




Síndrome de Rubinstein – Taybi: características fenotípicas, reporte de caso.

Rubinstein - Taybi syndrome: phenotypic characteristics and case report.

Josue Rivadeneira-Dueñas* , César Vaca- Salazar².

<https://orcid.org/0000-0002-3930-252X>

<https://orcid.org/0000-0001-9383-2196>

1. QSC Integral Health, Red complementaria de Salud, Quito, Ecuador.
2. Servicio de Pediatría, Hospital General Enrique Garcés, Ministerio de Salud Pública, Quito-Ecuador.

Resumen

Introducción: El síndrome de Rubinstein – Taybi es una patología de origen genético que afecta a 1 de cada 100.000 a 125.000 nacidos vivos, se caracteriza por presentar: retraso en el crecimiento, retraso en el desarrollo psicomotriz y anomalías morfológicas que incluyen: rasgos faciales peculiares (cejas arqueadas y gruesas, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, puente nasal convexo con punta de la nariz por debajo de las alas), pulgares y hallux anchos. Su origen epigenético en el 60% de los casos se debe a una alteración en el gen CREBBP (codificador de la proteína CPB), en el 10% a un cambio en el gen EP300 (codificador de la proteína p300) y en el 30% no se han logrado identificar su causa.

Caso clínico: Niño de 8 años de edad con retardo en el desarrollo psicomotriz, con dificultades para la adaptación escolar. Al examen físico con rasgos faciales: cejas superpobladas y arqueadas, hirsutismo en frente y región de labio superior, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, hipertelorismo con estrabismo convergente, puente nasal ancho, nariz achatada, la punta se extiende levemente por debajo de las alas nasales. Con hirsutismo en región cervical e interescapular. En las manos se identifica dedos pulgares anchos, en el resto de dedos se evidencian falanges distales ensanchadas, de igual forma en la región de los pies se identifican hallux anchos y falanges distales ensanchadas.

Evolución: El paciente sigue en observación por consulta externa, fue enviado a programas de terapia de lenguaje, lectura y psicomotriz. No ha desarrollado infecciones pulmonares hasta el cierre del seguimiento, 6 meses posteriores al diagnóstico.

Conclusión: En presente caso reporta las alteraciones fenotípicas características faciales y de extremidades de un niño con síndrome de Rubinstein-Taybi, las cuales ayudaron al diagnóstico clínico.

Palabras clave: Síndrome de Rubinstein-Taybi, Trastornos de los Cromosomas, Anomalías Craneofaciales, Pulgar.

Recibido: 29 Diciembre 2020
Aceptado: 21 Julio 2021
Publicado: 31 de agosto de 2021

Membrete bibliográfico:

Rivadeneira-Dueñas J, Vaca-Salazar C. Síndrome de Rubinstein – Taybi: características fenotípicas, reporte de caso. Revista Ecuatoriana de Pediatría 2021;22(2):Artículo 11:1-7 doi: 10.52011/0030

 Copyright Rivadeneira-Dueñas J, et al. Este artículo es distribuido bajo los términos de [Licencia de atribución Creative Commons CC BY-NC-SA 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/), el cual permite el uso y redistribución citando la fuente y al autor original sin fines comerciales.

DOI:
<https://doi.org/10.52011/0030>

* Autor para correspondencia.

Abstract

Introduction: Rubinstein-Taybi syndrome is a pathology of genetic origin that affects 1 out of every 100,000 to 125,000 live births, and it is characterized by growth retardation, delay in psychomotor development, and morphological abnormalities that include peculiar facial features (thick arched eyebrows, downward sloping palpebral fissures, convex nasal bridge with tip of nose below wings) and broad thumbs and halluxes. Its epigenetic origin in 60% of cases is due to an alteration in the CREBBP gene (coding for CPB protein), while in 10%, it is due to a change in the EP300 gene (coding for p300 protein), and in 30%, there is no identifiable cause.

Clinical case: An 8-year-old boy with a delay in psychomotor development had difficulties in adapting to school. On physical examination, facial features showed overpopulated and arched eyebrows, hirsutism in the forehead and upper lip region, downward sloping palpebral fissures, hypertelorism with convergent strabismus, wide nasal bridge, and flattened nose. The tip extends slightly below the nasal wings, with hirsutism in the cervical and interscapular region. In the hands, broad thumbs are identified. In the rest of the fingers, there are widened distal phalanges, and in the same way, in the region of the feet, a wide hallux and widened distal phalanges are identified.

Evolution: The patient continues to be observed by outpatient consultation. He was sent to speech, reading, and psychomotor therapy programs. He has not developed pulmonary infections until the close of follow-up at 6 months after diagnosis.

Conclusion: In this case report, we discuss the phenotypic alterations of the facial and limb characteristics of a child with Rubinstein-Taybi syndrome, which helped the clinical diagnosis.

Key words: Rubinstein-Taybi Syndrome, Chromosome Disorders; Craniofacial Abnormalities, Broad Thumb-Hallux Syndrome, Thumbs.

Introducción

El síndrome de Rubinstein-Taybi (RSTS) es una enfermedad genética extremadamente rara descrita clínicamente por primera vez en 1963 [1] e identificado su origen genético en 1991 [2]. La incidencia de este síndrome genético es de 1 en cada 100 a 125 mil nacidos vivos [3] y a pesar de mantener una herencia autosómica dominante, la mayoría de casos se deben a mutaciones de novo [4, 5]. El origen epigenético de este síndrome se lo atribuye a alteraciones en dos genes: el gen CREBBP, en un 50 al 60% de los casos y al gen E1Ap300 (EP300), en un 8 a 10%; en el 30% restante no se han logrado identificar el sitio de la anomalía [6].

El gen CREBBP se encuentra localizado en el cromosoma 16p13.3, es el encargado de codificar a la proteína CBP; por otro lado el gen EP300 se localiza en el cromosoma 22q13.3 y codifica a la proteína

p300(3); estas dos proteínas homologas en un 70% [7] se caracterizan por ser coactivadores transcripcionales que al tener actividad histona acetiltransferasa presentan la capacidad de modificar la estructura de la cromatina y regular la expresión génica por esta razón son conocidas como escritores epigenéticos [5]. En la actualidad se han logrado identificar 406 variantes en el gen CREBBP [8] y 134 variantes en el gen EP300 [9] causantes del síndrome de Rubinstein - Taybi.

Este síndrome genético se caracteriza clínicamente por presentar un retraso en el crecimiento, retraso en desarrollo psicomotriz, discapacidad intelectual (desde leve a moderada), rasgos faciales peculiares (incluyen línea del cabello frontal baja, cejas arqueadas y gruesas, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, puente nasal convexo con tabique por debajo de las alas de las nariz, paladar alto, orejas anormales y de implantación baja, sonrisa haciendo muecas),

pulgares y primeros dedos del pie anchos [6, 10]; pero a pesar de ser frecuentes no se ha logrado identificar correlaciones fenotípicas específicas para cada gen, e incluso pacientes con alteraciones en el gen EP300 presentan rasgos menos marcados en comparación con el gen CREBBP [11].

Tabla 1 Complicaciones del síndrome de Rubinstein – Taybi

Patología	Frecuencia
Oculares	
Estrabismo	60 – 71%
Errores de refracción.	41 – 56%
Obstrucción del conducto lagrimal.	38 – 47%
Coloboma de Iris, retina o nervio óptico.	9 – 11%
Catarata, ptosis palpebral, nistagmos, glaucoma y anomalías corneales.	SD
Audición	
Sordera neurosensorial/conductiva, infecciones del oído medio recurrentes.	SD
Odontológicos	
Cúspides en garras de los incisivos superiores.	73%
Apiñamiento de dientes, malaoclusión, caries múltiples, hipoplasia del esmalte, hipodoncia e hiperdoncia.	SD
Cardíaco (cardiopatías congénitas)	
Comunicación interauricular - interventricular, persistencia del conducto arterioso, coartación de la aorta, estenosis aórtica, estenosis pulmonar, dextrocardio, anillo vascular y trastornos de la conducción.	24 – 38%
Respiratorio	
Infecciones respiratorias superiores recurrentes	75%
Apnea obstructiva del sueño, asma por aspiración y complicaciones anestésicas.	SD
Gastrointestinal	
Estreñimiento.	40 – 74%
Reflujo gastroesofágico.	68%
Megacolon (enfermedad de Hirschprung)	SD
Genitorinario	
Criptorquidia	78 – 100%
Hidronefrosis y malformaciones renales.	52%
Hipospadias, Reflujo vesical, nefrolitiasis e ITU.	SD
Neurológico	
Microcefalia	35 – 94%
Anomalías inespecíficas en el EEG.	57 – 66%
Convulsiones	25%
Estenosis de unión craneovertebral, alteraciones neurorradiológicas (disgenesia del cuerpo callosos, malformaciones de Chiari tipo I, malformaciones de Dandy Walker)	SD
Ortopédico	
Anomalías vertebrales (inestabilidad de C1 –C2), laxitud ligamentosa, prolongación de la cabeza del fémur.	SD
Piel	
Pilomatrixomas, uñas encarnadas, paroniquia, tendencia a formar queloides e hirsutismo.	24%

EEG: Electroencefalograma. SD: Se desconoce.

Las complicaciones descritas en los diferentes estudios descriptivos van desde problemas odontológicos hasta problemas congénitos cardiacos, pasando por alteraciones oculares, en la audición, en el sistema genitourinario, a nivel neurológico y en la piel (Vea la Tabla 1) [6, 11].

A continuación presentamos las características fenotípicas de un paciente diagnosticado clínicamente de síndrome de Rubinstein – Taybi, con el objetivo de realizar una revisión de las características más importantes en la literatura.



Fig. 1 Anomalías faciales: Cejas arqueadas y gruesas, fisuras lateral inclinadas hacia abajo e hipertelorismo.



Fig. 2 Hirsutismo en región frontal y labio superior; puente nasal ancho y punta de la nariz sobresale debajo de las alas nasales.

Reporte del caso

Paciente masculino de 8 años edad, producto de la tercera gesta de padres no consanguíneos; durante la anamnesis se evidencia retardo en el desarrollo psicomotriz justificado mediante el retraso para la lectura (a los 5 años), escritura (7 años con dificultad hasta la actualidad), habla (1 año 6 meses pronuncia bisílabos) y control de los esfínteres (uso de pañal hasta los 3 años) con dificultades para la adaptación escolar que se expresa con un bajo rendimiento académico.

Peso y talla normales para la edad. Al examen físico se evidencian rasgos faciales distintivos caracterizados por cejas superpobladas y arqueadas, hirsutismo en frente y región de labio superior, fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo, hipertelorismo con estrabismo convergente (Figura 1 y 2), puente nasal ancho y nariz achatada, de igual forma la punta de la nariz se extiende levemente por debajo de las alas nasales (Figura 2 y 3). Se evidencia hirsutismo en región cervical e interescapular (Figura 4).

A nivel músculo esquelético en la región de las manos se identifica dedos pulgares anchos, en el resto de dedos se evidencian falanges distales ensanchadas (Figura 5), de igual forma en la región de los pies se identifican hallux anchos y falanges distales ensanchadas (Figura 6).

Taller diagnóstico

El paciente fue atendido en consulta externa pediátrica del Hospital Enrique Garcés, luego de varias visitas fue diagnosticado clínicamente de Síndrome de Rubinstein-Taybi aplicando los criterios clínicos (tabla 1). Se buscó intencionadamente por los signos clínicos complementarios oculares, auditivos, odontológicos, cardíacos, respiratorios, gastrointestinales, genitourinarios, neurológicos, ortopédicos y dermatológicos los cuales fueron negativos. No se realizaron pruebas genéticas en el presente caso.

Evolución

El paciente sigue en observación por consulta externa, fue enviado a programas de terapia de lenguaje, lectura y psicomotriz. No ha desarrollado infecciones pulmonares hasta el cierre del seguimiento, 6 meses posteriores al diagnóstico.



Fig. 3 Nariz achatada.



Fig. 4 Hirsutismo en región cervical e interescapular.

Discusión

El síndrome de Rubinstein – Taybi es una enfermedad genética poco frecuente, debido a esto no existen datos epidemiológicos descritos en el Ecuador [1], esta es causada por una alteración en el gen CREBBP o en el gen EP300, pero a pesar de los avances tecnológicos en un 30% de los casos no se logra identificar la alteración [3]. Por esta razón los diferentes investigadores han buscado correlacionar las manifestaciones clínicas con el genotipo de cada paciente, logrando

identificar rasgos clínicos frecuentes; en la revisión de la literatura realizada por Milani y col. [10] reportan que los rasgos faciales (cejas arqueadas y gruesas, inclinación hacia abajo de las fisuras palpebrales, nariz picuda que sobresale por debajo de las alas de nariz y sonrisa atípica), la discapacidad intelectual, el retraso en el habla, los pulgares y hallux anchos, presentan una incidencia que varía entre el 90 y 100% sin reportar el origen genético de cada una, por otro lado Korzus y col. [3] realizaron una revisión bibliográfica con el objetivo de comparar las manifestaciones fenotípicas en base a su origen epigenético, identificando que los participantes con CREBBP positivos (n= 300) [11-13] presentan una mayor incidencia de discapacidad intelectual grave y manifestaciones anatómicas como los pulgares anchos y hallux amplios en comparación con los participantes positivos para EP300 (n=52) [7] que se caracterizaron por presentar discapacidad intelectual leve y menor incidencia de manifestaciones clínicas; los resultados para CREBBP son corroborados por Pérez – Grijalba [5] quien añadiendo a estas expresiones clínicas (alta incidencia de discapacidad intelectual, pulgares y hallux anchos, cejas arqueadas y gruesas) identifico una alta prevalencia de retraso en el lenguaje. Por otro lado López [14] y Hamilton [15] en sus respectivos estudios descriptivos con participantes positivos para EP300 informar una menor incidencia de manifestaciones fenotípicas incluyendo retraso en el lenguaje, en el desarrollo psicomotriz y rasgos anatómicos clínicos; en este caso se identifican los signos más frecuentes según la literatura referida identificando pulgares y hallux anchos, retraso en el lenguaje, cejas arqueadas y pobladas (Tabla 2). Una de las dificultades en la comparación de estos estudios son los criterios de inclusión al no existir criterios claro y específicos para el diagnóstico clínico del síndrome de Rubinstein – Taybi se dificultad mantener la regularidad en estos, por otro lado los pocos pacientes positivos para EP300 no permiten identificar características fenotípicas específicas.

Se necesitan estudios descriptivos con un mayor número de pacientes, así como revisiones sistemáticas para identificar características específicas y generalizar el diagnóstico clínico de estos pacientes, a pesar de estos los pacientes con síndrome de Rubinstein – Taybi positivos para CREBBP presentar una mayor in-



Fig. 5 Dedos pulgares anchos y falanges distales ensanchadas (del segundo al cuarto dedo).



Fig. 6 Hallux ancho y falanges distales ensanchadas (del segundo al quinto dedo) en supino.

cidencia de discapacidad intelectual, retraso en el habla y en el crecimiento, con anomalías morfológicas más marcadas que los pacientes positivos para EP300.

Conclusiones

En presente caso reporta las alteraciones fenotípicas características faciales y de extremidades de un niño

con síndrome de Rubinstein-Taybi, las cuales ayudaron al diagnóstico clínico.

Tabla 2 Incidencia de las características fenotípicas en base a la alteración epigenética

Características	Korzus y col. [3]	Pérez-Grijalba y col. [5]	Fergelot y col. [7]	López y col. [14]	Hamilton y col. [15]	Caso
Gen alterado	CREBBP	CREBBP	EP300	EP300	EP300	SD
Número de participantes	308	39	52	84	9	---
Retraso en el crecimiento	75%	65.7%	66%	SD	SD	No
Discapacidad intelectual	99%	84.2%	94%	62.5%	100%	SD
- Grave	36%	SD	7%	12.5%	0%	
- Moderada	48%	SD	31%	50%	44%	
- Leve	14%	SD	62%	37.5%	56%	
Pulgares anchos	96%	100%	69%	87.5%	89%	Si
Hallux amplios	95%	100%	81%	50%	89%	Si
Sonrisa haciendo muecas	94%	SD	47%	50%	SD	No
Pestañas largas	89%	86.1%	90%	75%	SD	Si
Punta de la nariz debajo de las alas nasales	88%	85.7%	92%	100%	78%	Si
Cejas arqueadas y gruesas	85%	91.4%	65%	50%	56%	Si
Puente nasal convexo	81%	82.9%	44%	88%	SD	Si
Fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo	79%	86.8%	56%	83%	11%	Si
Hirsutismo	76%	78.1%	76%	38%	SD	Si
Pulgares angulados	49%	88.6%	2%	25%	SD	No
Retraso en el lenguaje	SD	93.8%	SD	28.5%	100%	Si
Retraso psicomotor	SD	88.6%	SD	28.5%	89%	Si

SD.- Se desconoce.

Abreviaturas

RSTS: Síndrome de Rubinstein-Taybi.

Agradecimientos

Se reconoce y agradece a los tutores y al paciente por permitir la presentación de este caso.

Contribuciones de los autores

Todos los autores contribuyeron por igual a este artículo científico. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del manuscrito.

Información de los autores

1 Josue Rivadeneira-Dueñas, Médico Cirujano por la Universidad Tecnológica Equinoccial (2019), Médico tratante en QSC Integral Health, Red complementaria de Salud, Quito, Ecuador.

2 César Vaca-Salazar, Doctor en Medicina y Cirugía por la Universidad Central del Ecuador (2005), Diploma Superior en Desarrollo Local y Salud por la Universidad Técnica Particular de Loja (2006), Especialista en Pediatría por la Universidad Central del Ecuador (2012), Médico tratante del Servicio de Pediatría, Hospital General Enrique Garcés, Ministerio de Salud Pública, Quito-Ecuador.

Financiamiento

Los autores financiaron los gastos incurridos en la producción de este caso clínico.

Disponibilidad de datos y materiales

Los conjuntos de datos generados y / o analizados durante el estudio actual no están disponibles públicamente debido a la confidencialidad de los participantes, pero están disponibles a través del autor de correspondencia bajo una solicitud académica razonable.

Declaraciones éticas

Protección de personas

Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Singapur.

Confidencialidad de los datos

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes sin identificación.

Consentimiento de publicación

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito del tutor legal del paciente para la publicación de este informe de caso y las imágenes que lo acompañan. Una copia del consentimiento por escrito está disponible para su revisión por parte del Editor en Jefe de esta revista.

Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias

1. Rubinstein JH, Taybi H. Broad Thumbs and Toes and Facial Abnormalities: A Possible Mental Retardation Syndrome. *Am J Dis Child* 1963;105(6):588–608. **PMID:** [13983033](#).
2. Petrif F, Giles RH, Dauwerse HG, Saris JJ, Hennekam RCM, Masuno M, et al. Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP. *Nature* 1995;376(6538):348–51. **PMID:** [7630403](#)
3. Korzus E. Rubinstein-Taybi Syndrome and Epigenetic Alterations. *Adv Exp Med Biol*. 2017;978:39-62. **doi:** [10.1007/978-3-319-53889-1_3](#). **PMID:** [28523540](#); **PMCID:** [PMC6863608](#).
4. Roelfsema JH, Peters DJ. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical and molecular overview. *Expert Rev Mol Med*. 2007 Aug 20;9(23):1-16. **doi:** [10.1017/S1462399407000415](#). **PMID:** [17942008](#).
5. Pérez-Grijalba V, García-Oguiza A, López M, Armstrong J, García-Miñaur S, Mesa-Latorre JM, et al. New insights into genetic variant spectrum and genotype-phenotype correlations of Rubinstein-Taybi syndrome in 39 CREBBP-positive patients. *Mol Genet Genomic Med*. 2019 Nov;7(11):e972. **doi:** [10.1002/mgg3.972](#). Epub 2019 Sep 30. **PMID:** [31566936](#); **PMCID:** [PMC6825870](#).
6. Stevens CA. Rubinstein-Taybi Syndrome. 2002 Aug 30 [updated 2019 Aug 22]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. **PMID:** [20301699](#).
7. Fergelot P, Van Belzen M, Van Gils J, Afenjar A, Armour CM, Arveiler B, et al. Phenotype and genotype in 52 patients with Rubinstein-Taybi syndrome caused by EP300 mutations. *Am J Med Genet A*. 2016 Dec;170(12):3069-3082. **doi:** [10.1002/ajmg.a.37940](#). Epub 2016 Sep 20. **PMID:** [27648933](#).
8. Peters D. The CREBBP gen homepage. In *Global Variome shared LOVD* [Internet]. [cited 2020 Sep 16]. **SU:** [CREBBP](#)
9. Global variome. The EP300 gen homepage. In *Global Variome shared LOVD* [Internet]. [cited 2020 Sep 16]. **SU:** [EP300](#)
10. Milani D, Manzoni FM, Pezzani L, Ajmone P, Gervasin C, Menni F, et al. 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](#). **PMID:** [25599811](#); **PMCID:** [PMC4308897](#).
11. Spina S, Milani D, Rusconi D, Negri G, Colapietro P, Elcioglu N, et al. Insights into genotype-phenotype correlations from CREBBP point mutation screening in a cohort of 46 Rubinstein-Taybi syndrome patients. *Clin Genet*. 2015 Nov;88(5):431-40. **doi:** [10.1111/cge.12537](#). Epub 2014 Dec 9. **PMID:** [25388907](#).
12. Rusconi D, Negri G, Colapietro P, Picinelli C, Milani D, Spina S, et al. Characterization of 14 novel deletions underlying Rubinstein-Taybi syndrome: an update of the CREBBP deletion repertoire. *Hum Genet*. 2015 Jun;134(6):613-26. **doi:** [10.1007/s00439-015-1542-9](#). Epub 2015 Mar 25. **PMID:** [25805166](#).
13. Wincent J, Luthman A, van Belzen M, van der Lans C, Albert J, Nordgren A, Anderlid BM. CREBBP and EP300 mutational spectrum and clinical presentations in a cohort of Swedish patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *Mol Genet Genomic Med*. 2015 Sep 22;4(1):39-45. **doi:** [10.1002/mgg3.177](#). Erratum in: *Mol Genet Genomic Med*. 2016 May;4(3):367. **PMID:** [26788536](#); **PMCID:** [PMC4707034](#).
14. López M, García-Oguiza A, Armstrong J, García-Cobaleda I, García-Miñaur S, Santos-Simarro F, Seidel V, Domínguez-Garrido E. Rubinstein-Taybi 2 associated to novel EP300 mutations: deepening the clinical and genetic spectrum. *BMC Med Genet*. 2018 Mar 5;19(1):36. **doi:** [10.1186/s12881-018-0548-2](#). **PMID:** [29506490](#); **PMCID:** [PMC5839060](#).
15. Hamilton MJ, Newbury-Ecob R, Holder-Espinasse M, Yau S, Lillis S, Hurst JA, et al.; DDD Study. Rubinstein-Taybi syndrome type 2 report of nine new cases that extend the phenotypic and genotypic spectrum. *Clin Dysmorphol*. 2016 Oct;25(4):135-45. **doi:** [10.1097/MCD.000000000000143](#). **PMID:** [27465822](#)

DOI: Digital Object Identifier

PMID: PubMed Identifier

SU: Short URL

Nota del Editor

La Revista Ecuatoriana de Pediatría permanece neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales en mapas publicados y afiliaciones institucionales.