



ABC della Sindrome: Transizione all'età adulta

Maria Francesca Bedeschi
SSD Genetica Medica



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico



Sistema Socio Sanitario

Regione
Lombardia

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,^{1*} Susan Swayne,² Jack H. Rubinstein,³ Nancy E. Lanphear,³ and Cathy A. Stevens⁴



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 Ajmone¹ | Ludovica Giani² | Beatrice Allegri¹ | Giovanni Michellini² | Francesca Dall'Ara¹ | Claudia Rigamonti¹ | Federico Monti¹ | Paola Giovanna Vizziello¹ | Angelo Selicorni³ | Donatella Milani¹ | Simona Scaini² | Antonella Costantino¹



www.nature.com/ejhg

ARTICLE

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

Sofia Douzgou^{1,2} , Janet Dell'Oro³, Cristina Rodriguez Fonseca⁴, Alessandra Rei³, Jo Mullins⁵, Isabelle Jusiewicz⁶, Sylvia Huisman^{7,8}, Brittany N. Simpson^{9,10} , Klea Vyshka¹¹, Donatella Milani¹², Oliver Bartsch¹³, Didier Lacombe¹⁴, Sixto García-Miñaur^{15,16} and Raoul C. M. Hennekam⁷

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



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico



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/fisiatria + 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

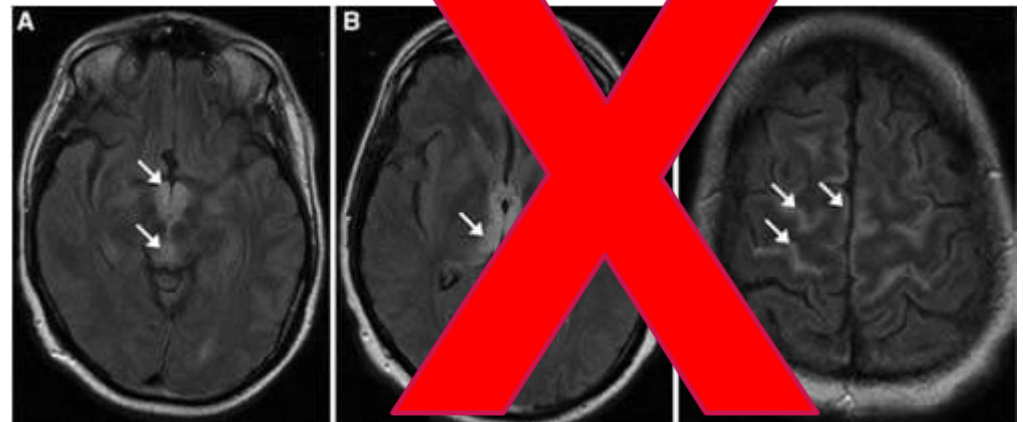
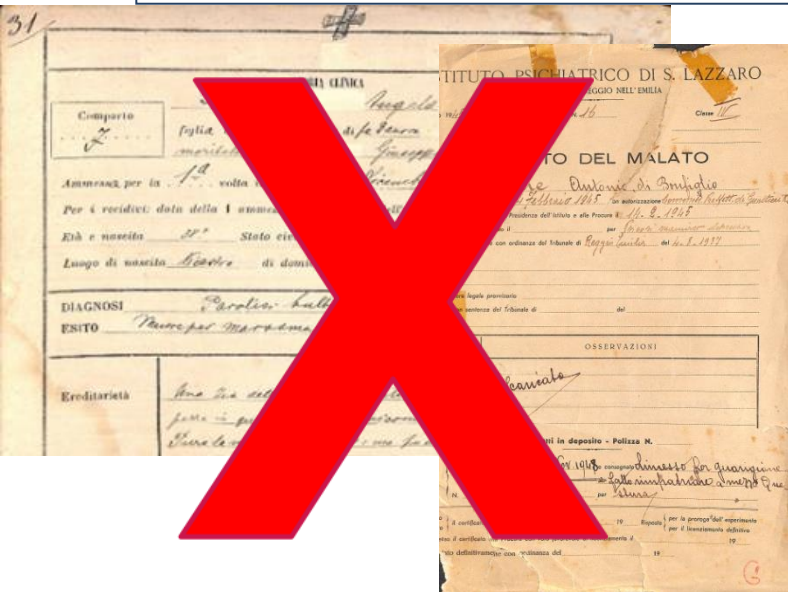


Diagnosi eziologica di un soggetto con pat complessa nel passato

- ❑ 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

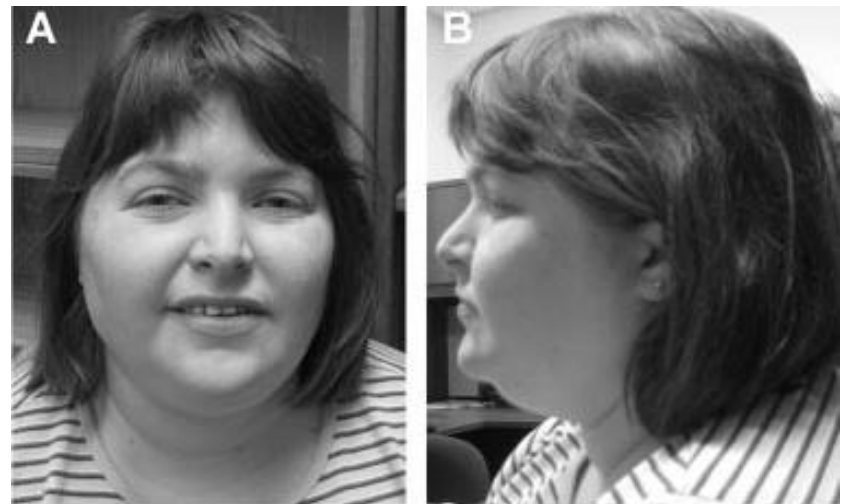


- Riconoscimento di patologie sindromiche grazie all'utilizzo di nuove tecniche di laboratorio

Casi familiari - Ampia espressività variabile



Fenotipo sfumato



Diagnosi età' ADULTA



Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico



Sistema Socio Sanitario
Regione Lombardia

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

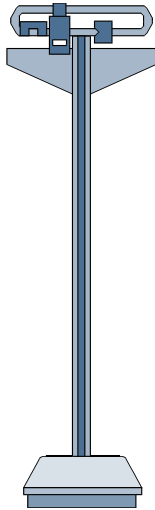
61 pazienti (32 M, 29 F) popolazione americana

range età 18-67 anni

10 pazienti sopra 35 anni

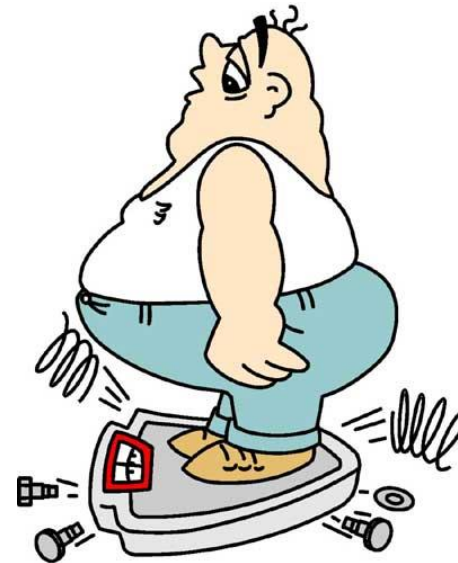


Parametri Auxologici



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



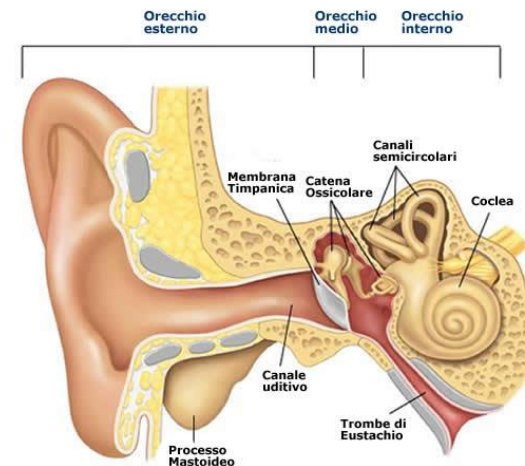
Fondazione IRCCS Ca' Granda
Ospedale Maggiore Policlinico



Sistema Socio Sanitario

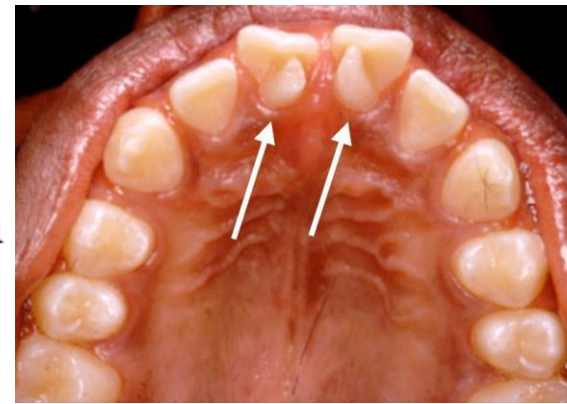
Problematiche uditive 30%

- 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
- Anomalia 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. Boot¹  | Martine J. van Belzen² | Lucy I. Overbeek³ |
Nathalie Hijmering¹ | Matias Mendeville¹ | Quinten Waisfisz⁴ |
Pieter Wesseling^{1,5} | Raoul C. Hennekam⁶ | Daphne de Jong¹

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

Skill	Percent Achieved
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^{1,2} , Janet Dell'Oro³, Cristina Rodriguez Fonseca⁴, Alessandra Rei³, Jo Mullins⁵, Isabelle Jusiewicz⁶, Sylvia Huisman^{7,8}, Brittany N. Simpson^{9,10} , Klea Vyshka¹¹, Donatella Milani¹², Oliver Bartsch¹³, Didier Lacombe¹⁴, Sixto García-Miñaur^{15,16} and Raoul C. M. Hennekam⁷

© 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

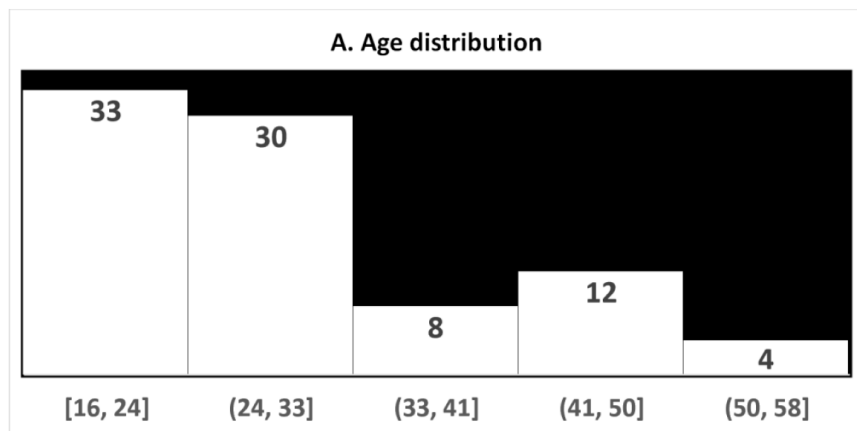
Disturbi comportamentali

Disturbi psichiatrici

Altri problematiche mediche

Vita quotidiana

Figure 1. Demographic data, 87 individuals.



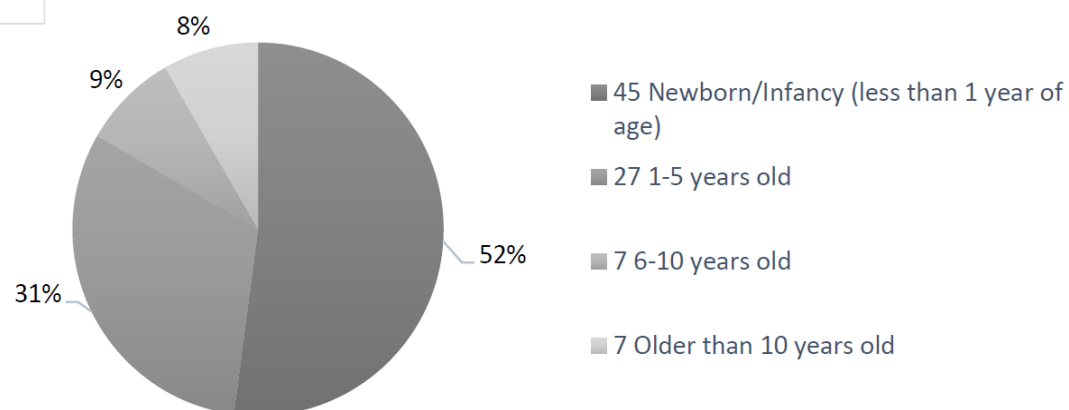
ARTICLE

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

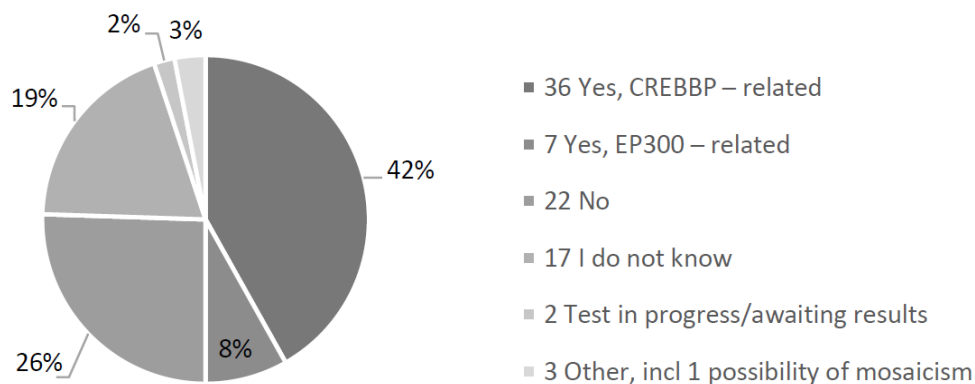
Sofia Douzgou^{1,2,3}, Janet Dell'Oro³, Cristina Rodriguez Fonseca⁴, Alessandra Rei³, Jo Mullins⁵, Isabelle Jusiewicz⁶, Sylvia Huisman^{7,8}, Brittany N. Simpson^{9,10}, Klea Vyshka¹¹, Donatella Milani¹², Oliver Bartsch¹³, Didier Lacombe¹⁴, Sixto Garcia-Miñaur^{15,16} and Raoul C. M. Hennekam⁷

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

B. Age at diagnosis

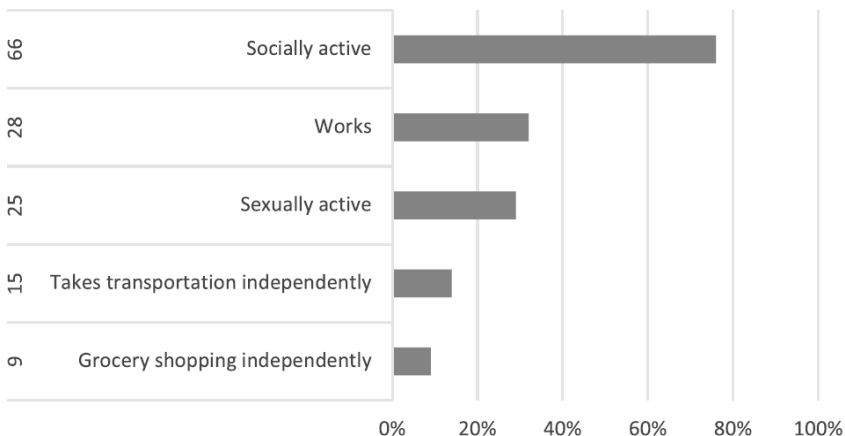


C. Genetic Diagnosis

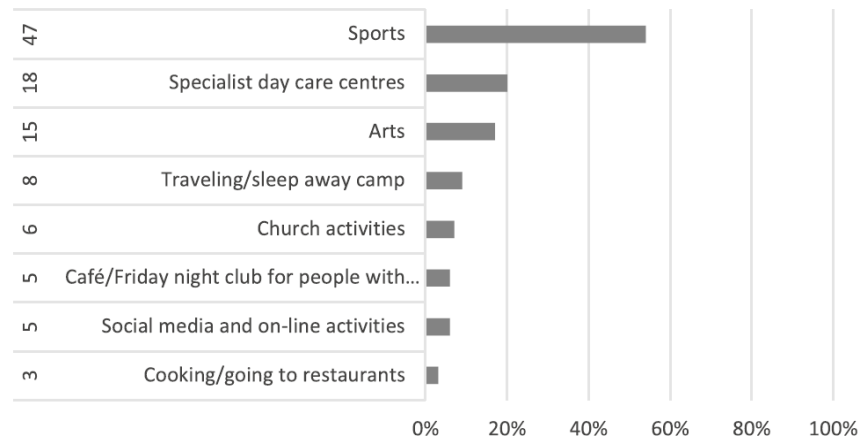


Vita quotidiana

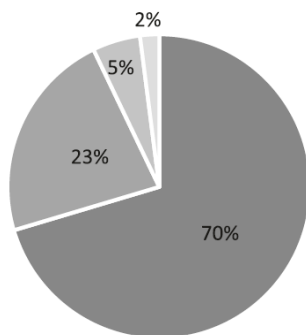
A. Everyday life



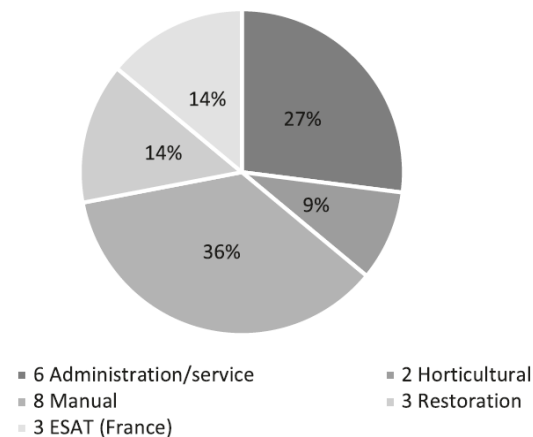
B. Type of social activities



C. Residence



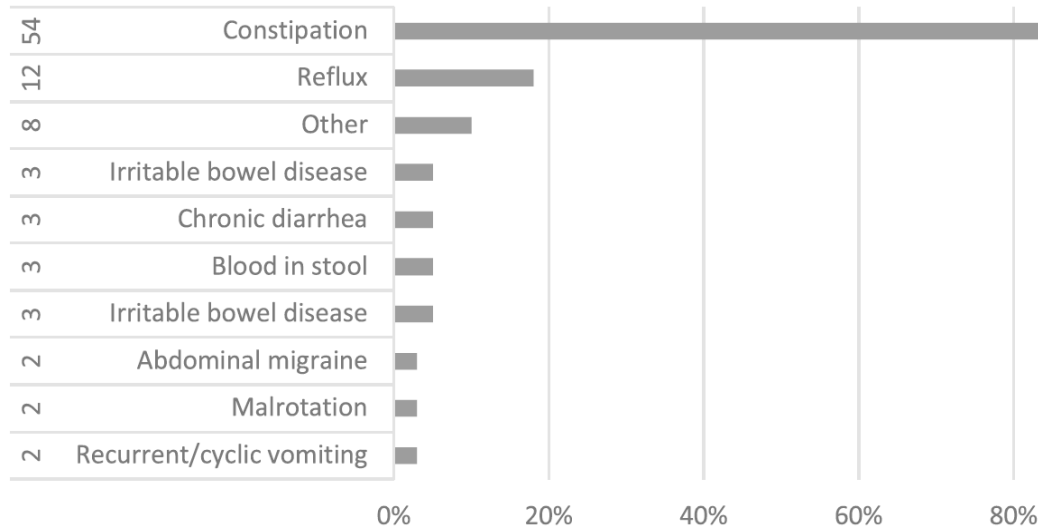
D. Type of work



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%)

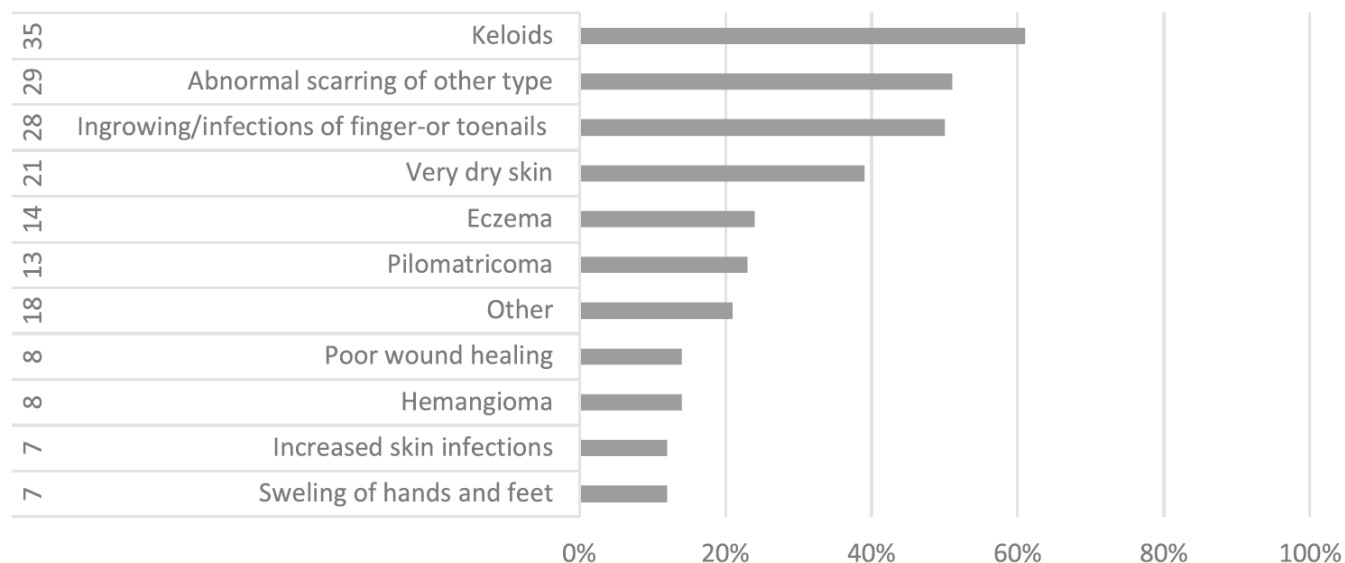
C. Most helpful management/treatment

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)

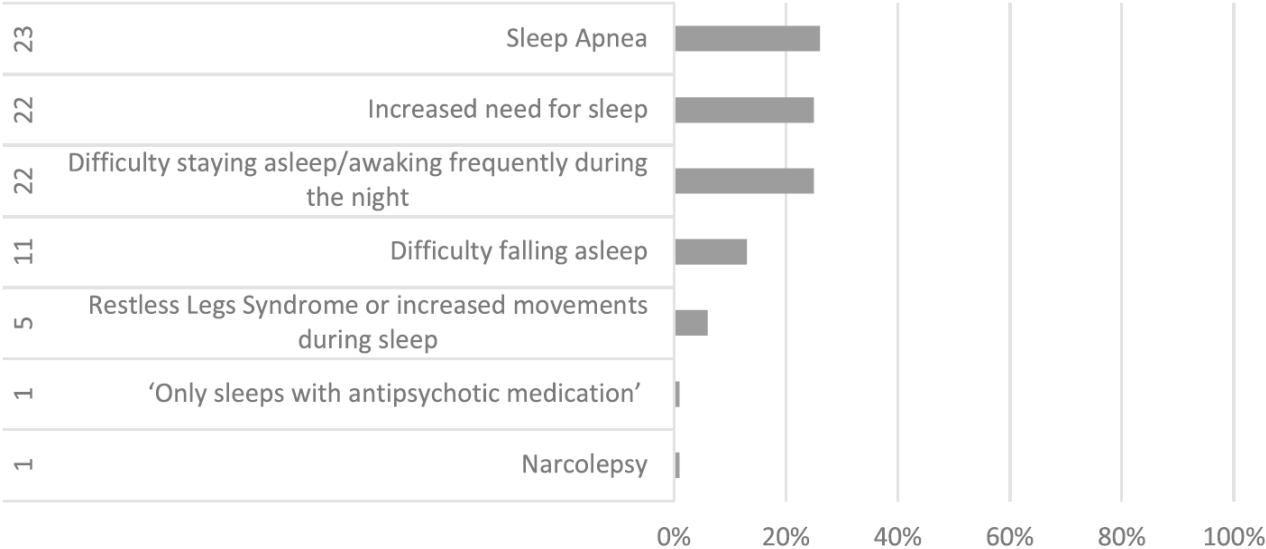
Non-steroid creams 4 (11%)

Surgery 1 (3%)

Menthol powder 1 (3%)

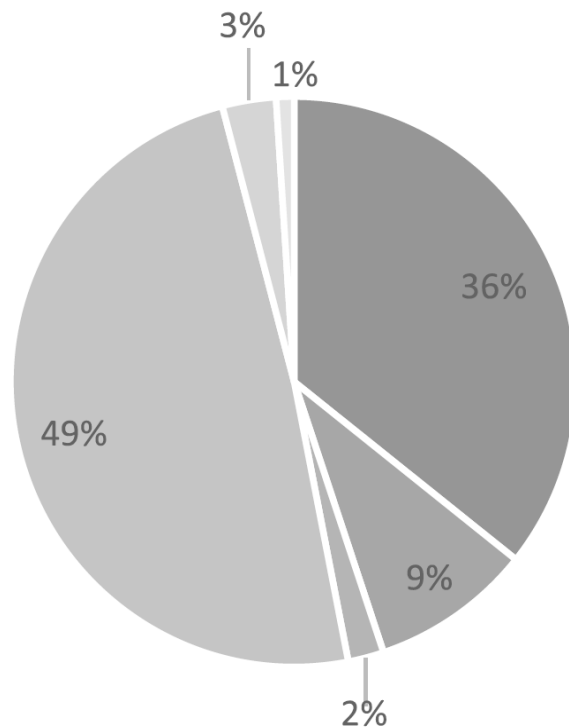


D. Sleep



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	

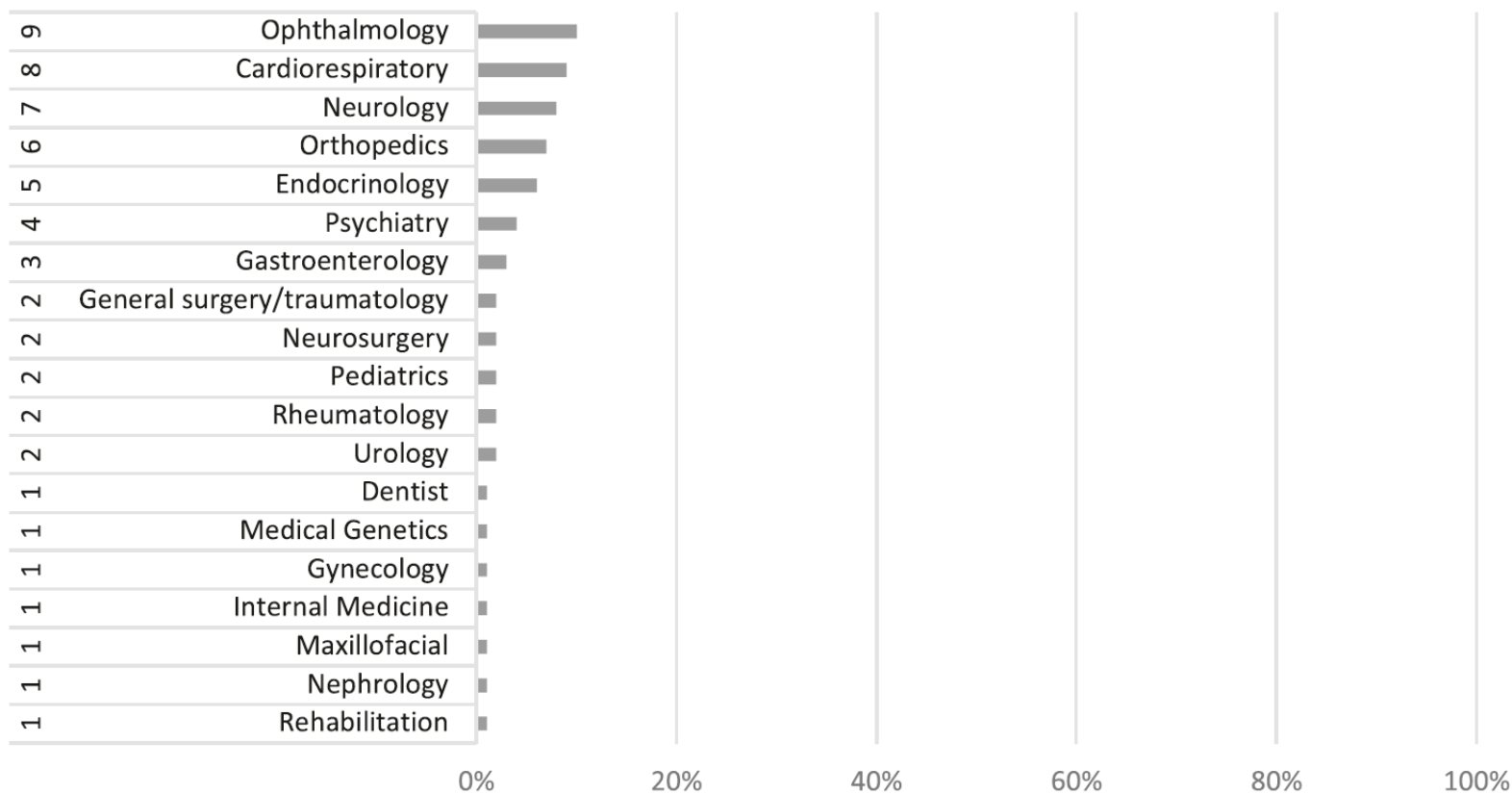
A. Type of professional



- 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

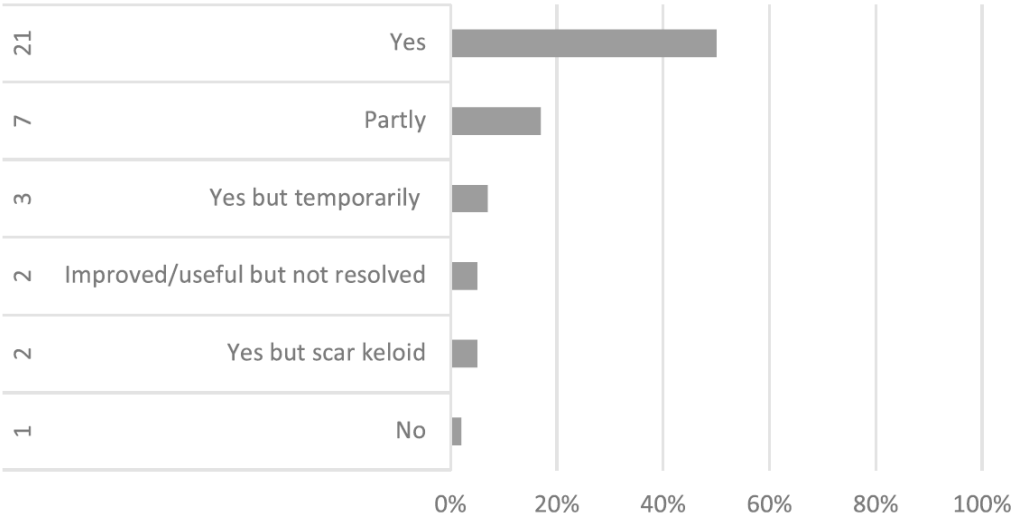
Coinvolgimento delle figure professionali

B. Follow-up specialty

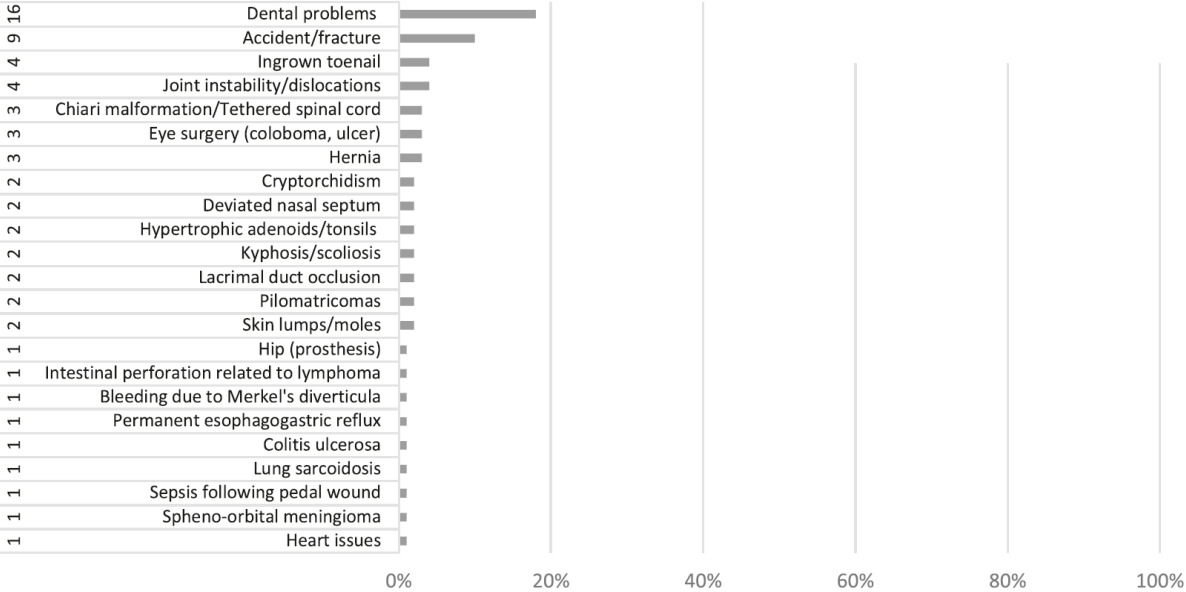


Interventi chirurgici

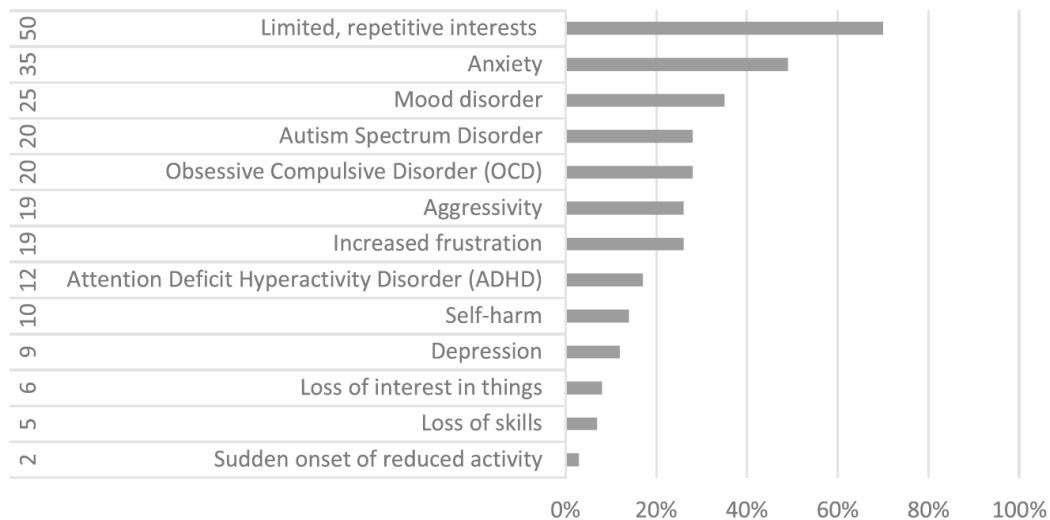
C. Did the surgery resolve the problem



D. Type of surgery

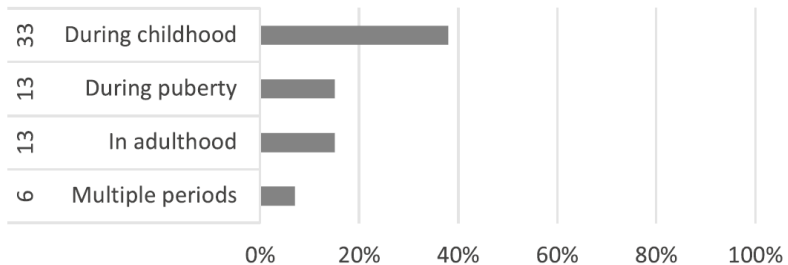


C. Behavioral/Psychiatric

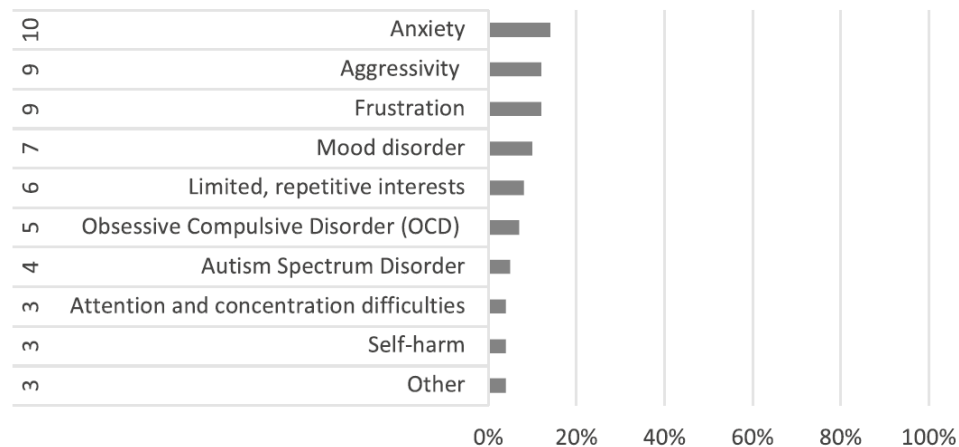


Disturbi comportamentali

A. Onset



C. Most important problem/ mostly influencing life



Esperienza della Fondazione IRCCS Ca' Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Epoca
prenatale



Epoca prenatale



Età
pediatrica



Età
adolescenziale

Età adulta



PASSAGGIO DI CONSEGNE



Pediatra



MEDICO INTERNISTA



Pediatra 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





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