening events and neurological deficits. *Am J Med Genet A*. 2014 Aug;164A(8):2129-32. doi: 10.1002/ajmg.a.36585. Epub 2014 Apr 24. No abstract available.
26. Lee JS, Byun CK, Kim H, Lim BC, Hwang H, Choi JE, Hwang YS, Seong MW, Park SS, Kim KJ, Chae JH. Clinical and mutational spectrum in Korean patients with Rubinstein-Taybi syndrome: the spectrum of brain MRI abnormalities. *Brain Dev*. 2015 Apr;37(4):402-8. doi: 10.1016/j.braindev.2014.07.007. Epub 2014 Aug 6.
27. Stevens C, Carey J, Blackburn B. 1990a. Rubinstein-Taybi syndrome: A natural history study. *Am J Med Genet Suppl* 6:30–37.
28. Hennekam RCM. Rubinstein-Taybi syndrome. In: Cassidy SB, Allanson JE, editors. *Management of genetic syndromes*. 3rd ed. Hoboken, NJ: Wiley-Blackwell;2010. p. 705–15.
29. Kurtoglu S, Akcakus M, Gunes T, Cetin N, Topaloglu N. Congenital hypothyroidism associated with Rubinstein-Taybi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2003 Mar;16(3):457-9.
30. Akın MA, Güneş T, Akın L, Çoban D, Oncu SK, Kiraz A, Kurtoglu S. Thyroid hypoplasia as a cause of congenital hypothyroidism in monozygotic twins concordant for Rubinstein-Taybi syndrome. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2011;3(1):32-5. doi: 10.4274/jcrpe.v3i1.07. Epub 2011 Feb 23.
31. Choi HS1, Yu JJ, Kim YH, Ko JK, Park IS. Pulmonary hypertension due to obstructive sleep apnea in a child with Rubinstein-Taybi syndrome. *Korean J Pediatr*. 2012 Jun;55(6):212-4. doi: 10.3345/kjp.2012.55.6.212. Epub 2012 Jun 21.
32. Stevens CA1. Patellar dislocation in Rubenstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet*. 1997 Oct 17;72(2):188-90.
33. Yamamoto T1, Kurosawa K, Masuno M, Okuzumi S, Kondo S, Miyama S, Okamoto N, Aida N, Nishimura G. Congenital anomaly of cervical vertebrae is a major complication of Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2005 Jun 1;135(2):130-3.
34. Roelfsema JH, Peters DJM. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical and molecular overview. *Expert Rev Mol Med*. 2007;9:1–16. [PubMed: 17942008]
35. Naimi DR, Munoz J, Rubinstein J, Hostoffer RW Jr. Rubinstein-Taybi syndrome: an immune deficiency as a cause for recurrent infections. *Allergy Asthma Proc*. 2006 May-Jun;27(3):281-4.
36. Scott AR, Proops DW, Kunick TK. Post-circoid web associated with Rubinstein-Taybi syndrome. *J Laryng Otol* 2000, 114 : 637-638.
37. Stirt JA. Anesthetic problems in Rubinstein-Taybi syndrome. *Anesth Analg* 1981, 60 : 534-536.
38. Taine L, Goizet C, Wen ZQ, Petrij F, Breuning MH, Aymé S, Saura R, Arveiler B, Lacombe D. Submicroscopic deletion of chromosome 16p13.3 in patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet* 1998, 78 : 267-270.
39. Petrij F, Giles RH, Dauwerse HG, Saris JJ, Hennekam RCM, Masumo M, Tommerup N, Van Ommen GJB, Goodman RH, Peters DJM, Breuning MH. Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature* 1995, 376 : 348-35.
40. Stef M, Simon D, Mardirossian B, Delrue MA, Burgelin I, Hubert C, Marche M, Bonnet F, Gorry P, Longy M, Lacombe D, Coupry I, Arveiler B. Spectrum of CREBBP gene dosage anomalies in Rubinstein-Taybi syndrome patients. *Eur J Hum Genet* 2007, 15: 843-7.
41. Van Belzen M, Bartsch O, Lacombe D, Peters DJ, Hennekam RC. Rubinstein-Taybi syndrome (CREBBP, EP300). *Eur J Hum Genet* 2010, [Epub 2010 July 28].
42. Coupry I, Roudaut C, Stef M, Delrue MA, Marche M, Burgelin I, Taine L, Cruaud C, Lacombe D, Arveiler B. Molecular analysis of the CBP gene in 60 patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *J Med Genet* 2002, 39 : 415-421.
43. Milani D, Manzoni FM, Pezzani L, Ajmone P, Gervasini C, Menni F, Esposito S. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical features, genetic basis, diagnosis, and management. *Ital J Pediatr*. 2015 Jan 20;41:4. doi: 10.1186/s13052-015-0110-1.
44. Stevens CA. Rubinstein-Taybi Syndrome. In: Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Fong

CT, Mefford HC, Smith RJH, Stephens K, editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. 2002 Aug 30 [updated 2014 Aug 07].

45. Tajir M, Fergelot P, Lancelot G, Elalaoui SC, Arveiler B, Lacombe D, Sefiani A. Germline mosaicism in Rubinstein-Taybi syndrome. *Gene*. 2013 Apr 15;518(2):476-8. doi: 10.1016/j.gene.2012.12.105. Epub 2013 Jan 23.
46. Bartsch O, Kress W, Kempf O, Lechno S, Haaf T, Zechner U. Inheritance and variable expression in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2010 Sep;152A(9):2254-61. doi: 10.1002/ajmg.a.33598.