

**SINDROME DI RUBINSTEIN-TAYBI:**  
**MODELLO ASSISTENZIALE DALL'ETÀ PEDIATRICA ALL'ETÀ ADULTA**

*RESPONSABILE SCIENTIFICO*  
**GIOACCHINO SCARANO**

**14-15 MARZO 2024**  
**CEINGE NAPOLI**

*Con il Patrocinio di*  
**ceinge**  
 BIOTECNOLOGIE AVANZATE FRANCO SALVATORE

 **European Reference Network**  
 for rare or low prevalence complex diseases  
 Network  
 Intellectual Disability and Congenital Malformations (ERN ITHACA)



# ABC della Sindrome: Transizione all'età adulta

Maria Francesca Bedeschi  
 SSD Genetica Medica

# Diminuzione della mortalità DEI MALATI RARI

- Maggiori conoscenze sulla storia naturale di alcune condizioni
- Prevenzione delle complicanze note sindrome-specifiche
- Maggiore attenzione alla prevenzione ed alla cura delle complicanze mediche più tipicamente associate alla disabilità (nutrizionali, pneumologiche, gastroenterologiche ecc)

Aspettativa media di vita delle persone con DI 68,6  
anni





Research Review

Rubinstein-Taybi Syndrome Medical Guidelines

Susan Wiley,<sup>1\*</sup> Susan Swayne,<sup>2</sup> Jack H. Rubinstein,<sup>3</sup> Nancy E. Lanphear,<sup>3</sup> and Cathy A. Stevens<sup>4</sup>

Adults With Rubinstein–Taybi Syndrome

Cathy A. Stevens,\* Jill Pouncey, and Darcy Knowles

Department of Pediatrics, University of Tennessee College of Medicine, Chattanooga, Tennessee

Received 30 November 2010; Accepted 23 March 2011

Received: 20 March 2022 | Revised: 14 October 2022 | Accepted: 21 October 2022

DOI: 10.1002/ajmg.a.63039

ORIGINAL ARTICLE

AMERICAN JOURNAL OF medical genetics WILEY

The developmental trajectories of the behavioral phenotype and neuropsychiatric functioning in Cornelia de Lange and Rubinstein Taybi syndromes: A longitudinal study

Paola Francesca Ajmone<sup>1</sup> | Ludovica Giani<sup>2</sup> | Beatrice Allegri<sup>1</sup> | Giovanni Michelini<sup>2</sup> | Francesca Dall'Ara<sup>1</sup> | Claudia Rigamonti<sup>1</sup> | Federico Monti<sup>1</sup> | Paola Giovanna Vizziello<sup>1</sup> | Angelo Selicorni<sup>3</sup> | Donatella Milani<sup>1</sup> | Simona Scaini<sup>2</sup> | Antonella Costantino<sup>1</sup>



ESHG

www.nature.com/ejhg

ARTICLE

Check for updates

The natural history of adults with Rubinstein-Taybi syndrome: a families-reported experience

Sofia Douzgou<sup>1,2</sup>, Janet Dell'Oro<sup>3</sup>, Cristina Rodriguez Fonseca<sup>4</sup>, Alessandra Rei<sup>3</sup>, Jo Mullins<sup>5</sup>, Isabelle Jusiewicz<sup>6</sup>, Sylvia Huisman<sup>7,8</sup>, Brittany N. Simpson<sup>9,10</sup>, Klea Vyshka<sup>11</sup>, Donatella Milani<sup>12</sup>, Oliver Bartsch<sup>13</sup>, Didier Lacombe<sup>14</sup>, Sixto García-Miñaur<sup>15,16</sup> and Raoul C. M. Hennekam<sup>7</sup>

© The Author(s), under exclusive licence to European Society of Human Genetics 2022

# Gestione in età adulta delle persone con sindrome di Rubinstein Taybi

Continuità assistenziale con l'ambito pediatrico nei pz con sindrome di Rubinstein Taybi in cui la diagnosi è stata posta nel periodo infantile

Diagnosi tardiva di sindrome di Rubinstein-Taybi



# Continuità assistenziale

<i>Valutazione specialistica/esame strumentale</i>	<i>Cadenza</i>
Valutazione pediatrica/auxologica	Alla diagnosi, semestrale nei primi 3 mesi, poi annuale
Valutazione neuropsichiatrica infantile	Alla diagnosi e successivamente a seconda dell'evoluzione
EEG, RMN encefalo e colonna	Secondo necessità clinica
Valutazione cardiologica 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 + ev 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 ORL (OSAS)	Su indicazione clinica
Valutazione dermatologica	Su indicazione clinica
Valutazione dietologica	Su indicazione clinica
Polisonnografia	Su indicazione clinica

# Cause di diagnosi tardiva

- Sovrapposizione di cause ambientali
- ( sofferenza neonatale, cerebropatia secondaria a infezioni in età infantile etc.)
- Presenza di problematiche mediche comuni nella popolazione generale
- Scarsa conoscenza della Sindrome di Rubinstein-Taybi
- Presenza di segni sfumati della patologia

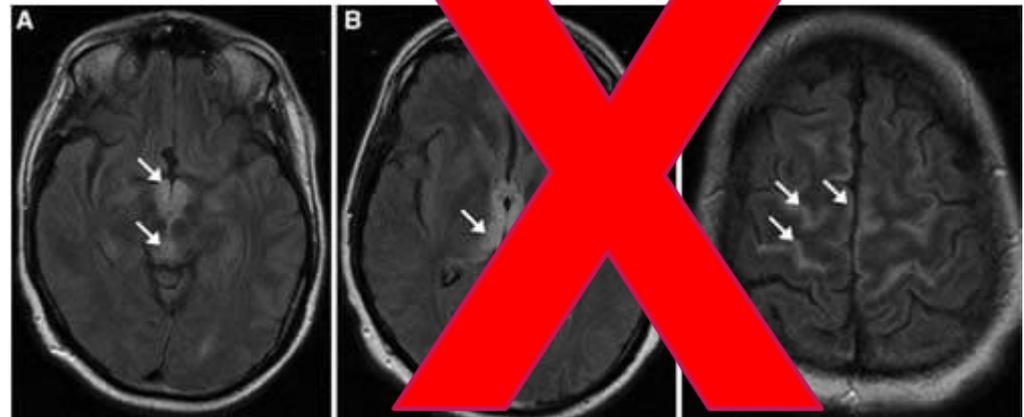
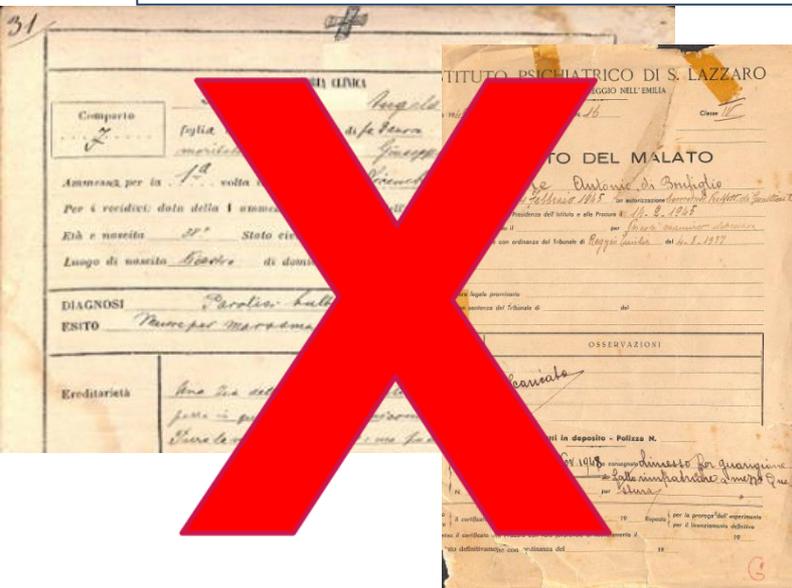


# Diagnosi eziologica di un soggetto con pat complessa nel passato

- ❑ Sviluppo della genetica medica dopo gli anni 1960
- ❑ Problemi materni durante la gravidanza
- ❑ Sofferenza peri-neonatale
- ❑ Cerebropatia secondaria ad infezioni in età infantile



Raramente queste ipotesi venivano supportate da documentazione clinica o strumentale precisa (IUGR, prematurità, TAC cerebrale etc..)



# Inquadramento diagnostico in età adulta

- Individuare patologie genetiche anche in assenza di una completa e corretta storia anamnestica familiare o personale

- Verifica delle diagnosi poste nel passato



- Riconoscimento di patologie sindromiche grazie all'utilizzo di nuove tecniche di laboratorio



# Casi familiari - Ampia espressività variabile



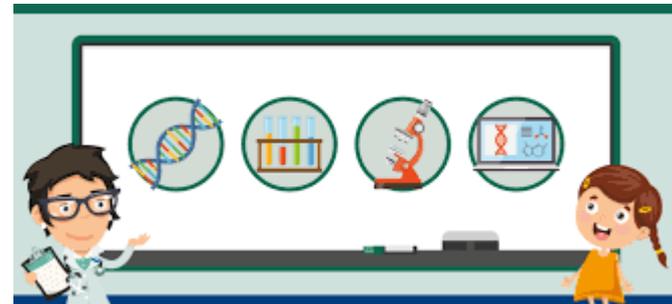
Fenotipo sfumato



Diagnosi eta' ADULTA



# E' importante la diagnosi?



- Definizione della prognosi
- Programmazione di un follow up assistenziale specifico
- Consulenza genetica genitori e familiari
- Miglioramento della conoscenza della storia naturale della malattia rara
- Certificazione della Malattia rara e relative tutele sociali
- Contatto con Associazione di Famiglie con la stessa MR



# Adults With Rubinstein–Taybi Syndrome

**Cathy A. Stevens,\* Jill Pouncey, and Darcy Knowles**

Department of Pediatrics, University of Tennessee College of Medicine, Chattanooga, Tennessee

Received 30 November 2010; Accepted 23 March 2011

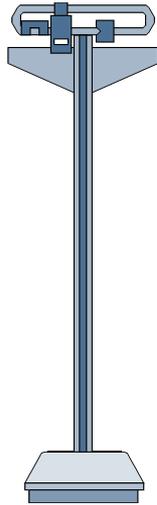
61 pazienti ( 32 M, 29 F) popolazione americana

range età 18-67 anni

10 pazienti sopra 35 anni



# Parametri Auxologici



25 % sovrappeso  
33 % obesità  
72 % F versus 61% M

Altezza media **femmine** 151 cm  
Altezza media **maschi** 162.6 cm



# Sviluppo puberale

- Sviluppo puberale nella norma lievemente posticipato
- Età media menarca 14 anni
- Metrorragia, ipermenorragia (uso pillola contraccettiva)
- Fertilità femminile normale
- Non noti dati sulla fertilità maschile



# Problematiche mediche Adulti

## Adults With Rubinstein–Taybi Syndrome

Cathy A. Stevens,\* Jill Pouncey, and Darcy Knowles

Department of Pediatrics, University of Tennessee College of Medicine, Chattanooga, Tennessee

Received 30 November 2010; Accepted 23 March 2011

TABLE I. Medical Problems in Adults with RTS

Problem	Percentage
Visual difficulties	79
Keloids	57
Difficulty eating	53
Spinal curvature	49
Joint problems	46
Hypohidrosis	38
Bladder incontinence	35
Hearing loss	30
Chronic nail fungus	30
Urinary tract infections	25
Sleep apnea	25
Patellar dislocation	22
Heart problems	17
Frequent infections	17
Anesthesia complications	14
Neurologic abnormalities due to tethered cord	13
Hypothyroidism	11
Tumor/cancer	10



# Problematiche visive (79%)

- Uso di lenti correttive per difetti refrattivi (80%)
- Disfunzioni retiniche (60%)
- Strabismo (33%)
- Coloboma (9-11%)
- Glaucoma (11%)
- Ostruzione dotto lacrimale (38-47%)



## VALUTAZIONE OFTALMOLOGICA E ESAMI ELETTROFISIOLOGICI



## Cheloidi (57%)



Keloids can occur spontaneously, after skin trauma, and after surgery. Referral to a dermatologist for treatment of symptomatic keloids may be helpful. Prevention strategies such as silicone gel sheathing may be helpful post-operatively.

- Cicatrizzazione ipertrofica (16%)
- Paronichia dita delle mani (9%)
- Paronichia dita dei piedi (44%)



# Problemi respiratori

- Crisi apnee in 15/61 pz (25%)  
associato a sovrappeso o obesità

## Trattamento

- 11 pz sottoposti a adenoidectomia e tonsillectomia
- 1 pz tracheostomia
- 2 pz ossigenoterapia notturna



# Difetti scheletrici



Scoliosi, cifosi, lordosi (49%)  
(10/29 pz uso ortesi o intervento chirurgico)

Dislocazione patella (22%)  
(10/13 pz sottoposti a intervento chirurgico)

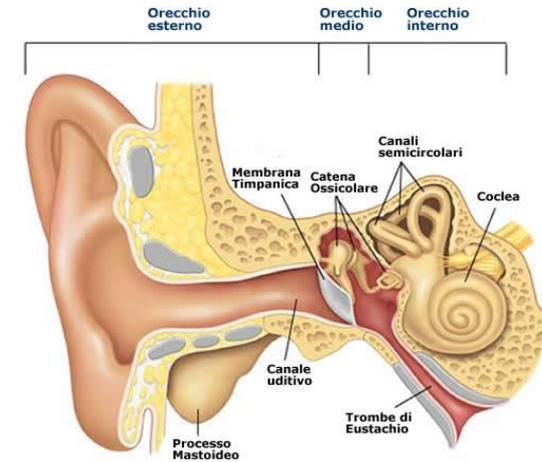
- Iperlassità legamentosa (46%)
- Anomalie vertebrali

Valutazione ortopedica periodica



# Problematiche uditive 30%

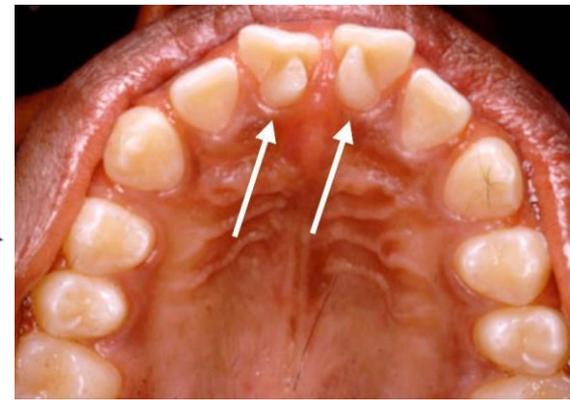
- 18/61 pz con deficit uditivo
- 5/18 necessità di protesi acustiche



Importante una valutazione audiologica periodica



## Oro-Dental Features as Useful Diagnostic Tool in Rubinstein–Taybi Syndrome



### PROBLEMATICHE DENTALI NEGLI ADULTI CON RTS

- Talon cusps (73%)
- Ipoplasi dello smalto
- Anomala dentizione permanente

Parents report problems in daily tooth care in 43% mainly **due to inadequate brushing** because of irregularly formed and placed teeth [Hennekam et al., 1990a]. There is an increased rate of caries in individuals with RTS (15–36%).

Raccomandato iter preventologico per cura igiene orale



## Benign and malignant tumors in Rubinstein-Taybi syndrome

Max V. Boot<sup>1</sup>  | Martine J. van Belzen<sup>2</sup> | Lucy I. Overbeek<sup>3</sup> |  
Nathalie Hijmering<sup>1</sup> | Matias Mendeville<sup>1</sup> | Quinten Waisfisz<sup>4</sup> |  
Pieter Wesseling<sup>1,5</sup> | Raoul C. Hennekam<sup>6</sup> | Daphne de Jong<sup>1</sup>

Review della letteratura: 132 tumori descritti in 115 individui (di cui 45 con più di 18 anni) con sindrome di Rubinstein-Taybi

Gli individui con sindrome di Rubinstein-Taybi hanno un rischio maggiore di sviluppare particolari tumori benigni rispetto alla popolazione generale (i.e. meningiomi e pilomatricomi)

In linea generale, non è stato possibile evidenziare un rischio aumentato per tumori maligni nei pazienti presi in esame



Non è previsto un protocollo di screening per il rischio oncologico

# Disturbi comportamentali

- Disturbi di attenzione (72%)
- Impulsività (56%)
- Resistenza ai cambiamenti (62%)
- Facile suscettibilità (60%)
- Disturbi del sonno (28%)
- Appetito eccessivo (52%)
- Paure eccessive-ansia (33%)
- Auto e eteroggressività (22%)

**TABLE III. Skills Achieved in Adults with RTS**

<b>Skill</b>	<b>Percent Achieved</b>
Feeding	84
Dress	72
Toilet	62
Shower	44
Make bed	43
Use telephone	28
Laundry	20
Prepare food	11
Use public transportation	8
Manage money	0

## ARTICLE



# The natural history of adults with Rubinstein-Taybi syndrome: a families-reported experience

Sofia Douzgou <sup>1,2</sup>, Janet Dell'Oro <sup>3</sup>, Cristina Rodriguez Fonseca <sup>4</sup>, Alessandra Rei <sup>3</sup>, Jo Mullins <sup>5</sup>, Isabelle Jusiewicz <sup>6</sup>, Sylvia Huisman <sup>7,8</sup>, Brittany N. Simpson <sup>9,10</sup>, Klea Vyshka <sup>11</sup>, Donatella Milani <sup>12</sup>, Oliver Bartsch <sup>13</sup>, Didier Lacombe <sup>14</sup>, Sixto Garcia-Miñaur <sup>15,16</sup> and Raoul C. M. Hennekam <sup>7</sup>

© The Author(s), under exclusive licence to European Society of Human Genetics 2022

Gruppo di lavoro multidisciplinare di 8 partecipanti da 7 Stati Europei e Nord America

Collaborazione con due rappresentanti di Associazioni Famiglie RTS

Questionario

61 domande strutturate in nove aree tematiche

Informazioni generali

Problematiche gastrointestinale

Problematiche cutanee

Disturbi sonno

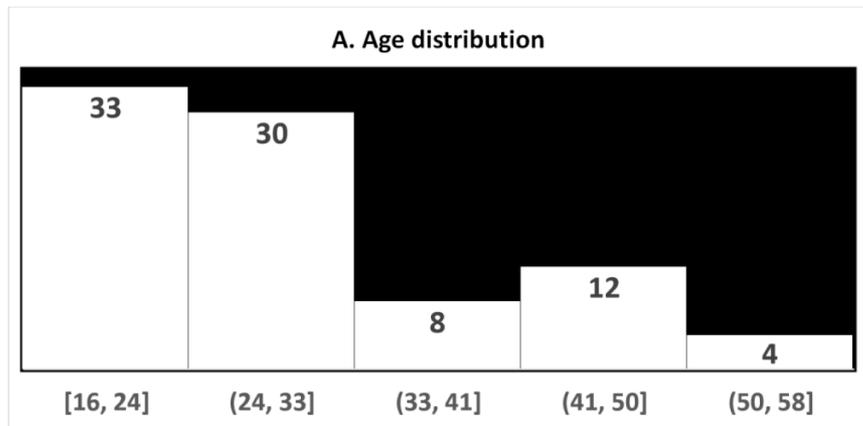
Disturbi comportamentali

Disturbi psichiatrici

Altri problematiche mediche

Vita quotidiana

Figure 1. Demographic data, 87 individuals.

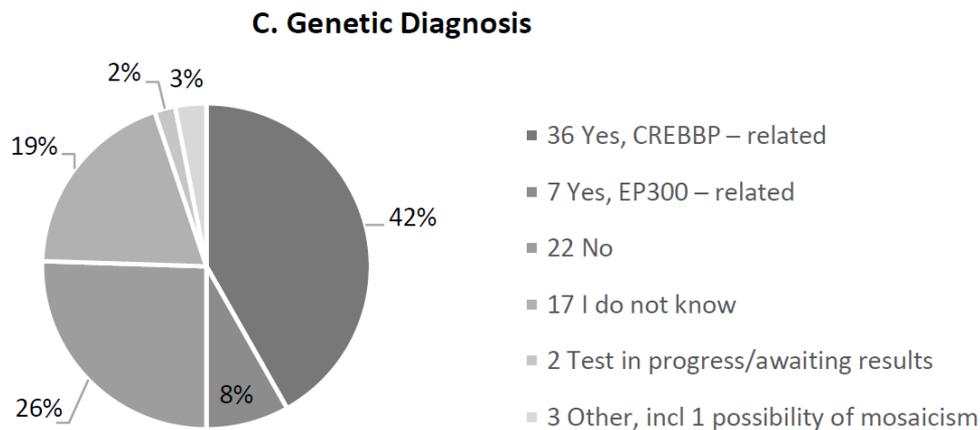
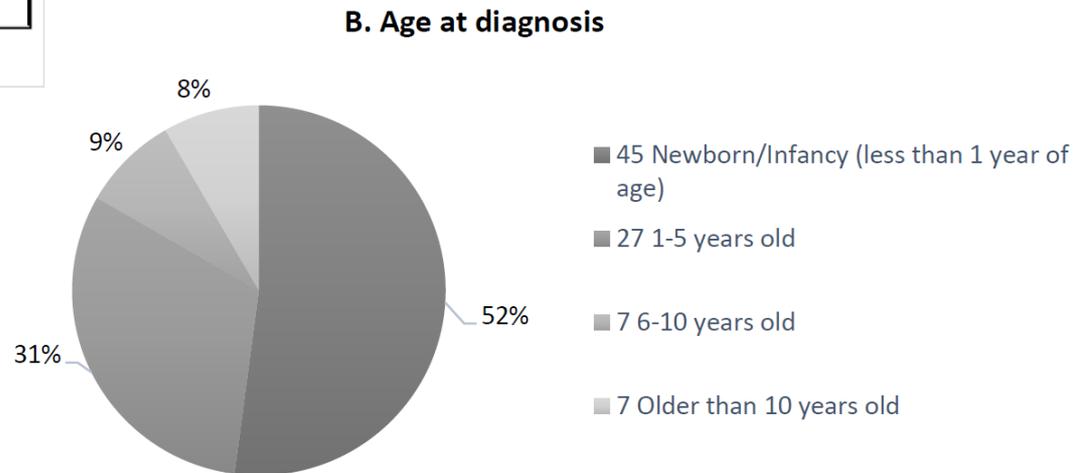


**ARTICLE** [Check for updates](#)

## The natural history of adults with Rubinstein-Taybi syndrome: a families-reported experience

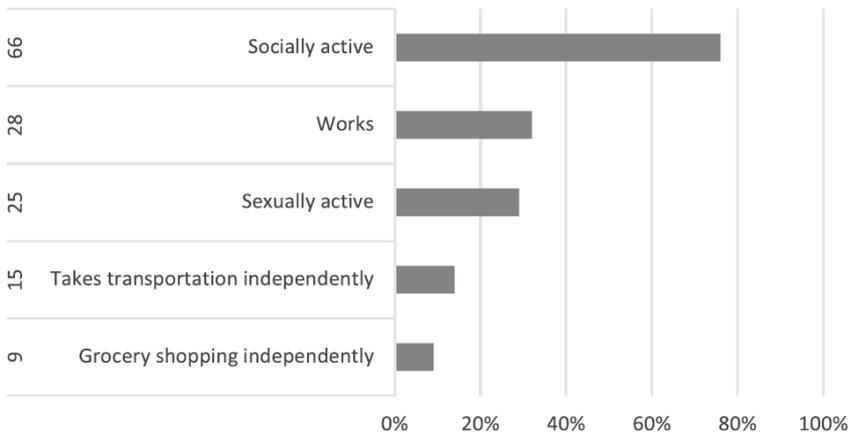
Sofia Douzgou<sup>1,2,3</sup>, Janet Dell'Oro<sup>3</sup>, Cristina Rodriguez Fonseca<sup>4</sup>, Alessandra Rei<sup>3</sup>, Jo Mullins<sup>5</sup>, Isabelle Jusiewicz<sup>6</sup>, Sylvia Huisman<sup>7,8</sup>, Brittany N. Simpson<sup>9,10</sup>, Klea Vyshka<sup>11</sup>, Donatella Milani<sup>12</sup>, Oliver Bartsch<sup>13</sup>, Didier Lacombe<sup>14</sup>, Sixto Garcia-Miñaur<sup>15,16</sup> and Raoul C. M. Hennekam<sup>7</sup>

© The Author(s), under exclusive licence to European Society of Human Genetics 2022

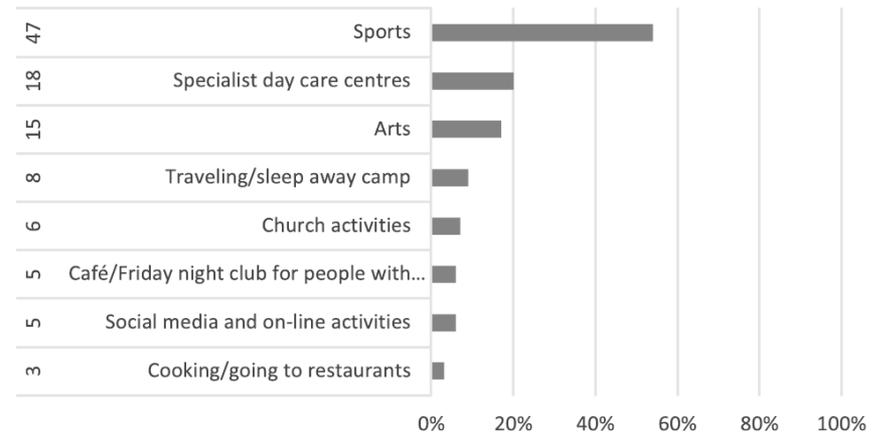


# Vita quotidiana

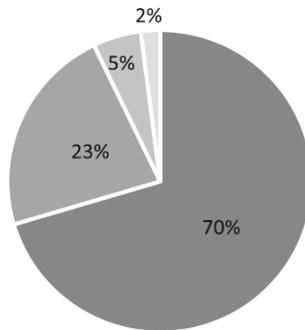
**A. Everyday life**



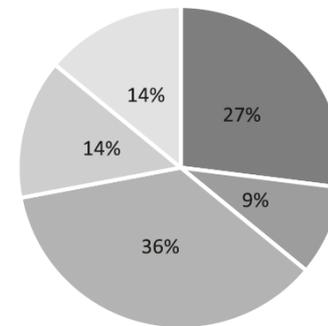
**B. Type of social activities**



**C. Residence**



**D. Type of work**



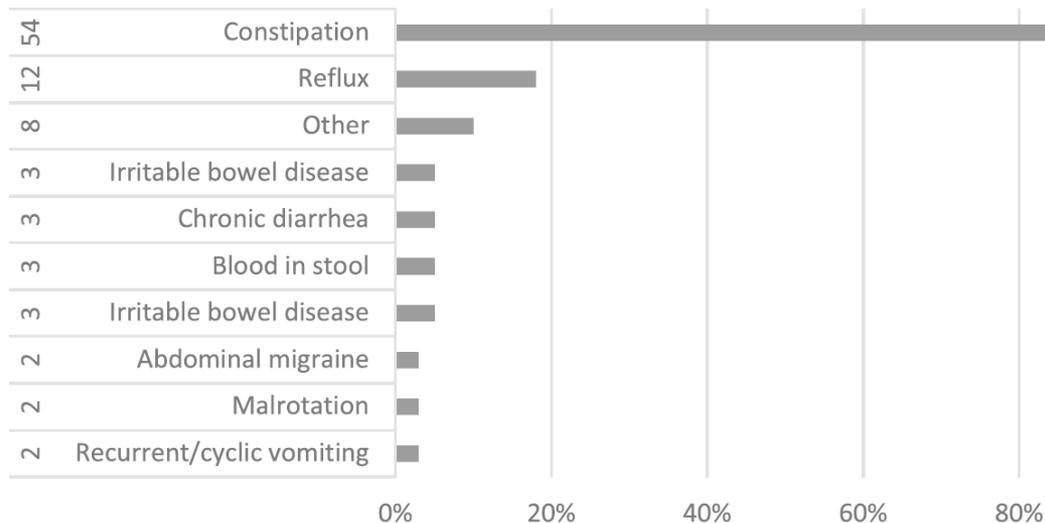
- 60 At home, with their main caregiver full-time (for example family)
- 20 In supported living services: a living arrangement with support from carers for everyday tasks
- 5 Other
- 2 On their own/Independently

- 6 Administration/service
- 8 Manual
- 3 ESAT (France)
- 2 Horticultural
- 3 Restoration

**Adult RTS reported everyday life.** Adult RTS reported **A** Everyday life, **B** Type of social activities, **C** Residence and **D** Type of work.

# Problematiche gastroenterologiche

## A. Gastrointestinal

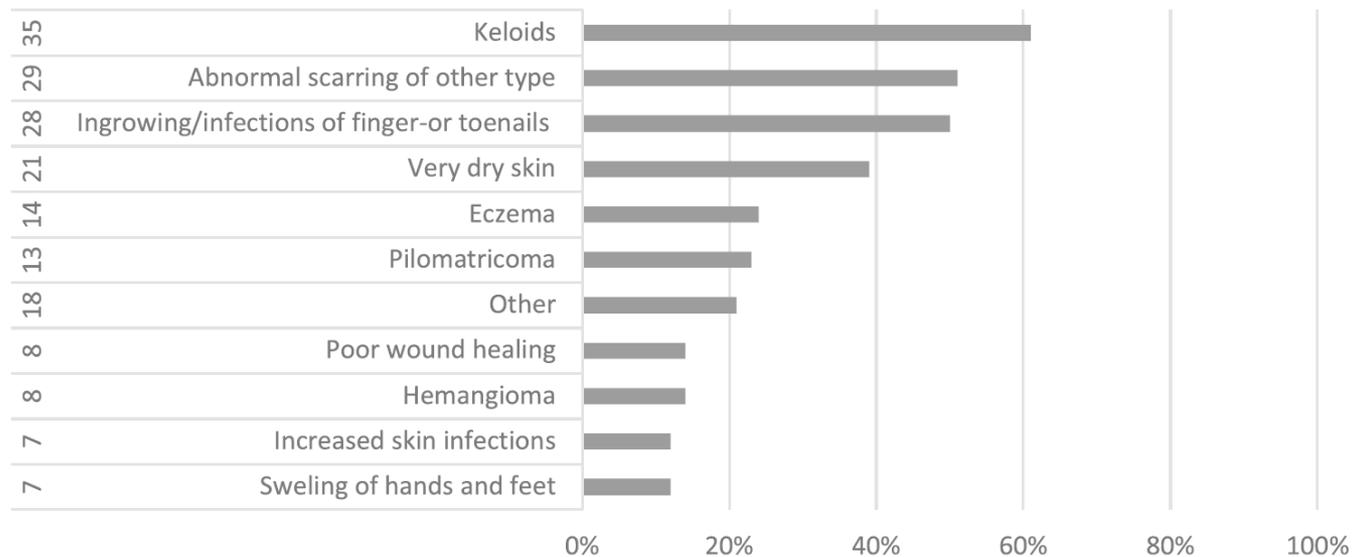


## CONSTIPATION (n = 54)

A. Frequency of stools	Number (percentage of total replies)
Every other day/3–4 times per week	19 (35%)
Almost everyday	10 (19%)
Twice/day	9 (14%)
Once/day	4 (7%)
Variable	3 (5%)
B. Management (multiple options possible)	
Medications	29 (43%)
Dulcolax, Forlax, Exlax, Miralax, Sodium picosulphate	13 (24%)
Movicol, Macrogol, Metamucil	4 (7%)
A specific diet	19 (35%)
17 Diet based on foods with lots of fibres	17 (31%)
2 fibres in supplements	2 (4%)
Other	13 (24%)
Regular exercise	2 (4%)
Regular meals	1 (2%)
Colonic irrigation	1 (2%)
A combination of 2 options	13 (24%)
C. Most helpful management/treatment	
Exlax®, Dulcolax®, Forlax®, Miralax®, Sodium picosulphate	10 (19%)
Diet based on foods with lots of fibres or fibre supplements	7 (13%)
Movicol®, Macrogol®	6 (11%)
None	5 (9%)
Colonic irrigation	1 (2%)
Meal/toilet routine	1 (2%)

# Problematiche dermatologiche

## B. Skin



### KELOIDS (*n* = 35)

Itching 20 (57%)

Which influence daily life 11 (30%)

#### Management/treatment

Steroids 9 (23%) (in 3 most helpful)

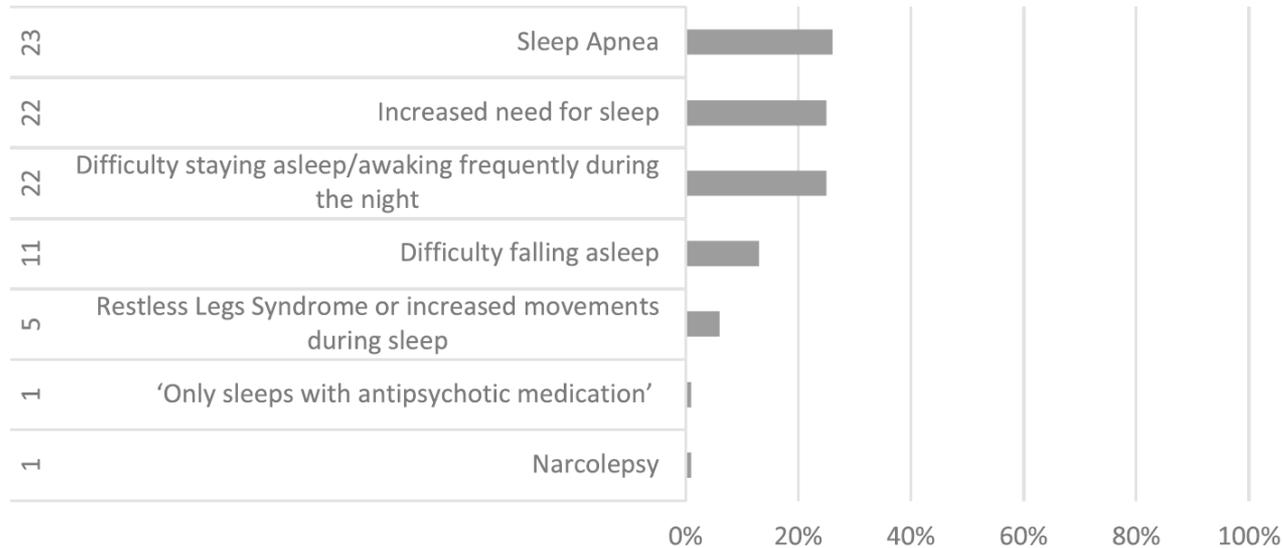
Non-steroid creams 4 (11%)

Surgery 1 (3%)

Menthol powder 1 (3%)



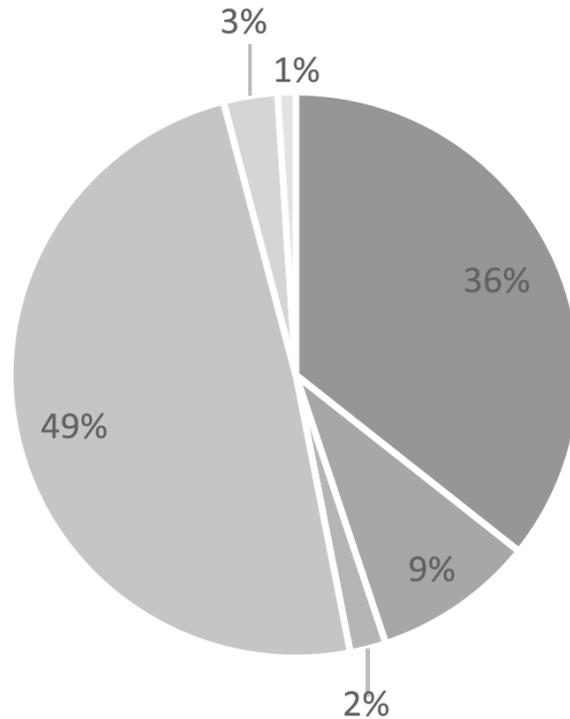
## D. Sleep



### INCREASED NEED FOR SLEEPING ( $n = 22$ )

Mood change if not allowed to sleep	3 (14%)
Daytime	1 (4%)
Need to sleep immediately after lunch	1 (4%)
"Often gets up at night and sleeps sitting up on sofa"	1 (4%)
Daily requirement	10-14 h

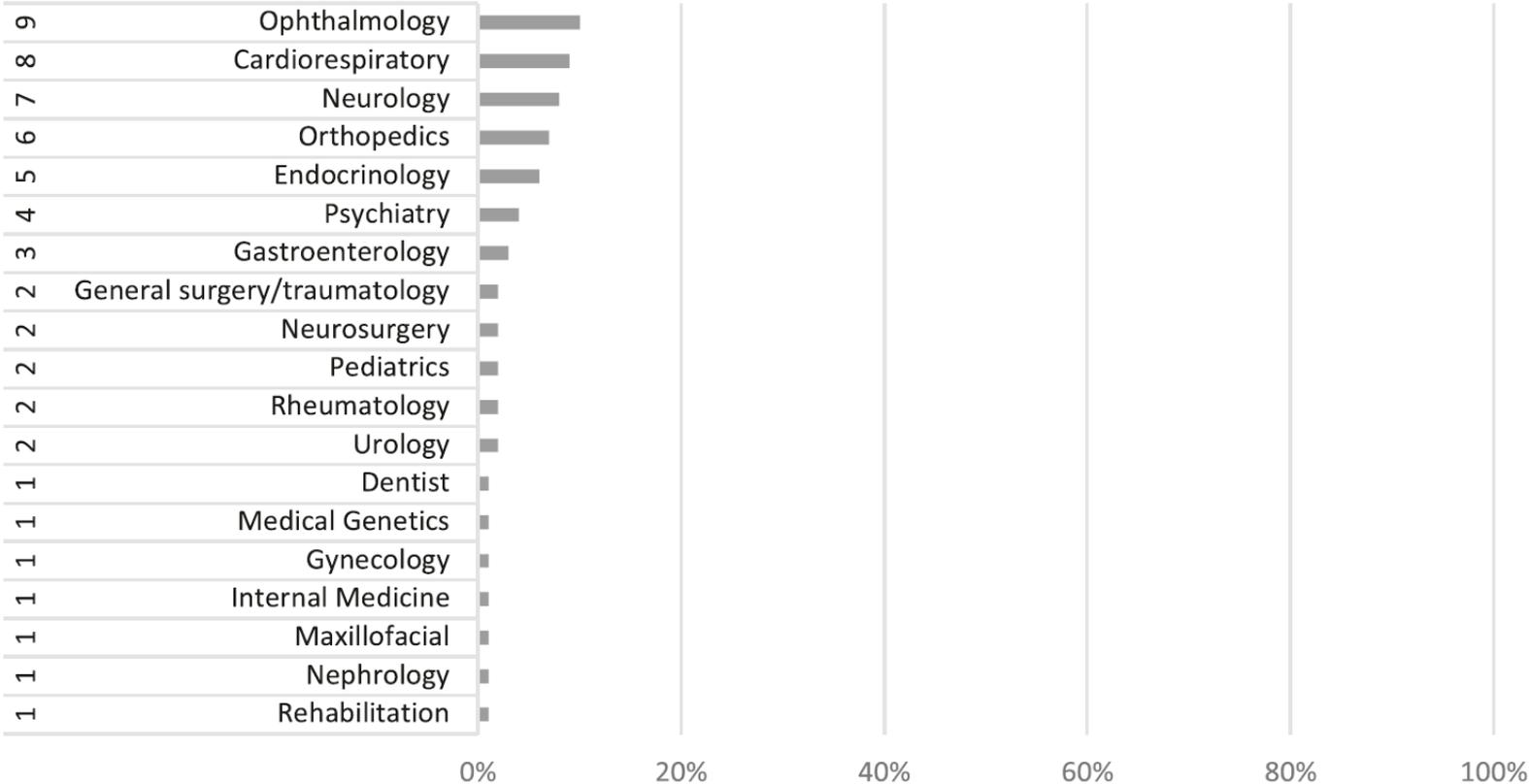
## A. Type of professional



- 30 The general practitioner
- 8 A specialist in the hospital
- 2 A reference center where I/he/she are seen by many specialists
- 41 A combination of the rest
- 3 No one. I/he/she has not seen any doctor in adult life
- 1 Accident and Emergency services upon demand

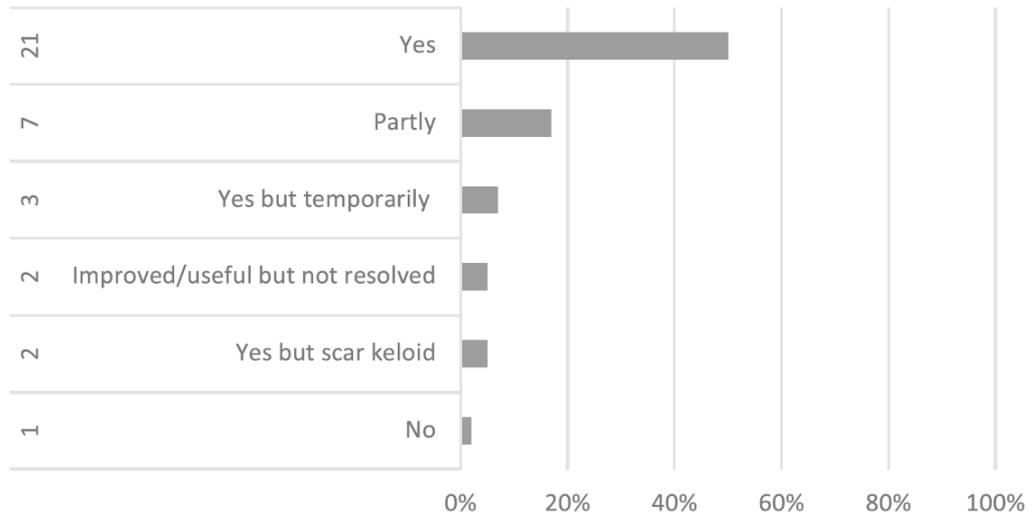
# Coinvolgimento delle figure professionali

## B. Follow-up specialty

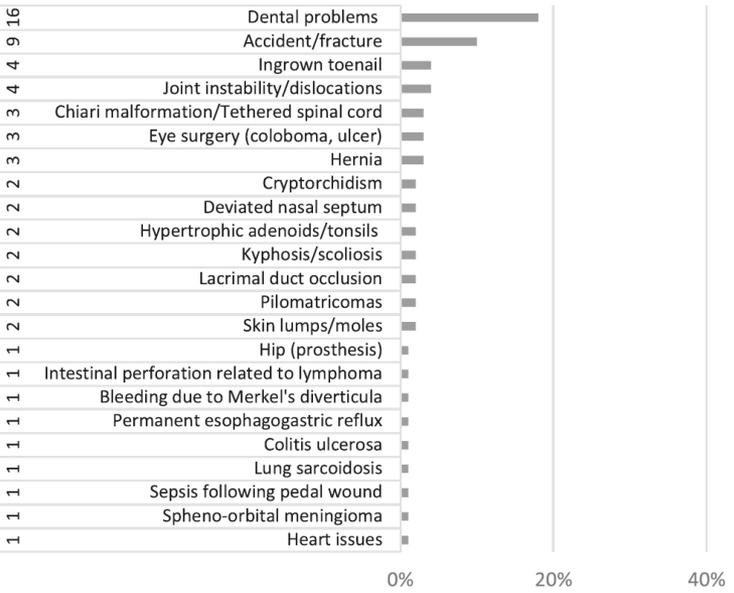


# Interventi chirurgici

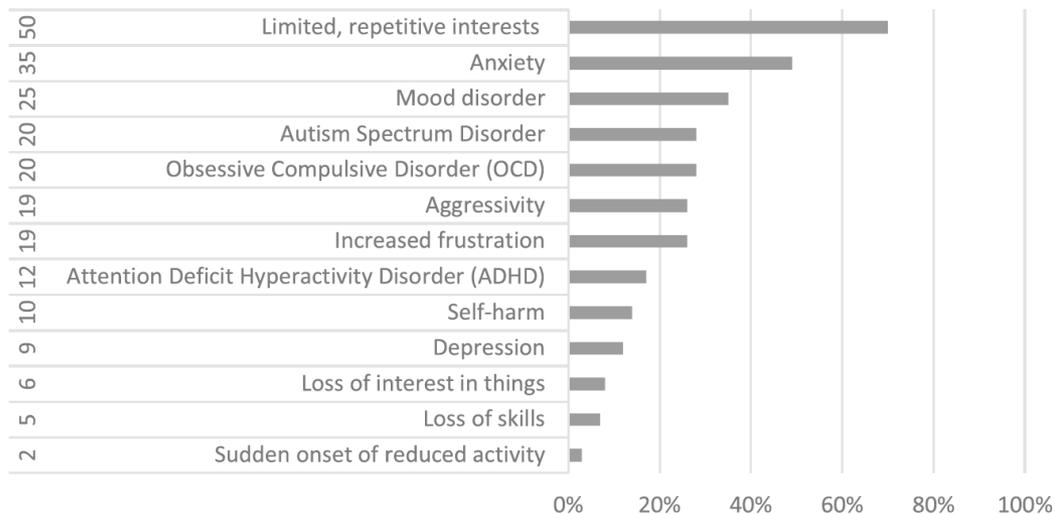
## C. Did the surgery resolve the problem



## D. Type of surgery

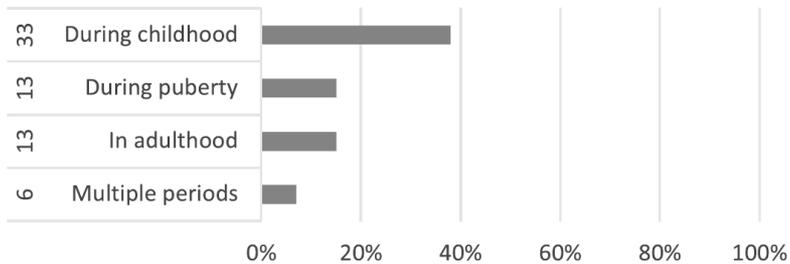


### C. Behavioral/Psychiatric

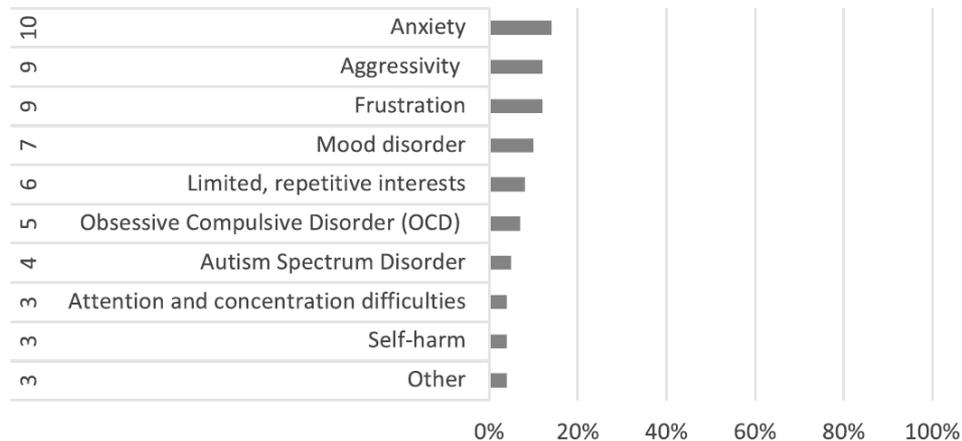


Disturbi comportamentali

### A. Onset



### C. Most important problem/ mostly influencing life



# Esperienza della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Epoca  
prenatale



Età  
pediatrica



Età  
adolescenziale



Epoca  
prenatale

Età  
adulta



Fondazione IRCCS Ca' Granda  
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

# PASSAGGIO DI CONSEGNE



Pediatria



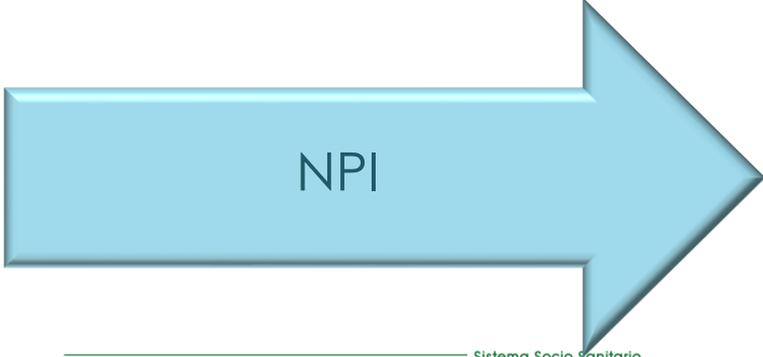
MEDICO INTERNISTA



Pediatria DI  
FAMIGLIA



MEDICO MEDICINA  
GENERALE



NPI



PSICHIATRA

# Bisogni sociali delle persone con RSTS



Percorso SCOLASTICO → Percorso di Autonomia → Inserimento lavorativo  
Inserimento sociali

SERVIZI DI  
RIABILITAZIONE

SCUOLA

ISTITUTI  
PROFESSIONALI

TEMPO LIBERO

CENTRI DIURNI

COLLOCAZIONI  
CATEGORIE  
PROTETTE





Fondazione IRCCS Ca' Granda  
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia

*Grazie per l'attenzione*

*mariafrancesca.bedeschi@policlinico.mi.it*



Ospedale Policlinico di Milano



Ospedale Policlinico di Milano



@PoliclinicoMI



PoliclinicoMI



Fondazione IRCCS Ca' Granda  
Ospedale Maggiore Policlinico

Sistema Socio Sanitario



Regione  
Lombardia