

Sindrome di Rubinstein-Taybi

Codice di esenzione RN1620

Definizione

La sindrome di Rubinstein-Taybi (dall'inglese Rubinstein-Taybi Syndrome - RSTS, [OMIM #180849](#), [#613684](#)) è una patologia genetica rara (incidenza 1:125.000) a trasmissione autosomica dominante. Osservata già nel 1957 da tre chirurghi ortopedici greci, la patologia è stata descritta per la prima volta nel 1963 dal pediatra Jack Rubinstein (1925-2006) e dal radiologo Hooshang Taybi (1919-2006) (*Rubinstein JH, Am J Dis Child, 1963*) e definita col nome di sindrome di Rubinstein-Taybi nel 1973.

Popolazione a cui rivolgersi (criteri d'ingresso)

Sono i criteri clinici, strumentali o laboratoristici per applicare le procedure diagnostico-terapeutiche previste per arrivare a confermare o escludere la diagnosi.

Nella pratica dovrebbero essere le condizioni cliniche in cui applicare il codice di esenzione R99.

La diagnosi clinica di RSTS può essere sospettata in età neonatale/pediatria per soggetti che presentano, variabilmente associati nel singolo individuo:

- peculiari anomalie minori del volto,
- pollici ed alluci ampi e slargati,
- ritardo di sviluppo psicomotorio/disabilità intellettiva ,
- ritardo di crescita in epoca infantile/sovrappeso in età peri-puberale.

Tali segni possono essere associati a malformazioni scheletriche o a carico degli organi interni.

Nell'età adulta è possibile porre diagnosi di RSTS in pazienti in passato non valutati. In considerazione dell'evoluzione e della modificazione dei tratti del volto, può essere particolarmente utile ai fini diagnostici ottenere immagini fotografiche del paziente in età pediatrica.

Criteri diagnostici

Criteri di diagnosi che si ritiene debbano essere soddisfatti per effettuare un'esenzione per malattia rara

ELEMENTI CLINICI

La diagnosi di Rubinstein-Taybi è clinica sebbene non siano ancora stati stabiliti dei criteri diagnostici specifici.

Spesso la difficoltà diagnostica è dovuta alla grande variabilità di espressione fenotipica correlabile anche alla possibilità di mosaicismo somatico.

I tratti del volto rappresentano l'elemento clinico più significativo. Nei neonati sono spesso presenti microcefalia, volto edematoso, capelli molto scuri, sopracciglia arcuate, upslanting delle rime palpebrali (rivolte verso l'alto), labbro inferiore carnoso, palato ogivale e lieve micrognatia. Con il tempo permane la microcefalia, le fessure palpebrali si inclinano verso il basso a causa della relativa minore crescita della regione malare, il naso diviene prominente con radice nasale ampia e columella protrudente rispetto alle ali nasali; i padiglioni auricolari sono spesso semplificati e poco disegnati e/o piccoli e possono presentare anomalie di posizione o rotazione.

Altro elemento distintivo presente nella quasi totalità dei pazienti affetti è la presenza di pollici e alluci ampi che in un terzo dei pazienti sono anche valghi e/o vari e in alcuni casi bifidi (polidattilia preassiale).

Le falangi distali sono ampie.

Sono state riportate anche altre anomalie a carico delle estremità, quali polidattilia post-assiale dei piedi, sindattilia parziale del secondo/terzo dito dei piedi e del terzo/quarto dito delle mani e persistenza dei fetal pads (rigonfiamenti morbidi e di piccole dimensioni nelle dita).

I parametri auxologici neonatali sono spesso normali. Il ritardo di crescita si rende evidente nel corso del primo anno di vita. Circa l'80% dei bambini presenta infatti problemi di alimentazione causati, in particolare, da ipotonia generalizzata, reflusso gastro-esofageo e infezioni respiratorie ricorrenti.

A partire dall'età prescolare è invece tipica la tendenza al sovrappeso. L'assenza di spurt puberale (scatto di crescita) rende ragione della bassa statura definitiva; l'altezza finale è pari a 158,5 cm nel sesso maschile e 150,1 cm nel sesso femminile. Sono state realizzate curve di crescita specifiche per la condizione.

Per le problematiche relative al ritardo di sviluppo psicomotorio e cognitivo si rimanda al paragrafo "Monitoraggio".

Nessuna tra le malformazioni maggiori descritte in associazione a RSTS è così frequente o specifica da costituire un criterio diagnostico fondamentale.

Le malformazioni maggiori più frequenti sono:

- Anomalie cardiache (24-38%). Nel 65% dei casi il difetto è unico (dotto arterioso pervio, difetti settali, coartazione o stenosi della polmonare), nel 35% dei casi i difetti sono multipli e più complessi.

- Anomalie del sistema nervoso centrale (5-25%). Rischio aumentato di anomalie delle vertebre cervicali e mielopatia conseguente a stenosi della giunzione cranio-vertebrale. Segnalati casi di malformazione di Chiari, siringomielia e midollo ancorato.

- Anomalie oculari (5-25%). Dacriostenosi (43% bilaterale e 7% unilaterale) causa di congiuntiviti ricorrenti, ptosi, cataratta (7%), glaucoma e coloboma (11%).

- Anomalie genitourinarie (50-75%). Quasi tutti i maschi presentano criptorchidismo o ritardata discesa dei testicoli, nell'11% dei casi associato a ipospadia

- Anomalie renali . Sono segnalate in più del 50% dei casi e possono favorire l'insorgenza di infezioni delle vie urinarie.

- Anomalie odontoiatriche. Ipodontia, iperodontia e persistenza di denti neonatali. La più importante caratteristica è l'alta incidenza, sia nella dentizione decidua (9%) ma soprattutto permanente (92%), di cuspidi ad artiglio, strutture accessorie a cuspidi sul lato linguale dei denti, in particolare gli incisivi, che aumentano il rischio di carie per ristagno alimentare.

DATI LABORATORISTICI

Non applicabile.

ELEMENTI STRUMENTALI

Non applicabile.

ELEMENTI GENETICI/BIOLOGIA MOLECOLARE

Cause genetiche

La RSTS è caratterizzata da eterogeneità genetica. Attualmente è possibile ottenere una conferma di laboratorio della diagnosi clinica nel 55-70% dei casi.

Sono ad oggi, infatti, noti due geni responsabili: CREBBP (16p13.3) (*Petrij F, Nature 1995*) ed il suo paralogo EP300 (22q13.2) (*Roelfsema JH, Am J Hum Genet 2005*).

Circa il 55% dei pazienti RSTS presentano mutazioni in CREBBP questo gene, e il 5-10% dei casi in EP300.

La maggior parte dei pazienti si presenta come caso sporadico con mutazioni de novo in eterozigosi. Sono tuttavia descritti rarissimi casi familiari con più fratelli affetti e con un genitore con sospetto o accertato mosaicismo (*Lin S, Front Genet 2021; Chiang PW, Am J Med Genet 2009; Bartsch O, Am J Med Genet 2010; Tajir M, Gene 2013*).

I due geni codificano rispettivamente per la proteina CBP (2442 aa) e per il suo omologo strutturale e funzionale p300 (2414 aa), due proteine nucleari che, tramite il principale dominio iston-acetiltransferasico, coordinano il rimodellamento della cromatina e la regolazione dell'espressione di altri geni. Proprio per questa attività la RSTS è annoverata tra le malattie da rimodellamento cromatinico o malattie mendeliane del macchinario epigenetico (*Bjornsson HT, Genome Res 2015*).

La maggior parte delle mutazioni sono di tipo puntiforme (<https://databases.lovd.nl/shared/genes/CREBBP>, <https://databases.lovd.nl/shared/genes/EP300>), ma possono essere presenti anche delezioni/duplicazioni esoniche, delezioni dell'intero gene o delezioni che si estendono anche alle regioni adiacenti. Le mutazioni sono distribuite lungo tutto il gene (*CREBBP* o *EP300*) e non sono descritte mutazioni ricorrenti "hot spot". Sono inoltre stati riportati rarissimi casi con traslocazione o inversione cromosomica.

Test genetico

Il test genetico si basa sull'analisi mutazionale dell'intera sequenza codificante dei due geni mediante sequenziamento NGS (Next Generation Sequencing, sequenziamento genetico di nuova generazione), spesso completato dall'analisi MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, amplificazione legatura-dipendente multipla della sonda) per l'identificazione di delezioni parziali o totali del gene. Le rare traslocazioni e inversioni possono essere indagate mediante analisi FISH/cariotipo (Fluorescence In Situ Hybridisation, ibridazione fluorescente in situ).

Poiché sono stati descritti alcuni pazienti RSTS con mutazioni del gene *KMT2A* (*Di Fede E, Eur J Hum Genet 2021*), il gene causativo della sindrome di Wiedemann-Steiner, può essere utile il test genetico mediante WES (whole exome sequencing, sequenziamento dell'esoma) con analisi dei geni associati alle malattie mendeliane dell'apparato epigenetico.

In caso in cui venga identificata una mutazione è sempre raccomandato estendere l'analisi ai genitori.

Indicazioni al test genetico

Date le peculiari caratteristiche facciali e di mani e piedi, la diagnosi clinica di Rubinstein-Taybi è solitamente diretta e viene successivamente confermata dal test molecolare. Poiché alcune caratteristiche distintive della sindrome sono presenti anche in altre patologie con cui la RSTS condivide alcuni segni clinici, in particolare alcune malattie mendeliane dell'apparato epigenetico, il test genetico è indicato anche quando si sospetta una di queste condizioni.

Correlazione genotipo-fenotipo

In generale il fenotipo dei pazienti con mutazione di *EP300* è meno marcato rispetto a quello dei pazienti con mutazione di *CREBBP* (*Fergelot P, Am J Med Genet A 2016; Korzus E, Adv Exp Med Biol 2017*). Nell'ambito delle mutazioni di *CREBBP* non si osservano particolari correlazioni genotipo-fenotipo e, per i pazienti con delezioni ampie, l'estensione della delezione non è predittiva della gravità del fenotipo (*Rusconi D, Hum Genet 2015*). Da segnalare però che mutazioni missenso o in/del frame presenti in una limitata regione compresa tra gli esoni 30 e 31 (sia di *CREBBP* che di *EP300*) sono associate ad un fenotipo diverso dalla sindrome di Rubinstein-Taybi, indicato come sindrome di Menke-Hennekam (*Menke LA, Am J Med Genet 2018; Banka S, Am J Med Genet A 2019*).

Consulenza genetica

La sindrome di Rubinstein-Taybi segue un'ereditarietà di tipo autosomico dominante.

La consulenza genetica è sempre raccomandata.

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare di origine genetica consulta il documento: ["L'attività di genetica medica e la diagnosi di malattia rara"](#).

Criteria terapeutici

Per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici, consultare le specifiche disposizioni regionali in materia: [“Percorso condiviso per la prescrizione e la fornitura dei trattamenti farmacologici e non farmacologici”](#).

TERAPIE MEDICHE

Come per tutte le sindromi malformative geneticamente determinate, anche per la RTS non esiste alcun trattamento medico o chirurgico risolutivo generale della condizione. Va però impostato un trattamento medico/chirurgico delle anomalie maggiori e delle complicanze mediche presenti, che non differisce in nessun modo da quanto viene normalmente effettuato nelle medesime condizioni cliniche in un soggetto non sindromico.

TRATTAMENTI NON FARMACOLOGICI

La presenza in età neonatale di ipotonia (con conseguente difficoltà di suzione e MRGE - Malattia da Reflusso Gastro-Esofageo) e comorbilità (ad es. malformazioni cardiache e gastrointestinali) condiziona l'autonomia alimentare; è quindi frequente nel primo anno di vita il riscontro di riduzione dell'apporto calorico con conseguente malnutrizione.

Al contrario, nelle età successive è comune l'instaurarsi di sovrappeso, nei maschi tendenzialmente in età scolare, nelle femmine in epoca adolescenziale.

Sono disponibili curve di crescita specifiche per i bambini con RTS (*Beets L, Am J Med Genet A 2014*) che evidenziano la crescita ai limiti inferiori di normalità nel periodo post-natale e tendenza al sovrappeso nelle età successive.

L'intervento nutrizionale è fondamentale nel trattamento della malnutrizione (per difetto e per eccesso).

Inoltre effettuare colloqui dietetici seriati è di supporto nel:

- miglioramento dei sintomi da reflusso gastro-esofageo,
- miglioramento della stipsi,
- riduzione del rischio di obesità, di patologia cardiovascolare e sindrome metabolica,
- riduzione del rischio di ospedalizzazione.

INTERVENTI CHIRURGICI

Le malformazioni maggiori che possono essere presenti a carico dei vari organi (cuore, palato, genitali, arti superiori) possono richiedere un trattamento chirurgico. Anche il reflusso gastro-esofageo può non essere responsivo alla terapia farmacologica e quindi necessitare di una correzione chirurgica. Le cure dentali e molte valutazioni specialistiche (oculistica, ORL) possono necessitare di una sedazione profonda data la scarsa collaborazione del paziente.

PIANO RIABILITATIVO

Di seguito vengono declinate le priorità riabilitative nelle diverse fasce d'età, che devono essere modulate in base ai bisogni emergenti e alle variabilità funzionali individuali.

Fascia d'età 0-1 anno

Sostegno psico-educativo al contesto di vita (favorire la strutturazione di un ambiente che promuova le strategie motorie, i primi segnali comunicativi, la regolazione emotivo sensoriale).

Interventi specifici di promozione dello sviluppo neuro-psicomotorio.

Introduzione dei primi strumenti di Comunicazione Aumentativa a partire da libri in simboli semplici e personalizzati.

Sostegno psicologico alla coppia genitoriale e accompagnamento all'accettazione della diagnosi.

Fascia d'età 2-5 anno

Interventi di promozione posturale e dello sviluppo neuro-psicomotorio.

Progetto di Comunicazione Aumentativa Alternativa in rete con la famiglia, i terapisti e la scuola atto a sostenere l'intenzionalità comunicativa, le competenze comunicative e linguistiche in entrata (a partire da libri in simboli) e in uscita e a prevenire la frustrazione comunicativa e le possibili problematiche comportamentali.

Interventi di riabilitazione logopedica atto a sostenere le competenze oromotorie e comunicative in stretta collaborazione al progetto di Comunicazione Aumentativa Alternativa (CAA).

Introduzione di interventi atti a rendere l'ambiente e la giornata maggiormente prevedibili (routine strutturate, etichettature, strisce e sequenze attività, ecc...).

Interventi educativi e strategie comportamentali per la gestione dei comportamenti-problema, atti di auto ed etero aggressività, aspetti di ritiro e chiusura relazionale.

Interventi sulle autonomie personali (controllo sfinterico, alimentazione, cura di sé, ecc..).

Sostegno psicologico alla famiglia (interventi psico-educativi, parent training e/o counseling psicologico).

Produzione di certificazione per l'inclusione scolastica ai sensi della Legge 104/1992 (inserimento scuola dell'infanzia, passaggio di ciclo alla scuola primaria).

Indicazioni scolastiche e progetti di inclusione, strutturazione del Piano Educativo Individualizzato (PEI).

Fascia 6-12 anni

Interventi di promozione dello sviluppo neuro-psicomotorio: abilità prassiche, competenze spaziali e visuo-grafomotorie.

Intervento logopedico atto a sostenere le competenze comunicative espressive e recettive : aspetti fonologici, pragmatici e morfosintattici.

Introduzione di strumenti di CAA atti a favorire l'esposizione ad un lessico più ampio ed elaborato e strutture morfo-sintattiche più complesse.

Utilizzo di strumenti di CAA (ad es. sequenze, tabelle attività) che consentano al bambino di avere una maggior prevedibilità e controllo delle attività della giornata al fine di prevenire e ridurre l'ansia sociale.

Supportare il contesto scolastico nella modulazione delle attività didattiche per consentire la massima partecipazione ed inclusione e nella creazione di materiale didattico adeguato allo sviluppo del bambino (ad es. in simboli).

Interventi cognitivo-comportamentali sulla gestione dei comportamenti problema: percorsi di parent training (gestione comportamenti-problema) e sostegno alla genitorialità, sostegno psicologico ai genitori, fratelli, ecc.

Progetto educativo atto a sostenere le autonomie personali e sociali (controllo sfinterico, autonomie vestizione e vestizione, integrazione sociale, percorsi di autonomia), terapia occupazionale, introduzione intervento farmacologico (se necessario).

Fascia 13-18 anni

Progetti educativi finalizzati all'autonomia personale, sociale e lavorativa (attività occupazionali, attività educative, attività ricreative di socializzazione).

Sostegno alla famiglia: favorire la conoscenza e accesso alla rete dei servizi pubblici e privati e sostegno alle scelte operative future (strutture diurne, residenzialità, "dopo di noi").

Utilizzo di strumenti di CAA in entrata (ad es. sequenze, tabelle attività) che consentano al ragazzo di avere una maggior prevedibilità e controllo delle attività della giornata al fine di prevenire e ridurre l'ansia sociale (molto importante nei momenti di transizione e cambiamento).

Ampliare gli strumenti di CAA in uscita (ad es. tabelle, voca, tablet) e adattarli allo sviluppo del ragazzo e ai suoi bisogni in continuo cambiamento con particolare attenzione a quanto necessario per raggiungimento di autonomie e abilità sociali nei diversi contesti di vita.

Intervento di sostegno alle abilità socio-pragmatiche che favoriscano il ragazzo nell'instaurare positive relazioni sociali nei diversi contesti di vita e che favorisca la transizione alla vita adulta.

Inserimento a percorsi di autonomia (Servizio di Formazione All'autonomia - SFA) o inserimenti in Centro Diurno Disabili (CDD), residenzialità o di avviamento lavorativo protetto secondo la Legge 12 marzo 1999, n. 68 (per soggetti con minor compromissione cognitiva e comportamentale).

Inserimento o monitoraggio terapia farmacologica.

Fascia > 18 anni

Progetti educativi finalizzati all'autonomia personale e sociale.

Percorsi di sostegno all'affettività e sessualità.

Gestione delle problematiche psichiatriche (monitoraggio delle terapie farmacologiche).

GESTIONE DELL'EMERGENZA-URGENZA

Le complicanze acute possibili nella RSTS comprendono:

- lo scompenso cardiaco in pazienti con cardiopatia congenita, in particolare in età neonatale e prima infanzia,
- la polmonite ab ingestis nei pazienti con difficoltà alimentari,
- ematemesi/melena per sanguinamento da esofagite da reflusso gastro-esofageo,
- crisi epilettiche subentranti/stato di male epilettico,
- problemi comportamentali (agitazione, aggressività) in risposta al dolore (esofagite, otite, odontalgia, coliche addominali, dolore all'anca).

Aspetti assistenziali

NOTA

Per gli aspetti comuni a tutte le malattie rare consulta i documenti:

["Tutele sociali per i pazienti affetti da malattia rara"](#)

["Invalidità civile e Legge 104: tutti i diritti dei malati rari"](#)

Monitoraggio

ELENCO DEGLI ESAMI/VISITE DA PROPORRE AL PAZIENTE DURANTE IL FOLLOW-UP CLINICO

L'assistito riconosciuto esente ha diritto alle prestazioni di assistenza sanitaria incluse nei livelli essenziali di assistenza (LEA), efficaci ed appropriate per il trattamento ed il monitoraggio della malattia dalla quale è affetto e per la prevenzione degli ulteriori aggravamenti.

Follow-up in età pediatrica

Il follow-up dei pazienti affetti da RSTS è volto alla valutazione delle problematiche mediche descritte in associazione a tale condizione e deve essere definito in base alle necessità del singolo paziente.

Particolare attenzione dovrà dunque essere posta ai seguenti aspetti:

- Problematiche alimentari. Si manifestano precocemente e sono presenti in circa l'80% dei bambini affetti. Le difficoltà di suzione e deglutizione sono legate alla presenza di palato ogivale, micrognatia e severa ipotonia del distretto oro-motorio. In alcuni pazienti può essere necessaria la nutrizione enterale tramite sondino naso-gastrico o gastrostomia. Ruolo determinante nella difficoltà di accrescimento oltre che nello sviluppo di problematiche respiratorie, è quello del reflusso gastro-esofageo, molto frequente nei bambini con RSTS (25-50%) in cui può manifestarsi con una sintomatologia atipica (agitazione notturna, scialorrea, tosse stizzosa, infezioni respiratorie frequenti, problemi comportamentali).

- Problematiche ortopediche. Cifosi, lordosi e scoliosi anche molto severe sono frequenti, associate o meno ad anomalie strutturali vertebrali. Questi difetti possono determinare problemi respiratori di tipo restrittivo oppure apnee centrali per anomalie della giunzione cranio-vertebrale e conseguente compressione bulbo-midollare.

L'iperlassità articolare è raramente preoccupante in età neonatale, ma quando il bambino inizia a camminare, ipotonia e iperlassità possono diventare problematiche soprattutto in presenza di sovrappeso.

E' aumentato il rischio di dislocazione della testa femorale e della rotula (22%); quest'ultima può avere importanti conseguenze per la mobilità. In pre-adolescenza può manifestarsi dolore per infiammazione asettica dell'anca (quadro Perthes-like). Descritta anche, in epoca adolescenziale, la lussazione del capitello femorale.

- Problematiche del sonno. La combinazione di palato ogivale, micrognatia, ipotonia e facile collassabilità delle pareti laringee, oltre che la predisposizione a frequenti infezioni delle alte vie aeree con ipertrofia tonsillare può favorire la comparsa di apnee ostruttive del sonno.
- Problematiche cardiovascolari. Correlate alle malformazioni congenite (24-38% dei casi).
- Problematiche genitourinarie. Correlate alla presenza di anomalie congenite (50-75% dei casi).
- Problematiche uditive. La conformazione cranio-facciale e la disfunzione tubarica sono alla base di un'elevata incidenza di problematiche a carico dell'orecchio medio (50%) determinanti ipoacusia trasmissiva, mentre è possibile il riscontro di ipoacusia neurosensoriale nel 25% dei casi circa.
- Problematiche visive. Sotto i 15 anni si riscontrano solo alterazioni retiniche minori, strabismo (33-58%), difetti di rifrazione (41%), fotofobia (50%). Con l'aumentare dell'età, si osserva invece un'elevata incidenza di disfunzioni retiniche (78%): l'elettroretinogramma mostra disfunzione dei coni e dei bastoncelli nel 58% dei casi e i potenziali evocati visivi risultano patologici nel 63% dei casi.
- Problematiche odontoiatriche. Le carie rappresentano la principale complicanza odontoiatrica (15-36%), favorite dalla difficoltà nella cura dei denti per la scarsa collaborazione, la limitata possibilità di apertura della bocca, il mal posizionamento e le malformazioni dentarie.
- Problematiche dermatologiche. Nel 22% dei soggetti in età pediatrica e nel 57% in età adulta è segnalata la formazione di cheloidi che possono causare dolore ed estremo prurito e che possono influire negativamente sul comportamento del soggetto.
- Problematiche endocrinologiche. Sono stati descritti quadri di ipotiroidismo congenito, ipoplasia tiroidea, deficit dell'ormone della crescita (Growth Hormone - GH) e ipoplasia dell'ipofisi.
- Problematiche tumorali. Come detto i pazienti con RSTS mostrano una tendenza aumentata a sviluppare tumori di elementi derivanti dalla cresta neurale quali rhabdomyosarcoma nasofaringeo, neurilemmoma intraspinale, feocromocitoma, meningioma, altri tumori encefalici, seminoma, pilomatrixoma e leucemia. Circa la metà dei tumori è maligna e si manifesta prima dei 15 anni nell'86% dei casi. I meningiomi, invece, insorgono più frequentemente attorno ai 40 anni. A differenza di altre cancer predisposing syndromes (sindromi predisponenti al cancro) la variabilità della tipologia di tumori osservabili rende impraticabile la definizione di uno specifico protocollo di follow-up.

Nel 40-74% dei casi è stata descritta stipsi.

Per il follow-up Neuropsichiatrico (NPI) si rimanda alla sezione "Follow-up neuropsichiatrico infantile" a pag. 10.

<i>Esame/Procedura</i>	<i>Indicazioni</i>
Valutazione pediatrica/auxologica	Alla diagnosi, semestrale nei primi 3 mesi, poi annuale.
Valutazione neuropsichiatrica infantile	Alla diagnosi e successivamente a seconda dell'evoluzione.
Elettroencefalogramma (EEG), Risonanza Magnetica Nucleare (RMN) encefalo e colonna	Secondo necessità clinica.

Valutazione cardiologica, elettrocardiogramma (ECG), Ecocardiogramma	Alla diagnosi, successivamente con tempistiche determinate dalle problematiche presenti.
Ecografia addominale (renale)	Alla diagnosi, successivamente con tempistiche determinate dalle problematiche presenti.
Valutazione oculistica	Alla diagnosi, successivamente con tempistiche determinate dalle problematiche presenti.
Elettroretinogramma	Ogni 5 anni e dopo i 16 anni.
Valutazione audiologica	Alla diagnosi, successivamente con tempistiche determinate dalle problematiche presenti.
Valutazione odontoiatrica	Al primo anno di vita, successivamente semestrale.
Valutazione ortopedica/fisiatrice + eventuale Rx (pollici, alluci, articolazioni e ginocchia)	Alla diagnosi, successivamente con tempistiche determinate dalle problematiche presenti.
Valutazione gastroenterologica (RGE, stipsi)	Su indicazione clinica.
Valutazione urologica (criptorchidismo)	Su indicazione clinica.
Valutazione otorinolaringoiatrica (ORL) (Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno - OSAS)	Su indicazione clinica.
Valutazione dermatologica	Su indicazione clinica.
Valutazione dietologica	Su indicazione clinica.
Polisonnografia	Su indicazione clinica.

Follow-up in età adulta

Il follow-up dei pazienti adulti con RSTS combina indicazioni derivanti dalla prosecuzione dei controlli relativi a complicanze mediche dell'età pediatrica e raccomandazioni riferite a problemi ad insorgenza tipica o esacerbazione nelle epoche successive della vita. Di conseguenza, si raccomanda di effettuare annualmente controlli cardiologici, audiologici e oftalmologici, un esame obiettivo focalizzato sugli aspetti ortopedici e neurologici, e una profilassi dentale.

La terapia, in caso di processi patologici, è quella standard.

Analizzeremo le problematiche dell'adulto per apparati per rendere più schematiche le indicazioni.

Problematiche neuro-comportamentali

Con l'aumentare dell'età, i problemi comportamentali, quali difficoltà nel mantenere l'attenzione, necessità di attenzione continua da parte del caregiver o variazioni improvvise del tono dell'umore, possono rendersi più evidenti e assumere un carattere di tipo ossessivo-compulsivo. È rara la descrizione di disturbi alimentari; una piccola quota di soggetti presenta un appetito eccessivo, cui conseguono problematiche nutrizionali (vedi sotto); il deficit cognitivo, e in particolare del linguaggio, può essere affrontato sotto la guida di un neuropsicologo mediante programmi di sostegno e sviluppo delle abilità residue, con l'introduzione di forme di comunicazione alternative.

Problematiche nutrizionali

E' segnalata obesità nel 33% dei casi, per cui è indicata una valutazione nutrizionale periodica e l'introduzione di una dieta bilanciata e di adeguata attività fisica.

Problematiche respiratorie

Come conseguenza di sovrappeso/obesità, può insorgere apnea notturna, la quale può comportare ipertensione polmonare, che va trattata come nella popolazione generale. La facile collassabilità delle problematiche pareti laringee costituisce inoltre un fattore di rischio anestesiológico.

Problematiche endocrinologiche

Il timing della pubertà è solitamente entro i limiti di norma o lievemente posticipato (età media al menarca 14 anni), così come lo sviluppo delle caratteristiche sessuali secondarie. Le donne soffrono spesso di ipermenorragia o metrorragia (mestruazioni eccessive in frequenza o durata).

Problematiche cardiovascolari

Permangono le problematiche correlate alle malformazioni congenite (24-38% dei casi), se non adeguatamente trattate. Inoltre, come conseguenza di un'importante sindrome da apnea ostruttiva, possono insorgere ipertensione polmonare, ipertrofia ventricolare destra e scompenso cardiaco. L'ipertensione arteriosa è descritta nel 10% dei casi.

Problematiche oftalmologiche

La maggior parte dei pazienti è miope, ma sono descritti anche ipermetropia e astigmatismo. Con l'aumentare dell'età si osserva un incremento nell'incidenza della disfunzione retinica; è pertanto consigliabile programmare indagini elettrofisiologiche ogni 5 anni dopo i 16 anni di età.

Problematiche dermatologiche

Nel 57% dei soggetti adulti è segnalata la formazione di cheloidi anche in seguito a minimi traumi, che possono causare dolore ed estremo prurito.

Problematiche oncologiche

I meningiomi sono diagnosticati più frequentemente attorno ai 40 anni; in ogni caso non è previsto un preciso protocollo di screening per il rischio oncologico.

Problematiche dentali

Permangono le problematiche infantili, se non adeguatamente trattate.

Sono segnalati affollamento dentario (80%), denti soprannumerari (28%), cuspidi ad artiglio (23%), carie (18%).

Problematiche ortopediche

Dall'età infantile sono comuni cifosi, lordosi e scoliosi, che possono permanere in età adulta.

Le frequenti dislocazioni della testa del femore e della rotula (22%), se non adeguatamente trattate, possono portare a ginocchio valgo, torsione tibiale e contratture in flessione.

Altre complicanze possibili

Epilessia (5%), diabete mellito (5%), calcolosi renale (5%).

In tabella sono schematizzate le indicazioni per il follow-up medico dei pazienti adulti con RSTS.

Area problematica	Indicazioni
Obesità	Nessuna terapia specifica per il controllo dell'appetito. Una valutazione nutrizionale periodica con introduzione di una dieta bilanciata e di adeguata attività fisica è indicata per i maschi già dall'infanzia e per le femmine dall'adolescenza.

Deficit del linguaggio	Incentivare forme di comunicazione alternativa (ad es. Comunicazione Aumentativa).
Disturbi comportamentali	Migliorabili con tecniche di modificazione del comportamento sotto guida di uno psicologo. Un eventuale trattamento farmacologico deve essere introdotto in base alle esigenze del singolo su indicazione dello specialista psichiatra; la scelta del farmaco non si differenzia rispetto alla popolazione generale.
Problematiche odontoiatriche	È richiesto l'intervento di uno specialista con specifica esperienza nell'ambito del ritardo mentale; è possibile la limatura delle cuspidi o il riempimento dello spazio tra esse e il dente. In caso di interventi odontoiatrici in anestesia generale, l'anestesista deve essere al corrente della facile collassabilità laringea, e il soggetto dovrebbe essere intubato prima ed estubato dopo rispetto alla norma
Apnee del sonno	Adeguare la posizione corporea durante il riposo notturno. L'applicazione di una ventilazione meccanica a pressione positiva (Continuous Positive Airway Pressure - CPAP) è utile, ma poco accettata.
Ipertensione polmonare	Come nella popolazione generale. Monitoraggio regolare al domicilio della pressione arteriosa.
Cheloidi	Resistenti alla terapia antistaminica orale, corticosteroidea locale e laser terapia. È fondamentale la prevenzione dei traumi cutanei, anche lievi.
Disfunzione retinica	Indagini elettrofisiologiche ogni 5 anni.
Disturbi mestruali	Buona risposta alla pillola estroprogestinica.

Follow-up neuropsichiatrico infantile

Premesse generali

Scopo della valutazione neuropsichiatrica in età evolutiva è di giungere ad un inquadramento diagnostico funzionale che, attraverso l'individuazione dei punti di forza e debolezza nelle diverse aree dello sviluppo, permetta di impostare un progetto assistenziale, educativo e terapeutico-riabilitativo, in accordo con la famiglia in un'ottica di assistenza centrata sulla famiglia (Family Centred) ponendo attenzione anche all'analisi delle risorse e della compliance familiare ed extrafamiliare. Nella valutazione, le aree da considerare prioritarie variano a seconda della fascia di età e della gravità della compromissione funzionale complessiva e vanno a determinare il piano riabilitativo.

La formulazione del progetto assistenziale nelle sue diverse componenti richiede elevata interdisciplinarietà e un costante raccordo tra i Presidi ad alta specializzazione e i Centri territoriali sanitari, socio-sanitari e scolastico-educativi.

Strumenti

La valutazione delle competenze funzionali in età evolutiva dei pazienti complessi è ancora ad oggi un ambito di criticità.

E' fondamentale scegliere strumenti condivisi, con riferimenti nella letteratura internazionale, metodologicamente validati e rispondenti a criteri di scientificità, ma adattarli al singolo individuo a seconda della sua età di sviluppo/disabilità intellettiva e delle sue competenze funzionali.

E' necessario integrare sempre le valutazioni dirette con valutazioni indirette (questionari o interviste a caregivers, insegnanti, educatori, terapisti ecc.), in modo da raccogliere informazioni da punti di vista differenti e soprattutto da persone che conoscono il bambino/ragazzo nella sua quotidianità.

Di seguito vengono indicati a titolo esemplificativo i test e le scale maggiormente diffusi e utilizzati al momento attuale in ambito internazionale.

Valutazione del funzionamento adattivo: Il comportamento adattivo, cioè il grado di autonomia del soggetto nel rispondere in modo adattivo alle richieste che l'ambiente gli fa, viene valutata oltre che attraverso il colloquio con i genitori e l'osservazione clinica del bambino, attraverso l'uso di scale standardizzate come la Vineland Adaptive Behavior Scales (intervista ai genitori), o il Psychoeducational Profile Revised (PEP-R).

Valutazione di sviluppo/cognitiva: la valutazione delle capacità intellettive e dello sviluppo psicomotorio dovrà essere effettuata tenendo conto dell'età cronologica, delle caratteristiche del fenotipo comportamentale e della variabilità funzionale dei soggetti. Le scale principalmente utilizzate per la valutazione del livello di sviluppo sono le seguenti: scala Griffiths III (0-6 anni), scala Bayley III (0- 42 mesi). Per la valutazione delle competenze cognitive si consiglia di utilizzare scale non verbali che necessitino di tempi di somministrazioni brevi, al fine di ovviare alle difficoltà comunicative e attentive di questi individui, quali la scala Leiter (2-20 anni) o le Matrici Colorate di Raven. Si consiglia di limitare l'utilizzo delle scale Wechsler (WPPSI, WISC, WAIS) ai soggetti con una minor compromissione comportamentale e comunicativa.

Valutazione neuropsicologica: per i bambini/ragazzi con minor compromissione cognitiva e comportamentale è possibile effettuare approfondimenti neuropsicologici con test che valutino le funzioni esecutive (attenzione, pianificazione, organizzazione, memoria di lavoro): Scale Nepsy, BVN, Test di Corsi, Torre di Londra. Per una valutazione indiretta delle funzioni esecutive è possibile chiedere a genitori o insegnanti di compilare scale indirette come il BRIEF, nella sua versione scolare o prescolare.

Valutazione del linguaggio e della comunicazione: la valutazione del linguaggio e della comunicazione verrà svolta compatibilmente con i livelli funzionali del bambino (livello cognitivo, assenza/presenza del linguaggio, problematiche comportamentali). Scale standardizzate per la valutazione diretta TPL, TVPL, Trog2, Boston Naming, Test Rustioni. Per quei pazienti che non possono affrontare una valutazione diretta: Mac Arthur scale (parole frasi e gesti e parole), SCQ (Social Communication Questionnaire), entrambi questionari da far compilare ai genitori, educatori, insegnanti.

Valutazione del comportamento: la valutazione verrà effettuata, oltre che attraverso l'osservazione clinica di gioco e del comportamento, anche attraverso l'utilizzo di scale standardizzate quali: ABC (Autistic Behavior Checklist); DBC (Developmental Behavior Checklist), CSBS (Communicative and Social Behaviour Scale), CARS (Childhood Autism Rating Scale), ADI-R (autism diagnostic interview-Revised), scala ADOS.

Di seguito vengono declinate le priorità valutative nelle diverse fasce d'età, che devono essere modulate in base ai bisogni emergenti e alle variabilità funzionali individuali.

Fascia d'età 0-1 anno

Valutazione del contesto di vita e del benessere familiare (risorse sociali, assimilazione della diagnosi e ricadute psicologiche sull'ambiente familiare, monitoraggio delle ripercussioni delle problematiche mediche e comportamentali del bambino sui caregivers, strategie di coping, ecc.).

Valutazione NPI (esame obiettivo neurologico, valutazione dello sviluppo neuro psicomotorio, principali tappe di sviluppo) ai 3-6-12 mesi.

Valutazione sviluppo (scale di sviluppo).

Valutazione dei primi segnali comunicativi (aggancio motivazionale e relazionale).

Valutazione delle competenze oromotorie (sviluppo della funzione orale e prassie oro-buccali a sostegno dell'alimentazione, problemi di suzione, deglutizione, utilizzo di sondino, ecc.).

Valutazione della necessità di ausili di postura, tutori, ecc. (valutazione fisiatrica, se necessaria).

Fascia d'età 2-5 anni

Valutazione del contesto familiare: gestione delle problematiche comportamentali, risorse sociali e familiari, strategie di coping, monitoraggio del benessere familiare (coppia genitoriale, fratelli).

Valutazione NPI annuae (esame obiettivo neurologico, valutazione dello sviluppo neuro psicomotorio, principali tappe di sviluppo).

Valutazione dello sviluppo e competenze cognitive (utilizzo di test standardizzati quali scala Griffiths, Leiter a cadenza annuale).

Valutazione delle competenze comunicative (aggancio, intenzionalità comunicativa, comprensione del contesto, comprensione ed espressione lessicale, morfosintattica e pragmatica).

Valutazione delle competenze adattive: abilità quotidiane, abilità sociali, autonomie.

Valutazione delle problematiche comportamentali: introversione/estroversione, auto ed etero-aggressività, chiusura relazionale e sociale (spettro autistico), comportamenti-problema.

Definizione e strutturazione del progetto scolastico: progetto educativo, definizione e condivisione del PEI con la scuola dell'infanzia e la famiglia (legge 5 febbraio 1992, n. 104).

Fascia d'età 6-12 anni

Valutazione del contesto di vita e del benessere familiare, facilitazioni e barriere del nuovo contesto scolastico (scuola primaria).

Valutazione NPI: osservazione clinica, obiettività neurologica a cadenza annuale.

Valutazione dello sviluppo e delle competenze cognitive.

Valutazione delle competenze comunicative (comprensione: lessicale, morfosintattica, pragmatica; espressione: produzione emergente, aspetti fonologici, morfosintattici e pragmatici).

Valutazione del comportamento: aspetti relazionali e di chiusura, presenza o meno di comportamenti problema e atti auto-lesivi, ansia sociale. A cadenza annuale.

Competenze neuropsicologiche e degli apprendimenti: valutazione per aspetti spaziali, attenzione, competenze esecutive. A seconda del grado di funzionamento.

Valutazione competenze adattive: abilità personali, comunitarie e sociali, interazione con il gruppo dei pari, inclusione.

Introduzione intervento farmacologico (se necessario).

Strutturazione progetto scolastico: definizione e condivisione del PEI con la scuola e la famiglia (come da legge 104/1992).

Fascia d'età 13-18 anni

Valutazione NPI: osservazione clinica, obiettività neurologica a cadenza semestrale.

Valutazione del contesto di vita e familiare: organizzazione e risorse familiari e accompagnamento alle autonomie, gestione delle problematiche educative e/o psicopatologiche, contatti con i servizi.

Valutazione sviluppo e competenze cognitive.

Valutazione delle competenze adattive, autonomie, affettività e sessualità.

Valutazione delle problematiche comportamentali (ansia sociale, ritiro, auto ed etero-aggressività).

Valutazione necessità di inserimento terapia farmacologica.

Fascia d'età >18 anni

Valutazione neuropsichiatrica/psichiatrica.

Valutazione delle problematiche psichiatriche.

Valutazione competenze adattive e autonomie personali e sociali.

Note sulla transizione di cure dall'età pediatrica a quella adulta

Oltre il 90% delle persone con RSTS sopravvive fino all'età adulta e l'assistenza sanitaria per questi pazienti è particolarmente complessa, dispendiosa in termini di tempo e spesso non standardizzata in linee guida specifiche. Sono disponibili solo pochi studi di revisione su adulti con RBTS che riportano come essi continuano a presentare problematiche internistiche e odonto-stomatologiche significative e che la maggior parte di essi sviluppi sovrappeso o obesità. Mentre tutti i pazienti hanno problemi del neuro-sviluppo, la maggior parte raggiunge una certa indipendenza nella cura di sé, nella comunicazione e molti anche nel lavoro assistito. Da uno studio del 2011 (*Stevens CA, Am J Med Genet 2011*) emerge che il declino delle capacità nel tempo è un dato riportato dai caregivers nel 32% dei partecipanti. Inoltre, nel 37% viene

segnalato un peggioramento dei problemi neuro-comportamentali, con forte impatto sul singolo e sulla famiglia (vedi Appendice I).

Pertanto, le cure di follow-up sono importanti per identificare e trattare i problemi psichiatrici che emergono con l'età. Infine, la prevalenza di RSTS può essere superiore alla stima originale a causa della diagnosi tardiva, in particolare nei casi più lievi.

Alla luce di queste considerazioni si può sottolineare quanto la transizione ai servizi per l'età adulta rappresenti un passaggio particolarmente delicato per le persone con RSTS e più in generale per i pazienti con disabilità complessa e rara. In questa fase, i ragazzi e le loro famiglie possono trovarsi in difficoltà a identificare Presidi di riferimento e operatori adeguati ad accogliere le loro problematiche. Per questo motivo è di fondamentale importanza che i servizi dell'età evolutiva aiutino le famiglie ad individuare gli interlocutori per la fase di vita e di cura successive e accompagnino il nucleo familiare verso i riferimenti individuati.

Dal punto di vista sanitario, è importante che la fase di transizione venga favorita sia a livello di assistenza territoriale (medicina di famiglia, pediatra di libera scelta e medico di medicina generale, strutture di presa in carico, servizi di NPI e servizi per la disabilità in età adulta) che di Presidio di riferimento. Non va però dimenticato il sostegno socio-assistenziale, in quanto contribuisce ad aumentare la qualità di vita e il benessere della persona. In collaborazione con la famiglia, i Servizi Sociali, il Medico del lavoro, gli altri enti e servizi coinvolti e ove possibile il soggetto stesso, quindi, sarà importante stendere un progetto di vita che prenda in considerazione le capacità del ragazzo e vada a definire in accordo con lui e con la sua famiglia gli obiettivi dei primi anni dopo la dimissione dai servizi per l'età evolutiva.

Si fa riferimento alla ricerca di un Servizio di Formazione all'Autonomia (SFA) e di un Centro Diurno Disabili (CDD) o altre strutture che possano aiutare il ragazzo a sviluppare ulteriori autonomie per un futuro, quando possibile, di vita semi-indipendente e di ricerca di lavoro protetto, o quando non possibile di soluzioni diurne o residenziali a lungo termine.

Il percorso di transizione dovrà essere attivato dai servizi per l'età evolutiva che hanno in carico il ragazzo, a partire dai 16 anni, in quanto è importante preparare ragazzo e genitori a "ciò che verrà dopo", evitando dimissioni repentine ma favorendo un accompagnamento graduale. Il Presidio e/o il referente territoriale del paziente manterrà, pertanto, un rapporto di cura con il paziente e la sua famiglia fino a che le strutture/figure professionali dell'età adulta non siano state identificate e non sia stata verificata la loro reale possibilità di presa in carico, prendendo diretti contatti e favorendo un passaggio di caso.

Figure professionali coinvolte nel team multidisciplinare, in misura differente nelle varie fasce di età e in rapporto ai diversi livelli funzionali:

Neuropsichiatra infantile (NPI),

Psicologo,

Pedagogista (programmazione didattico-educativa e formazione-inserimento lavorativo),

Professionisti della riabilitazione (logopedista, fisioterapista e neuropsicomotricista),

Educatori,

Insegnanti di ruolo e di sostegno (didattica specializzata),

Psichiatra,

Fisiatra,

Assistente sociale,

Medico del lavoro.

Caratteristiche della Rete regionale

Il Decreto Ministeriale n. 279 del 18 maggio 2001 “Regolamento di istituzione della Rete nazionale delle malattie rare e di esenzione dalla partecipazione al costo delle relative prestazioni sanitarie” ha dato l’avvio in Italia alle azioni programmatiche orientate alla tutela delle persone con malattie rare.

Il Decreto del 2001 ha individuato inizialmente 284 singole malattie e 47 gruppi comprendenti più malattie rare afferenti, a cui applicare la normativa. Nel gennaio 2017 l'elenco è stato ampliato a 339 malattie e 114 gruppi, per un totale di 453 codici di esenzione.

L’individuazione dei Centri clinici specialistici di riferimento per le diverse malattie rare - denominati Presidi - è stata affidata alle Regioni. I Presidi devono essere in possesso di documentata esperienza specifica per le malattie o per i gruppi di malattie rare, nonché di idonea dotazione di strutture di supporto e di servizi complementari, ivi inclusi, per le malattie che lo richiedano, servizi per l'emergenza e per la diagnostica biochimica e genetico - molecolare.

E’ importante ricordare come la definizione della Rete malattie rare avvenga mediante un processo dinamico, basato sul possesso e la verifica di una serie di requisiti: nel tempo i Presidi possono presentare la candidatura per nuove malattie, così come è facoltà della DG Welfare rivedere le attribuzioni, anche revocandole.

Le informazioni relative alle caratteristiche dei diversi Presidi sono a disposizione in un Database costantemente aggiornato sul sito della Rete regionale malattie rare malattierare.marionegri.it

Appendice I

PROBLEMATICHE MEDICHE ED ODONTOSTOMATOLOGICHE NEGLI ADULTI CON RBTS (Stevens CA, Am J Med Genet 2011)

<i>Problematiche mediche negli adulti con RTS</i>	<i>%</i>
Difficoltà visive	79
Cheloidi	57
Difficoltà nell'alimentazione	53
Problemi articolari	46
Ipidrosi	38
Incontinenza vescicale	35
Perdita dell'udito	30
Infezioni fungine ungueali croniche	30
Infezioni delle vie urinarie	25
Apnee del sonno	25
Dislocazione patellare	22
Problematiche cardiache	17
Infezioni ricorrenti	17
Complicazioni anestesologiche	14
Anomalie neurologiche correlate a midollo ancorato	13
Ipotiroidismo	11
Tumori	10

<i>Problematiche odontoiatriche negli adulti con RTS</i>	<i>%</i>
Affollamento	80
Denti sovranumerari	28
Carie	18
Necessità di apparecchio ortodontico	15

Bibliografia essenziale

- Boot MV et al.
Benign and malignant tumors in Rubinstein-Taybi syndrome.
Am J Med Genet A. 2018;176:597–608.
- Menke LA 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 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.
- Negri G 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.
- López M, Seidel V, Santibáñez P, Cervera-Acedo C, Castro-de Castro P, Domínguez-Garrido E.
First case of inherited Rubinstein-Taybi syndrome associated with a novel EP300 variant.
BMC Med Genet. 2016;17:97–101.
- Milani D et al.
Rubinstein-Taybi syndrome: clinical features, genetic basis, diagnosis, and management.
Ital J Pediatr. 2015 Jan 20;41:4.
- Stevens CA.
Intestinal malrotation in Rubinstein-Taybi syndrome.
Am J Med Genet A. 2015;167A:2399–2401.
- 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. 2015;88:431–40.
- Park E, Kim Y, Ryu H, Kowall NW, Lee J, Ryu H.
Epigenetic mechanisms of Rubinstein-Taybi syndrome.
Neuromolecular Med. 2014;16:16–24.
- 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.
- Tajir M et al.
Germline mosaicism in Rubinstein-Taybi syndrome.
Gene. 2013;518:476–8.
- Stevens CA, Pouncey J, Knowles D.
Adults with Rubinstein-Taybi syndrome.
Am J Med Genet. 2011;155A:1680–4.
- Verhoeven WMA, Tuinier S, Kuijpers HJH, Egger JIM.
Psychiatric profile in Rubinstein-Taybi syndrome.
Psychopathology. 2010;43:63–8.
- 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;152A:2254–6.

Chiang PW, Lee NC, Chien N, Hwu WL, Spector E, Tsai ACH.
Somatic and germ-line mosaicism in Rubinstein-Taybi syndrome.
Am J Med Genet. 2009;149A:1463–7.

Gervasini C et al.
High frequency of mosaic CREBBP deletions in Rubinstein-Taybi syndrome patients and mapping of somatic and germ-line breaks.
Genomics. 2007;90:567–73.

Stef M et al.
Spectrum of CREBBP gene dosage anomalies in Rubinstein-Taybi syndrome patients.
Eur J Hum Genet. 2007;15:843–7.

Bentivegna A et al.
Rubinstein-Taybi syndrome: spectrum of CREBBP mutations in Italian patients.
BMC Med Genet. 2006;7:77.

Genereviews, Rubinstein Taybi syndrome, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1526/>.

Redazione a cura degli specialisti dei Presidi della Rete Regionale Malattie Rare - Lombardia
Data prima edizione Maggio 2022

Per l'elenco completo dei partecipanti al progetto consulta il documento
[Composizione del gruppo di lavoro](#)

Per ulteriori informazioni:

Web: <http://malattierare.marionegri.it> - E-mail: raredis@marionegri.it

Telefono: 035-4535304

Riferimenti bibliografici

**I contenuti del presente documento possono essere utilizzati citando la fonte originale:
Percorso Diagnostico, Terapeutico e Assistenziale (PDTA) relativo a:
Sindrome di Rubinstein-Taybi - Codice esenzione RN1620
A cura degli specialisti della Rete Regionale per le Malattie Rare - Lombardia
Data prima edizione Maggio 2022
<http://malattierare.marionegri.it/content/view/111/107>**

Stampato il: 11/05/2022



Rete regionale per la prevenzione, la sorveglianza, la diagnosi, la terapia delle
malattie rare ai sensi del D.M 18 maggio 2001, n. 279