

Trabajo Fin de Grado

Síndrome de Rubinstein-Taybi

Rubinstein-Taybi Syndrome

Autora

Myriam Viedma Martínez

Director

Prof. Feliciano Ramos Fuentes

Facultad de Medicina

Departamento de Pediatría, Radiología y Medicina Física

Universidad de Zaragoza

Curso 2018-2019

ÍNDICE

1. <u>RESUMEN/ABSTRACT</u>	3
2. <u>INTRODUCCIÓN</u>	4
2.1. Introducción	4
2.2. Características clínicas	5
❖ Crecimiento.....	5
❖ Características faciales.....	6
❖ Malformaciones músculo-esqueléticas.....	7
❖ Desarrollo psicomotor, intelectual y patología psiquiátrica.....	9
❖ Anomalías viscerales y otras complicaciones médicas.....	10
2.3. Diagnóstico	12
2.4. Alteraciones genéticas	13
❖ Tipos de alteraciones genéticas.....	13
❖ Procedimiento diagnóstico genético.....	15
❖ Consejo genético.....	15
2.5. Fisiopatología	16
❖ Función de las proteínas coactivadoras <i>CBP</i> y <i>p300</i>	16
❖ Mecanismos patogénicos.....	18
2.6. Correlación genotipo – fenotipo	19
❖ <i>EP300</i>	19
❖ <i>CREBBP</i>	19
❖ Comparación <i>CREBBP</i> y <i>EP300</i>	21
2.7. Diagnósticos diferenciales	22
❖ Síndrome Genitopatelar.....	22
❖ Síndrome Floating-Harbor.....	22
❖ Síndrome Cornelia de Lange.....	23
❖ Síndromes craniosinostóticos relacionados con <i>FGFR</i>	24
❖ Síndrome de Saethre-Chatzen.....	25
❖ Síndrome de cefalopolisindactilia de Greig.....	26
❖ Otros diagnósticos diferenciales.....	27
2.8. Seguimiento	28
2.9. Tratamiento	30
3. <u>CASO CLÍNICO</u>	32
4. <u>DISCUSIÓN</u>	35
5. <u>COMENTARIOS FINALES</u>	36
6. <u>BIBLIOGRAFÍA</u>	37
7. <u>ANEXOS</u>	40

RESUMEN

El Síndrome de Rubinstein Taybi (SRT) es una enfermedad rara plurimalformativa congénita autosómica dominante que se da en uno de cada 100.000 a 125.000 recién nacidos. Se caracteriza por alteraciones morfológicas faciales típicas, pulgares y primer dedo de los pies anchos y angulados, talla baja y discapacidad intelectual moderada-severa. El diagnóstico clínico puede llegar a ser complicado dada a la presentación clínica heterogénea que se puede observar en la enfermedad. Entre un 55% a 78% de los casos es posible el diagnóstico genético de la enfermedad, habiéndose descrito mutaciones tanto en el gen *CREBBP* y *EP300*. Estos codifican las proteínas *CBP* y *p300*, cuya función es similar: regulan la expresión génica tanto en el desarrollo embrionario como el postnatal. No se ha establecido una correlación genotipo-fenotipo clara, pero sí que se ha observado un fenotipo más leve en aquellos pacientes que presentan la variante patogénica *EP300*. Se han desarrollado guías estandarizadas en el seguimiento infantil de la enfermedad, pero se carecen durante la etapa adulta. El tratamiento del SRT es hasta la fecha sintomático de las complicaciones que pueda presentar cada paciente.

Palabras clave: Síndrome de Rubinstein-Taybi, gen *CREBBP*, gen *EP300*, pulgares anchos, primer dedo del pie grande, discapacidad intelectual, retraso en el crecimiento postnatal, síndrome plurimalformativo.

ABSTRACT

Rubinstein Taybi syndrom (RTS) a is rare, plurimalformative, autosomal dominant genetic disease, which takes place in about one case per 100,000 – 125,000 newborns. RTS is characterized by typical facial features, broad thumbs and halluces, postnatal growth delay and mild to severe intellectual disability. Clinical diagnosis can be sometimes complicated because of the heteregeneous clinical presentation that can be observed in RTS individuals. It is likely to get a genetic diagnosis in about 55% to 78% of affected individuals, in which *CREBBP* and *EP300* genes mutations have been associated. These genes encode *CBP* and *p300* proteins which have similiar functions: gene expression regulation during embryonic and postnatal development. No clear genotype-phenotype correlation has been established already, though a milder phenotype has been evidenced in those individuals carrying *EP300* mutation. Standardized guidelines for pediatric patients approach have been developed, these are not available for adult patients yet. Nowadays RTS therapy is only symptomatic by approaching the complications which can display RTS patients.

Key words: Rubinstein-Taybi Syndrome, *CREBBP* gen, *EP300* gen, broad thumbs, toe large, intellecutral disability, postnatal growth delay, plurimalformative syndrome.

1. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Rubinstein Taybi (SRT) se observó por primera vez aproximadamente hace 70 años por unos cirujanos ortopédicos, pero no fue hasta 1963 cuando el pediatra Dr. Rubinstein y el radiólogo Dr. Taybi describieron el SRT por primera vez, otorgándole sus nombres.

Se trata de una enfermedad rara dentro de las más de 8.000 enfermedades raras descritas hasta la fecha, cuyo OMIM es #180849, #613684. El SRT afecta igual a mujeres y a hombres. La incidencia del SRT se calcula aproximadamente de un caso cada 100.000 – 125.000 recién nacidos. Se han informado más de 1.000 casos clínicos de SRT en la literatura donde se han descrito una amplia variedad de múltiples anomalías congénitas relacionadas con esta enfermedad.

La presencia de ciertos signos y síntomas de diferentes entidades son las que hacen sospechar el SRT, en donde se incluye la **discapacidad intelectual** (de dos a cuatro veces más frecuente en los pacientes SRT que en la población general⁽¹⁾), **retraso en el crecimiento postnatal**, **dismorfismos faciales** y **anomalías esqueléticas** (entre las que encontramos los **pulgares anchos** y los **primeros dedos del pie aumentados de tamaño**). Sin embargo, los pacientes pueden llegar a presentar otros síntomas y signos adicionales que complican y hacen más heterogéneo el cuadro clínico del SRT, dificultando así el diagnóstico clínico inicial del mismo y siendo necesario realizar un amplio diagnóstico diferencial con otras entidades.

El SRT es una enfermedad **autosómica dominante**, siendo la gran mayoría de los casos esporádicos resultado de mutaciones de novo. El primer gen implicado que se encontró en este síndrome fue el gen *CREBBP*, acompañándose años después el descubrimiento del gen *EP300*, también implicado en la etiología de la enfermedad. Ambos genes codifican proteínas cuya función es importante en la regulación de la transcripción génica, de manera que su alteración provoca severas consecuencias en la expresión de multitud de genes. Se tratan de las proteínas *CBP* y *p300* respectivamente.

Varios estudios se han esforzado en hallar una correlación fenotipo-genotipo entre ambos genes, cuyos resultados parecen demostrar una correlación entre fenotipos más leves y mutaciones en el gen *EP300*, hallándose fenotipos más severos en los pacientes con la variante patogénica en el gen *CREBBP*.

El tratamiento del SRT sigue siendo por ahora sintomático, tratándose los síntomas y signos que más comprometen al paciente. Sin embargo, se están realizando estudios con tratamientos epigenéticos que pudiesen paliar la disfunción de la proteína alterada. La terapia genética de la enfermedad podría ser una terapia curativa en el futuro.

2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

El SRT es un síndrome polimalformativo, en el cual se han detectado un importante número de malformaciones y complicaciones clínicas asociadas a la enfermedad. Sus principales características se encuentran sobretodo resumidas en cuatro principales grupos: alteraciones faciales, malformaciones esqueléticas, retraso en el crecimiento y retraso en el desarrollo psicomotor.

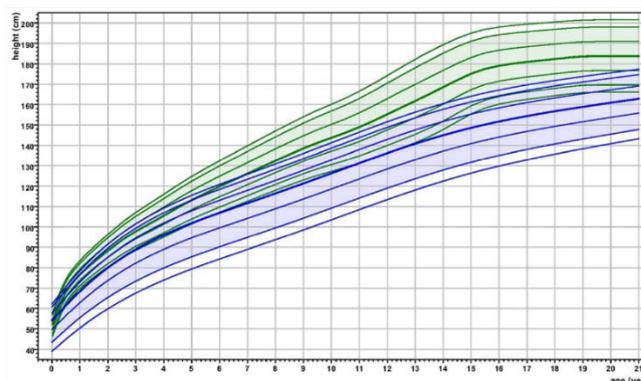
❖ Crecimiento:

Hasta la fecha, el SRT se caracterizaba por un **crecimiento prenatal normal**, con parámetros de crecimiento normales al nacimiento (longitud, peso y perímetro craneal), junto con un **rápida caída** de los mismos en los primeros meses de vida ⁽²⁾. Sin embargo, un estudio con 46 pacientes con SRT de cohorte ha presenciado un retraso en el crecimiento intrauterino de los mismos aproximadamente del 38% ⁽⁴⁾.

El **retraso en el crecimiento** durante la infancia es un dato frecuente en los pacientes con SRT, encontrándose sus gráficas típicamente por debajo del límite bajo de la normalidad (normalmente por debajo del percentil 5 ⁽³⁾). Esto es en parte debido a las infecciones recurrentes que suelen padecer, junto con problemas de alimentación que poseen en el primer periodo de vida, exacerbados habitualmente por un reflujo gastroesofágico severo secundario a la hipotonía generalizada que presentan estos pacientes. Este retraso no sólo afecta al peso y talla, sino también al perímetro craneal, encontrando habitualmente **microcefalia** asociada en estos niños ⁽¹⁾.

Su estatura baja es exacerbada durante la adolescencia, donde se le suma la falta del estirón puberal de estos pacientes, dando como resultado una **talla final baja** (de media los hombres alcanzan 162 cm y las mujeres 151 cm)⁽⁵⁾. No obstante, el desarrollo sexual puberal de estos pacientes suele ser normal⁽³⁾. Por el contrario, el bajo peso caracterizado durante la infancia puede convertirse en **sobrepeso** o incluso **obesidad** al final de la infancia en los hombres y durante la adolescencia en las mujeres⁽³⁾.

Beets L, Rodriguez-Fonseca C y Hennekam RC desarrollaron en el 2014 unas gráficas específicas y apropiadas para el seguimiento del crecimiento y desarrollo de los niños con SRT ⁽⁵⁾ (Ver Anexo 1).



Gráfica 1 obtenida referencia nº 5. Ver Anexo 1.

❖ Características faciales:

Las características faciales que presentan los pacientes son SRT son un pilar básico en su diagnóstico clínico, dando lugar a unas facies muy llamativas desde el nacimiento que se van acentuando con la edad. Éstas siempre están presentes⁽¹⁾, si bien pueden variar entre los pacientes⁽²⁾. Entre sus rasgos principales encontramos típicamente:

- Línea de pelo anterior baja y frente prominente, asociándose de vez en cuando con un angioma plano *mancha color salmón* en la frente.
- **Fisuras palpebrales inclinadas hacia abajo**, cejas gruesas y arqueadas, pestañas largas, ptosis, epicanto y telecanto.
- Una nariz prominente y saliente con un puente nasal convexo y ancho, una columela colgante y unas narinas anormalmente grandes (Ver Anexo 2).
- Las orejas suelen tener una implantación baja y pueden ser algo displásicas. Se pueden encontrar fositas bilaterales en el hélix⁽⁹⁾.
- Paladar arqueado y ojival acompañado de malaoclusión y malposición dental, dientes supranumerarios apilados, hipoplasia del esmalte con desarrollo de múltiples caries a lo largo de su vida. Son típicos los incisivos superiores de la segunda dentición en forma de **cúspide en garra** (formados por una estructura accesoria en forma de cúspide que se encuentra en la pared dentaria vestibular o palatina de la cara lingual de los incisivos maxilares centrales y laterales de la dentición adulta⁽³⁾) (Figura 2). También pueden poseer alteraciones como úvula y lengua bífida, macroglosia y anquilosis lingual por frenillo corto.
- Micrognatia y labio superior fino. Poseen una **sonrisa característica "en mueca"**, de manera que cierran los ojos casi al completo cuando sonríen (Figura 1).



Figura 1 Niño con SRT. Imagen obtenida del artículo de referencia 3. Las facies típicas de SRT incluye cejas arqueadas, fisuras palpebrales inclinadas, nariz ancha, dentición anormal y típica sonrisa "en mueca" con los ojos casi completamente cerrados.



Figura 2: obtenida de referencia nº10. Obsérvese los dientes en forma de cúspide en garra de los incisivos maxilares centrales y laterales.

❖ Malformaciones musculoesqueléticas:

Las principales y más características malformaciones esqueléticas que definen a los pacientes con SRT se encuentran en los pulgares y dedos gordos de los pies, caracterizándose por su descripción de dedos **anchos y cortos**. Es por ello que este síndrome también es conocido como el “*Síndrome de los pulgares anchos*”. Además, un tercio de los pacientes también presentan el pulgar abducto y desviado radialmente⁽¹⁾. Esto es debido a secundariamente a una “*epífisis en corchetes*” o “*falange delta*”⁽²⁾ (la epífisis deja de crecer de un lado y crece sólo por el contrario, de manera que durante el crecimiento la falange adquiere una forma trapezoidal o trapezoidal, provocando la desviación del dedo) (*Figura 3*). Esta desviación impide la correcta función de oposición del pulgar, si bien los resultados obtenidos tras la cirugía suelen ser muy buenos⁽²⁾. La **clinodactilia** del quinto dedo de la mano es también un hallazgo frecuente.

Las falanges distales del resto de los dedos también pueden encontrarse anchas, característica que no se había tenido en cuenta durante mucho tiempo y que por lo tanto se infraestimó su presencia⁽¹⁾, considerándose actualmente como un signo frecuente en los pacientes SRT. Este ensanchamiento distal de las falanges también es conocido con el nombre de “*dedo en espátula*” o “*dedo chato*” (*Figura 4*). En algunos casos la anchura de las uñas también pueden estar alteradas y son más propensas a encarnarse⁽²⁾. Las falanges proximales pueden encontrarse también con una conformación anómala cuando se ven en la radiografía⁽³⁾.

A veces se puede observar **sindactilia**, encontrándose normalmente entre el tercer y cuarto dedo. La polidactilia es poco frecuente, siendo ésta preaxial (el hallazgo de la polidactilia con dedo pulgar bífido es un hallazgo raro en estos pacientes⁽⁶⁾). Por último, se describe la persistencia de las almohadillas fetales prominentes de los dedos junto con una duplicación parcial de la primera línea de la mano, siendo éstas profundas y con piel redundante a su alrededor (*Anexo 2*).



Figura 3: obtenida de referencia nº 2. Sindactilia del complejo distal de las falanges tercera y cuarta. "Epífisis en corchete" de la falange proximal del pulgar, dando lugar a la "falange delta"



Figura 4: obtenida de referencia nº2. Típica mano de SRT con falange distal "en espátula" y angulación radial del pulgar. Sindactilia entre tercera y cuarta falange. Nótese las líneas de la mano profundas con duplicación de la primera línea.

Otras anomalías musculoesqueléticas incluyen ⁽⁷⁾:

- Retraso de la edad ósea e incremento en el número de fracturas.
- Problemas ortopédicos como escoliosis, cifosis y lordosis.
- Hallux valgus y **primer dedo del pie ancho**. Pliegue entre el primer y segundo dedo plantar y pie plano⁽⁹⁾.
- Anomalías en las articulaciones: laxitud de los ligamentos que predisponen a dislocación de la rótula y de la cadera; necrosis avascular de la cabeza del fémur y anomalías similares a la enfermedad de Perthes⁽⁶⁾ y ocasionalmente epifisiolisis de la cabeza femoral. La laxitud de las articulaciones junto con la hipotonía ocasionan frecuentemente un paso torpe y rígido.
- Alto riesgo de **anomalías cervicales**: inestabilidad C1-C2, hipoplasia de la odontoides, fusión de vertebras y espondilolistesis, os odontoideum, las cuales pueden ocasionar una estenosis en la articulación cráneo-cervical y ser causa de compresión medular⁽⁷⁾. (Ver Anexo 3).
- Anomalías en las costillas, en el esternón y en la pelvis también se han descrito.

❖ **Desarrollo psicomotor, discapacidad intelectual y patología psiquiátrica:**

Así como el retraso en el crecimiento lo encontramos en un 21% de los pacientes, el retraso en el neurodesarrollo y la discapacidad intelectual la encontramos casi en el 100% de los pacientes, siendo esto último el aspecto más incapacitante de la enfermedad.⁽¹⁾

El **retraso en el desarrollo psicomotor** de los niños con SRT es una constante. Un estudio calculó aproximadamente la edad media de los hitos del desarrollo en estos pacientes:

HITO DEL DESARROLLO	EDAD
Primeros pasos	30 meses
Primeras palabras	25 meses
Control de esfínteres y capacidad de realizar necesidades en el baño	62 meses

Tabla 1. Tabla que representa los hitos en el desarrollo de los pacientes con SRT⁽¹⁾.

El retraso en el habla ocurre en aproximadamente un 90% de los niños con SRT, e incluso unos cuantos no lo llegan a conseguir hasta pasados unos cuantos años⁽³⁾. Sólo se han llegado a describir hasta la fecha dos pacientes con SRT que tuvieron un desarrollo psicomotor normal-bajo, ambos poseían el mismo tipo de variante patogénica⁽⁴⁾.

La **discapacidad intelectual** varía de media a profunda. Utilizando como parámetro de medida el test IQ (*Intelligence quotient*), cuyo rango varía de 25 a 79, encontramos en estos pacientes un resultado medio de entre 35 y 50 (un estudio demostró una media de 51⁽¹¹⁾, mientras que otro estudio la demostró de 31). El resultado de la parte “práctica” del IQ frecuentemente suele ser superior al resultado de la parte “verbal” del test IQ⁽³⁾. Además, Stevens et al⁽¹²⁾ constató con familias con pacientes SRT que existía una disminución de sus habilidades a lo largo del tiempo en su edad adulta, incluyendo menor interacción social, habla más limitada y un empeoramiento en la movilidad y el aguante.

Durante la infancia, los niños con SRT son amigables y sociales, manteniendo buenas habilidades en la comunicación. Los tres principales trastornos del comportamiento que se encuentran en estos niños son la **hiperactividad y falta de atención**, los estereotipos motores y la pobre coordinación motora. Poseen, a su vez, intolerancia al ruido y a la multitud de gente, así como otros rasgos de comportamiento **autista**.

No es raro que conforme los pacientes entran en la etapa adulta sufran un empeoramiento de sus problemas psiquiátricos y del comportamiento, empeorando los que poseían de base o incluso apareciendo algunos nuevos. Entre estos trastornos encontramos: **cambios en el humor**, trastorno obsesivo compulsivo y comportamiento agresivo, llegando incluso a autolesionarse.

Los electroencefalogramas de estos pacientes presentan frecuentemente anomalías inespecíficas y un cuarto de los pacientes sufren alguna vez **convulsiones**.

❖ Anomalías viscerales y otras complicaciones médicas:

Debido a su condición de síndrome plurimalformativo, es posible encontrar malformaciones casi en cualquier órgano, afectando principalmente al sistema ocular, cardiaco, renal y genitourinario:

- **Malformaciones oculares⁽⁹⁾:** describiéndose estrabismo, errores en la refracción, obstrucción del conducto nasolagrimal, glaucoma, coloboma, catarata (avascular en la periferia), defectos corneales, disfunción de la retina, nistagmus y ptosis. (*Anexo 4*)
- **Malformaciones renales y genitourinarias:** incluyendo pieloectasia, uréter doble y riñón en herradura. Básicamente el 100% de los varones presentan **criptorquidia**. También se han notificado casos de útero septo en mujeres⁽⁶⁵⁾.
- **Malformaciones cardiacas:** un **tercio** de los pacientes están afectados de alguna cardiopatía congénita, en las que se incluyen comunicación interauricular, comunicación interventricular, ductus arterioso persistente, coartación de aorta, estenosis pulmonar, válvula aórtica bicúspide, truncus arterioso, estenosis aórtica, dextrocardia, anillos vasculares, hipoplasia de la cavidad izquierda y anomalías de la conducción cardiaca.
- **Malformaciones vasculares:** a veces se ha observado disección espontánea de las arterias supraórticas y aneurisma de la arteria cerebral anterior, describiéndose casos de infarto cerebral secundario a la disección aneurismática.
- **Malformaciones neurológicas:** además de la posible compresión medular cervical debido a las alteraciones esqueléticas, podemos encontrar: disgenesia del cuerpo calloso, malformación Chiari tipo I con o sin siringomielia, malformación de Dandy-Walker e hidrocefalia. Por último, se han descrito algunos casos de disrafismo espinal oculto⁽⁶⁷⁾.
- **Alteraciones endocrinas:** pueden padecer hipotiroidismo, hipoplasia tiroidea, déficit hormona de crecimiento e hipoplasia de la glándula pituitaria.
- **Problemas gastrointestinales:** importante **reflujo gastroesofágico precoz, estreñimiento**, megacolon y enfermedad de Hirschsprung.
- **Enfermedades cutáneas:** soy muy característicos los **pilomatricomas⁽⁶⁶⁾**, únicos y múltiples, **queloides** que pueden llegar a aparecer ante mínimos traumatismos⁽³⁾, uñas atróficas o hipoplásicas en los dedos de los pies (*Anexo 2*), paroniquia e hirsutismo.
- **Tumores:** existe un incremento del riesgo en estos pacientes de padecer tumores tanto benignos como malignos. La gran mayoría afecta a tumores del sistema nervioso central y de la cresta neural. Dentro de los tumores benignos se describe una incidencia mayor de meningioma, odontoma, coristomas, quiste dermoide y pilomatricoma. Los tumores malignos que más frecuentemente se encuentran en estos pacientes son: oligodendoglioma, meduloblastoma,

neuroblastoma, feocromocitoma, rabdiomiosarcoma, leiomiosarcoma, seminoma, carcinoma embrionario, leucemia y linfoma⁽⁶⁸⁾. Estudios recientes han observado carcinomas sincrónicos de ovario y de endometrio⁽⁸⁾.

- **Otras complicaciones médicas:** estos pacientes se caracterizan por **infecciones respiratorias recurrentes** durante la infancia (durante la etapa adulta suele persistir el problema), siendo las **infecciones de oído** muy características. También suelen presentar problemas respiratorios así como **apnea del sueño** (es bastante frecuente debido a la conformación de su paladar ojival, micrognatia, hipotonía, laxitud ligamentosa que propensa el colapso de sus paredes laríngeas y, con el tiempo, se le une el sobrepeso y la obesidad). Estas características hacen a su vez que sean propensos a complicaciones durante la anestesia y la intubación en las cirugías⁽⁶⁴⁾. Por último, se ha visto una asociación durante el embarazo con el desarrollo de **preeclampsia** de la madre.

La esperanza de vida en estos pacientes suele ser la misma que la población general, aunque puede estar algo reducida en aquéllos que son particularmente susceptibles a las infecciones o con defectos cardíacos congénitos importantes.

CARACTERÍSTICAS PACIENTES CON SRT					
Características faciales	Fisura palpebral inclinada hacia abajo	82%	Crecimiento	Microcefalia	35-94%
	Nariz prominente	92%		Retraso crecimiento	21%
	Incisivos superiores en forma de cúspide en garra	73%		Pulgares anchos y cortos	96%
Malformaciones renales y genitourinarias	Pieloectasia, uréter doble y riñón en herradura	52%	Musculo-esqueléticas	Falanges distales anchas	36%
	Criptorquidia	78-100%		Pulgar con desviación radial	33%
Malformaciones cardíacas	DAP, CIA, CIV, CoA, EA y EP, dextrocardia, anillos vasculares, hipoplasia cavidad izquierda, aorta bicúspide, alt. conducción	24-38%		Necrosis avascular de la cabeza femoral y enfermedades similares al Perthes	3%
	Malformaciones neurológicas	Disgenesia del cuerpo calloso		17%	Retraso edad ósea
Disrafismo espinal		<5%		Malformaciones oculares	Coloboma
Alteraciones gastrointestinales	Reflujo gastroesofágico precoz	68%	Conducto lagrimal obstruido		38-47%
	Estreñimiento	40-74%	Errores refracción		41-56%
Alteraciones cutáneas	Queloides	24%	Estrabismo	60-71%	
Tumores	Benignos y malignos	5%	Oído	Hipoacusia	24%
Neurodesarrollo	Discapacidad intelectual	100%		Alteraciones psiquiátricas	Características autistas en la etapa adulta
	Retraso en el habla	90%	Empeoramiento habilidades a lo largo del tiempo en la etapa adulta		32%
	Hipotonía	70%	Ansiedad, agresividad e inestabilidad emocional en la etapa adulta		37%
	Alteraciones EEG	57-66%			
	Convulsiones	35%			
Complicaciones médicas	Infecciones respiratorias recurrentes	75%			

Tabla 2. Tabla que representa las principales características que encontramos en los pacientes con SRT así como la frecuencia de las mismas obtenidas a partir de diferentes literaturas (referencias nº 1, 3 y 6)

3. DIAGNÓSTICO

A día de hoy, el diagnóstico de SRT sigue siendo principalmente **clínico**, establecido por genetistas clínicos tras una evaluación fenotípica y morfológica.

Habitualmente el diagnóstico es posible realizarlo en el nacimiento o durante la infancia precoz, basándose en sus particularidades fenotípicas más características. Los **dedos pulgares anchos** definen la anomalía más típica y destacable de este síndrome, siendo considerada una característica diagnóstica de primera línea dado que su presencia es casi una constante en estos pacientes⁽²⁾. Este hecho, junto con las alteraciones faciales típicas, el retraso en el crecimiento y las complicaciones médicas tempranas como hipotonía, reflujo gastroesofágico e infecciones, son los que hacen posible el diagnóstico temprano de los pacientes con SRT.

Sin embargo, incluso todavía existen casos de pacientes con SRT que son diagnosticados en la etapa adulta⁽¹⁾, cuyo error diagnóstico obstaculiza el cuidado precoz y personalizado que necesitan estos pacientes. Esto es debido a que, a veces, un diagnóstico clínico precoz no siempre es fácil ya que, al igual que en muchas otras enfermedades raras, **no se dispone de unos criterios diagnósticos definidos** y consensuados (es decir, con una tipificación y cuantificación de los síntomas y características clínicos). Además, el diagnóstico clínico puede ser en ocasiones muy complejo dado el gran espectro de malformaciones que pueden presentar estos pacientes, el grado o la intensidad variable de las mismas, y la diferente combinación de signos y síntomas. No se puede considerar ningún signo ni síntoma de los descritos patognomónico.

Hasta los años 90, la presentación clínica y radiológica de los pacientes era la única era la única herramienta diagnóstica de la que se disponía. Sin embargo, a partir de 1991 se identificaron las **primeras bases genéticas** de la enfermedad: primero se descubrieron afectaciones en la región del cromosoma 16p13.3, lugar en donde se encuentra codificado el gen *CREBBP*, y posteriormente en el 2005 se confirmó la segunda alteración etiológica que se conoce hasta la fecha, en la región cromosómica 22q13.2 donde se encuentra el gen *EP300*. Entre el 50 y el 70% de los pacientes con SRT poseen algún tipo de alteración en el gen *CREBBP*⁽³⁶⁾ y de un 5% a un 8% de los pacientes poseen su alteración en el gen *EP300*⁽³⁷⁾, de manera que el porcentaje de pacientes con un diagnóstico clínico de SRT que se llega a confirmar genéticamente está entre un 55% a un 78% de los casos⁽¹⁾. Debido a la gran diferencia de prevalencia entre la variante patogénica del gen *CREBBP* y el gen *EP300*, al primero se lo define como el gen “mayor” y al segundo como gen “menor”, llegando incluso a definir la enfermedad como SRT tipo 1 y SRT tipo 2 respectivamente.

Existe por lo tanto, un gran porcentaje de pacientes con SRT cuyo diagnóstico clínico no puede confirmarse genéticamente y cuya base etiológica de la enfermedad sigue todavía desconocida. De ahí radica la gran importancia que cobra aún el conocimiento de las dismorfias que conforman este síndrome para su diagnóstico.



Gráfico 2: realizado a partir de la información de referencia 1. Porcentaje de mutaciones halladas en pacientes con SRT

4. ALTERACIONES GENÉTICAS

❖ Tipos de alteraciones genéticas:

Como se ha comentado, hasta la fecha se conocen dos genes involucrados en el origen de la enfermedad:

- El **gen CREBBP** localizado en el cromosoma 16 (16p13.3). Abarca 155kb aproximadamente y posee 31 exones en la región codificadora. Este gen codifica la **proteína CBP** o *CREB-binding-protein*, que contiene 2441 aminoácidos⁽³⁴⁾.
- El **gen EP300** se encuentra localizado en el cromosoma 22 (22q13.2) Abarca 87,75 kb y contiene 31 exones en la región codificadora. Este gen codifica **proteína p300** (*E1A-binding-protein*), cuya función es homóloga a *CBP*.

La primera vez que se demostró el origen genético del SRT fue en 1963 por parte de Petrij et al⁽³⁵⁾ quienes informaron de una translocación recíproca (balanceada) de novo con el punto cromosómico de corte en la región 16p13.3 en un paciente con SRT. A lo largo del tiempo, se han ido demostrando varios tipos de translocaciones recíprocas en pacientes con SRT cuyo punto de corte cromosómico siempre afectaba a 16p13.3⁽³⁸⁾. (Ver Anexo 6). Sin embargo, la reorganización de la estructura cromosómica que involucra a esta región forma una minoría de las causas de mutación de *CREBBP*⁽⁴²⁾.

Conforme se han ido esclareciendo las bases genéticas y moleculares se ha ido comprendiendo el gran espectro mutacional que poseen ambos genes. Actualmente se conocen en total 230 alteraciones genéticas distintas en el gen *CREBBP* y 28 alteraciones genéticas distintas en el gen *EP300* causantes de SRT⁽¹⁾.

Dentro del gran espectro de las distintas alteraciones genéticas, las más frecuentes en ambos genes son las de tipo **mutaciones puntuales**, que en orden de frecuencia son:

- **Frameshift o mutación con desplazamiento del marco de lectura** (también conocida como error de marco) la cual es causada por la inserción o delección en la secuencia del ADN de un número de nucleótidos que no son múltiplo de tres (cambiando así la lectura y traducción de codones y, por tanto, la proteína codificada).
- **Nonsense o mutación sin sentido:** se trata de una alteración puntual de ADN con la cual aparecerá un codón de terminación

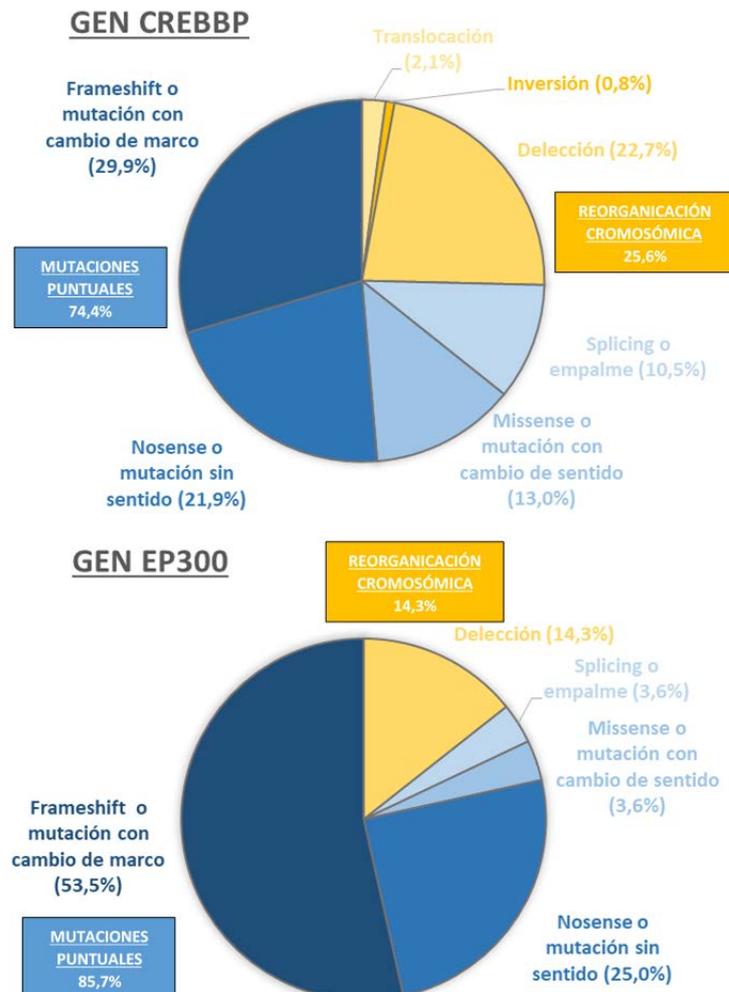


Gráfico 3: realizado a partir de la información de referencia 1. Porcentaje y tipo de alteraciones genéticas en gen *CREBBP* y el gen *EP300* en pacientes con SRT

premature en el ARNm transcriptivo (o codón sin sentido), de manera que la producción proteica será incompleta y no funcional.

- **Missense o mutación con cambio de sentido** erróneo o contrasentido: es una mutación puntual en la cual un único cambio en un nucleótido provoca la aparición de un codón que codifica un aminoácido distinto. Según la importancia del aminoácido en el conjunto de la proteína, puede provocar que ésta pierda su función.
- **Splicing o mutación del sitio de empalme**: es una mutación que inserta, elimina o cambia una cantidad de nucleótidos en el sitio específico que tiene lugar el empalme para el procesamiento del ARN mensajero precursor a ARN mensajero maduro. Esto da lugar a que en la secuencia del ARN mensajero maduro permanezcan uno o más intrones, y conduzca a la producción de proteínas anómalas. (Ver Anexo 7) (Ver gráfico 3 para conocer sus frecuencias).

Para poder diagnosticar estas alteraciones genéticas tipo “mutaciones puntuales” se necesitan técnicas como la cromatografía líquida desnaturalizante de alto rendimiento o **DHPLC**, la **secuenciación directa del ADN** o su siguiente generación más innovadora con la **secuenciación directa de exones**. Las dos primeras técnicas son las que más se han utilizado a lo largo del tiempo, sin embargo, la última técnica es capaz de detectar mayor número de anomalías genéticas que las dos primeras de manera que se debería elegir como técnica de screening⁽¹⁾.

El otro gran subgrupo de alteraciones genéticas que encontramos en el SRT son los de **reorganización cromosómica**, en el cual se incluye⁽¹⁾:

- **Delección**: es una anomalía estructural cromosómica que consiste en la pérdida de un fragmento de ADN de un cromosoma. Las delecciones **intragenéticas** se detectan fácilmente mediante hibridación fluorescente in situ (**FISH**), amplificación de sondas dependiente de ligandos múltiples (**MLPA**), **PCR** de largo alcance y **PCR múltiple** (cuantitativamente más costosa) e **hibridación genómica comparativa a base de microarrays**. También se describen casos con **duplicaciones** del gen. Las delecciones **intergénicas** se visualiza con un **cariotipo**.
- **Translocación**: desplazamiento de un segmento de un cromosoma a un nuevo lugar en el genoma (como se ha comentado anteriormente, fue la primera alteración genética que se encontró en el SRT). Se han visto translocaciones recíprocas, lo que quiere decir que se produce un intercambio de segmentos entre dos cromosomas no homólogos. Se visualiza con el **cariotipo**.
- **Inversión**: cambio estructural por el cual un segmento cromosómico cambia de sentido dentro del propio cromosoma. Se visualiza con el **cariotipo**.

Mientras las técnicas de detección de mutaciones puntuales son costosas y lentas, las técnicas que reconocen la reorganización cromosómica son más baratas y rápidas. Es por ello que se prefiere comenzar el diagnóstico genético por éstas últimas, a pesar de que las alteraciones por reorganización cromosómica se encuentren en un menor porcentaje en los pacientes con SRT (25,6% en *CREBBP* y 14,3% en *EP300*)⁽¹⁾. Sin embargo, el cariotipo no se incluye como una técnica adecuada, ya que las translocaciones, las inversiones y las delecciones intergénicas son muy raras en el SRT.

❖ Procedimiento diagnóstico genético:

Con el fin de realizar el mejor análisis coste-efectivo de la alteración genética de los pacientes cuyo marco clínico es compatible con un SRT, dadas las características de las técnicas así como la frecuencia de presentación de una alteración u otra, se recomienda el siguiente procedimiento en dos fases sucesivas⁽⁴³⁾:

- 1) Debemos descartar deleciones cromosómicas en la región 16.3 donde se encuentra *CBP*.
- 2) En caso de no encontrarse deleciones, se procedería a la secuenciación del gen *CBP*.
- 3) Si aún entonces no se hallasen resultados patológicos, entonces se procedería a la secuenciación del gen *EP300*.
- 4) Si se continúa sin hallazgos patológicos, el diagnóstico del SRT se basaría únicamente en criterios clínicos (32-45%).

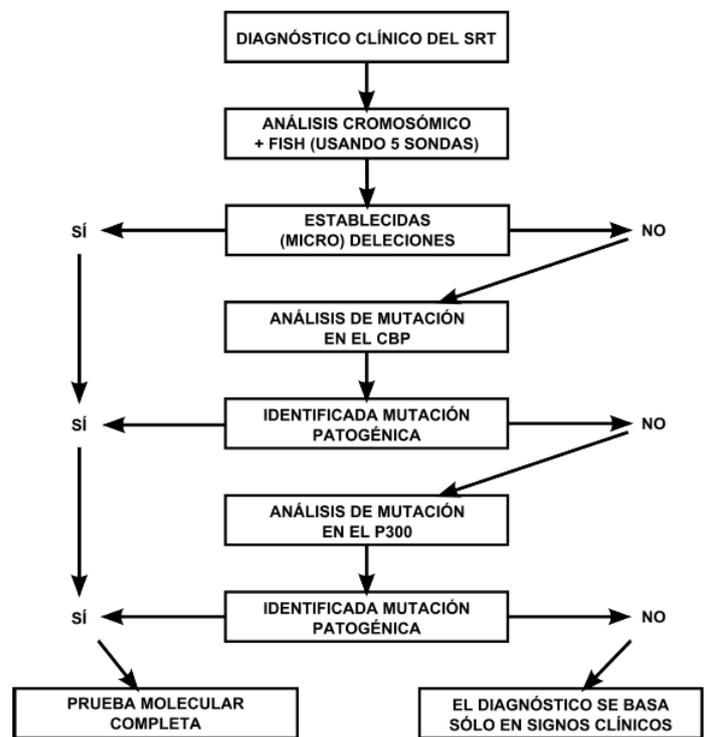


Figura 5: Algoritmo diagnóstico a realizar ante la sospecha clínica de un paciente con SRT recomendado por el Dr. Raoul CM Hennekam del centro de Genética de la Universidad de Lieden, Holanda, centro europeo de referencia de SRT.

❖ Consejo genético:

El SRT se comporta como una enfermedad **autosómica dominante**, por lo que la simple alteración genética de uno de los alelos provoca la enfermedad. La gran mayoría de los casos son **esporádicos** como resultado de **mutaciones de novo**, no encontrando por lo tanto ninguna alteración génica en sus progenitores, por lo que la ulteriores descendientes de los mismos mantendrían la misma probabilidad de padecer SRT que la población general (1:100.000 – 1:125.000).

Sin embargo, se han observado siete casos de **SRT familiares**: cinco de ellos con una herencia vertical autosómica dominante⁽⁴⁴⁾ en la cual uno de los progenitores también poseía la enfermedad y la misma mutación genética (dos de ellos presentaban una penetrancia incompleta, es decir, que no expresaban el fenotipo esperado por el genotipo) y dos casos cuyos padres presentaban un **mosaicismo somático** de la enfermedad (por lo que los padres presentaban una afectación leve de la enfermedad o incluso asintomática y los hijos una afectación completa)^(45,47). Por último, además se han especulado dos casos de **mosaicisms germinales**, donde dos hermanos hijos de los mismos progenitores poseían SRT, mientras que no se encontraron tales mutaciones somáticas en los padres^(45,46).

Debido a tales hallazgos, el **riesgo estimado** que una pareja con un hijo con SRT vuelva a usufructuar otro hijo con SRT es de **0,5-1%** aproximadamente⁽¹⁾. Se deberá realizar una historia familiar y clarificar el estatus genético para poder tomar decisiones sobre el posible diagnóstico prenatal del SRT. Además, Bartsch et al⁽⁴⁷⁾ recomienda en los casos de SRT por pequeñas alteraciones como missense o pequeña deleción, la búsqueda directa de la mutación en los progenitores.

5. FISIOPATOLOGÍA

❖ Función de las proteínas coactivadoras *CBP* y *p300*:

El mecanismo fisiopatológico de la enfermedad de SRT se basa en la disfunción de una de estas dos proteínas asociadas a la enfermedad:

- ***CREBBP* o *CPB*** o proteína de unión a CREB: consiste en una proteína de unión de “la proteína de unión elementos de respuesta cAMP” (*CREBP: cAMP response element-binding protein*)
- ***p300*** o proteína asociada a *E1A p300*.

	GEN CREBBP	GEN EP300
REGIÓN	16p13	16p13
TAMAÑO	154kb	87,75kb
Nº EXONES	31	31
PROTEÍNA	CBP	p300
Nº Aas	2442	2414

Tabla 3: Resumen de las propiedades de los genes *CREBBP* y *EP300* y de sus proteínas *CBP* y *p300*.

Se tratan de proteínas intranucleares cuya función es homóloga entre sí (existe más de un 65% de homología entre sus secuencias de aminoácidos⁽⁴⁸⁾). Sin embargo, ambas conservan algunas funciones celulares y comportamientos distintos, ya que en caso de disfunción de una de las dos, la proteína que queda inmente **no puede reemplazar ni sustituir** correctamente la función de su homóloga. Es por ello que se padece la enfermedad de SRT tanto si se altera *CBP* como *p300*.

Ambas proteínas funcionan como **coactivadores de la transcripción**, de manera que interactúan con múltiples reguladores transcripcionales (como por ejemplo CREB) y facilitan el ensamblaje de la maquinaria de transcripción básica⁽³⁴⁾.

Los factores de transcripción son proteínas que se unen a secuencias específicas del ADN directamente, para facilitar o impedir el reclutamiento de ARN transferasa, de manera que regulan la expresión génica del ADN. Un ejemplo de factor de transcripción sería la proteína CREBP, que se une a regiones potenciadoras del ADN por su unión a elementos de respuesta cAMP denominados CRE⁽⁵⁰⁾(zonas que poseen una secuencia poliandrómica específica).

Las proteínas coactivadoras de la transcripción como *CBP* y *p300*, a diferencia de los factores de transcripción, **no son capaces de unirse directamente al ADN**, de manera que el mecanismo por el cual incrementan la expresión génica indirectamente es ayudando a crear el escenario perfecto para los factores de transcripción actúen. Específicamente, las proteínas *CBP* y *p300*, además de servir de “andamios” moleculares, poseen **capacidad intrínseca enzimática histona acetiltransferasa** (HAT).

El ADN en su forma de heterocromatina se encuentra unido mediante un enlace covalente a las histonas (con un pH fisiológico, los grupos fosfatos de los ácidos nucleicos que poseen carga negativa se unen covalentemente con los residuos de lisina de las histonas). Esta unión impide la adherencia de la maquinaria de transcripción. Las HAT catalizan la transferencia de un grupo acetilo desde la acetil coenzima A al grupo ε-amino de la lisina en la cola de las histonas (reconocida por su región Bromo y acetilada a través de su región KAT11) (*Ver Anexo 8*). De este modo, se neutraliza la carga positiva de la lisina y se rompe el enlace covalente que unía el ADN a la histona. El ADN se descompacta de heterocromatina a eucromatina, permitiendo la unión de la maquinaria de transcripción y así su expresión génica⁽⁵¹⁾.

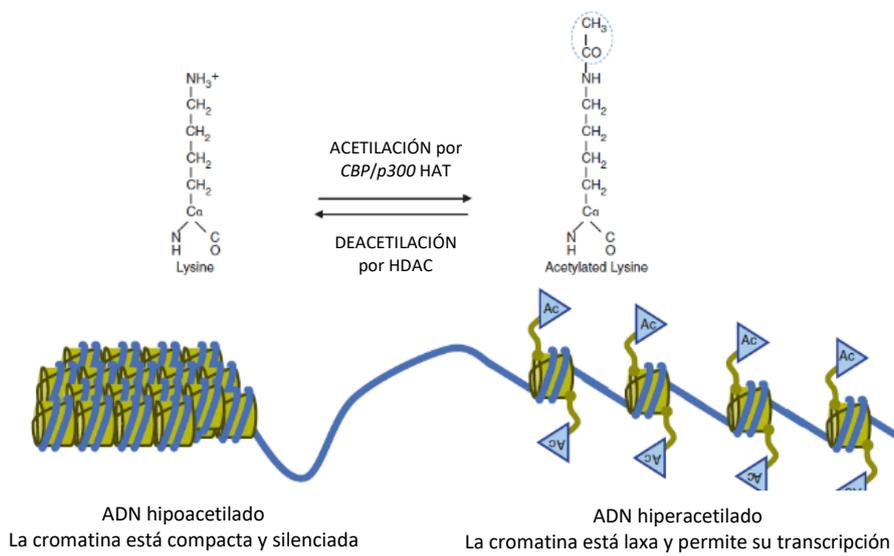


Figura 6: obtenida de referencia 34: La acetilación de histonas controla la función y la estructura de la cromatina. La función como plataforma de sostén, donde se reclutan factores de transcripción y otros coactivadores, es indispensable para el mecanismo de transcripción de ciertos genes. A su vez, ciertas unidades de genes necesitan la actividad HAT para la transcripción, dependiendo de la estructura de cromática de su específico loci. Como vemos en la imagen, la actividad HAT de CBP y p300 permite mantener el ADN laxo y accesible para la transcripción. Existen enzimas deacetiladoras de histonas (HDAC) que promueven la compactación de la estructura cromática y con ello silencian la transcripción.

Las proteínas *CBP* y *p300*, como acetiltransferasas que son, pertenecen a la familia KAT3 y han sido renombradas como KAT3A y KAT3B respectivamente⁽⁵²⁾.

CREB fue el primer factor de transcripción con el que se demostró interacción de dichas proteínas. Señales extracelulares llegan a través de segundos mensajeros al núcleo, donde se activa la proteína quinasa A (PKA) que fosforila dominio KIK de CREB. Éste es reconocido por el dominio KIX de *CBP/p300*, de manera que se unen dándole soporte al mismo y permitiendo (con su acetilación) el acceso a la región específica promotora de genes con los que se une, así como la interacción con otros factores de transcripción.

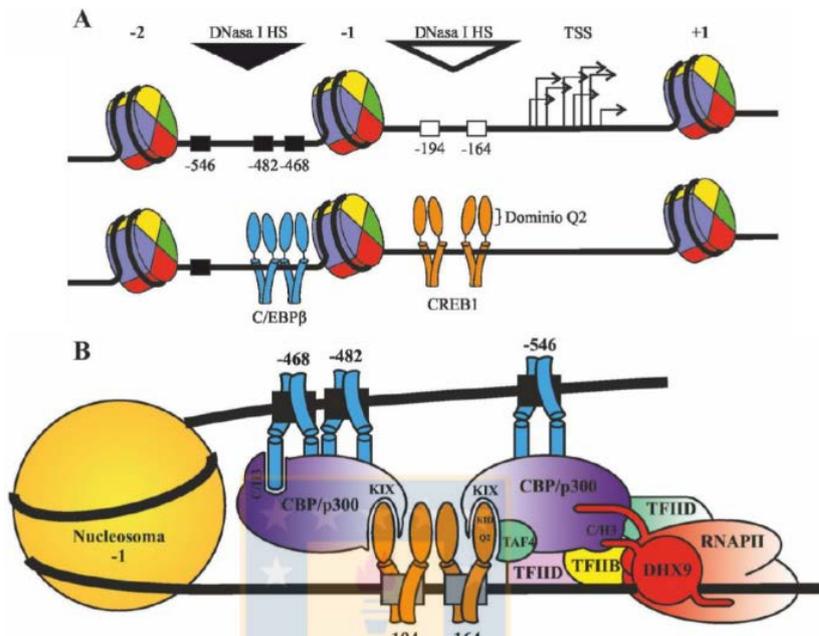


Figura 7: obtenida de referencia 53: ejemplo de cómo interacciona *CBP* y *p300* con distintos factores de transcripción. Se trata del modelo de mecanismo de transcripción de gen *RIC8B*. Este gen posee dos regiones promotoras separadas espacialmente entre sí, uno dependiente del factor de transcripción CREB (región CRE) y otro dependiente del factor de transcripción C/EBPβ. A través de la interacción con *CBP* y *p300*, ambos factores de transcripción quedan enfrentados y estabilizados, de manera que el ADN se dobla aproximando entre sí ambas regiones promotoras. Esta estructura permite una estabilidad permitiendo el correcto funcionamiento del mecanismo de transcripción que se observa en la parte inferior-derecha de la figura.

CREB regula la transcripción de genes como C-FOS, la neurotrofina BDNF, tirosina hidroxilasa, y muchos **neuropeptidos** (somatostatina, encefalina, factor de crecimiento nervioso...). El déficit de acción de *CBP* o *p300* provocará una alteración en la regulación de estos genes y alteraciones en el desarrollo SNC. Además de CREB, con el tiempo se han descubierto otros 400 factores de transcripción con los que interactúan (los cuales regulan la transcripción de muchos otros genes), por lo que la lista de genes en cuya expresión forma parte *CBP* y *p300* es cuantiosa⁽³⁴⁾ (ver Anexo 9). Cabe destacar las interacciones con los factores generales de transcripción (TFIIE y TFIIF) y el **factor de transcripción p53**⁽⁵³⁾.

La mayor parte de la implicación de *CBP* y *p300* a través de la regulación de la expresión de genes, es dentro del mecanismo de la biología celular en donde **coordinan mecanismos celulares durante el desarrollo embriológico** de la persona, así como mecanismos de crecimiento y diferenciación celular en el desarrollo postnatal⁽¹⁾. Son considerándolas por lo tanto, unas de las proteínas intranucleares más importantes en el control de la expresión de genes⁽³⁴⁾.

Además, el dominio KAT11 de las proteínas *CBP* y *p300* tiene capacidad enzimática de acetilación no sólo en lisinas de histonas, sino en más de otras 70 proteínas no histonas. A través de esta propiedad, *CBP* y *p300* están involucradas en **mecanismos de replicación y reparación del ADN**. También puede actuar como un regulador negativo del ciclo celular, frenando la transmisión de G1 a S. Se ha constatado **mutaciones somáticas** de *CREBBP* en determinadas **neoplasias** y posiblemente también en *EP300*⁽¹⁰⁾.

Por último, también se ha propuesto que son capaces de **actuar como represores transcripcionales** de la metiltransferasa específica H3K9me3, el cual conduce a la condensación de la estructura de la cromatina pericentrómera⁽³³⁾.

❖ Mecanismos patogénicos:

Se han propuesto dos mecanismos patogénicos hasta la fecha. En primer lugar tenemos **la pérdida de función o haploinsuficiencia**. La teoría de este mecanismo de disfunción se sostiene gracias a que: las mutaciones heterocigóticas de los pacientes con SRT presentan el mismo fenotipo que el imitado en ratones modificados genéticamente hemocigóticos para *CBP* (*cpb+/-*)⁽⁵⁴⁾.

Por otro lado, tenemos la teoría de la **inhibición dominante negativa**. Esta teoría se formuló a raíz del siguiente descubrimiento: en un estudio se demostró que la inyección del dominio KIX de una proteína *CBP* mutada en el núcleo de células fibroblásticas bloquea la acción transcripcional del gen reportero CRE-lacZ. Este hecho pone de manifiesto que el producto anormal derivado de un alelo mutante inhibe la función de la proteína no mutada como resultado de una **unión competitiva** a la proteína CREB. Además se comprobó que los ratones modificados genéticamente que poseían alelo mutado (*CBP+/truncado*), el cual daba lugar a un producto proteico anormal con el dominio KIX expuesto, poseían un fenotipo mucho más severo que los ratones modificados genéticamente hemocigóticos para *CBP* (*+/-*)⁽⁵⁵⁾.

Esta última teoría podría explicar la extrema heterogeneidad de expresión clínica que se puede llegar a encontrar en los pacientes con SRT (según si sus productos anómalos expresen la región KIX, si ésta queda expuesta dentro de la conformación del producto anómalo, o puede ser sólo la sustitución de un aminoácido...). Una evaluación más profunda de los mecanismos moleculares ayudarían a disipar todas estas cuestiones.

Además, en un gran número de pacientes con SRT no se encuentran alteraciones en las proteínas *CBP* y *p300* y sus defectos genéticos siguen sin conocerse. El descubrimiento de otros genes nuevos responsables del SRT podrían proporcionar nuevos conocimientos en el mecanismo patogénico, revelando funciones de proteínas actualmente desconocidas, sus posibles interacciones con *CBP* y *p300* y por último conduciendo a una mejor comprensión de la correlación fenotipo-genotipo del SRT⁽¹⁾.

6. CORRELACIÓN GENOTIPO-FENOTIPO

El descubrimiento en el año 2005 de la mutación *EP300* puso de manifiesto la heterogeneidad genética del SRT. Esta diversidad genética también puso en marcha una búsqueda de correlación entre un genotipo específico (el gen afecto) y un fenotipo específico (como unos signos clínicos típicos y/o severos o la gravedad global de una presentación clínica).

A pesar de que se dispone de un gran número de pacientes SRT con diagnóstico clínico y genético, por ahora no se ha establecido una correlación genotipo-fenotipo clara.

La falta de una lista consensuada de criterios diagnósticos así como una escala de puntuación de los múltiples síntomas y signos que pueden ser hallados en los pacientes con SRT no permite una clasificación clínica consistente que posibilitara analizar a los hallazgos de los pacientes. Además, muchos de los pacientes que se inscribieron para un screening molecular carecen de una descripción clínica detallada. Por último, mucha de la información que se posee de relaciones genotipo-fenotipo se han adquirido de análisis de casos de pequeños estudios sin encontrar un gran estudio comparativo. ⁽¹⁾

❖ EP300:

En general, los fenotipos de los pacientes con SRT que poseen la variante patogénica en *EP300* son **más leves**. Un estudio⁽³⁷⁾ con 28 pacientes SRT que contenían la variante patogénica en *EP300* evidenció un fenotipo más atenuado en comparación a los pacientes con SRT que contenían la variante patogénica en *CREBBP* observados, aunque en un paciente en particular el defecto genético en *EP300* fue incompatible con la vida (ver *Anexo 7*). Respecto a las características clínicas más específicas del SRT encontramos:

- Anomalías esqueléticas leves o **ausentes** en los pulgares y primer dedo del pie (Ver *Anexo 10*).
- Discapacidad intelectual leve o incluso **normal**.
- Las alteraciones en el comportamiento y ansiedad mantienen la misma frecuencia.
- La asociación con **preeclampsia** en el embarazo de la madre es **mayor** cuando el bebé contiene la variante patogénica *EP300*.

MÁS LEVE	MISMA FRECUENCIA	MÁS GRAVE
<ul style="list-style-type: none">• Alteraciones esqueléticas• Discapacidad intelectual	<ul style="list-style-type: none">• Alteraciones psiquiátricas	<ul style="list-style-type: none">• Preeclampsia

Tabla 4: Resumen relación genotipo-fenotipo *EP300*.

❖ CREBBP:

En relación con los defectos genéticos del gen *CREBBP*, Schorry et al⁽⁵⁹⁾ estudió a 92 pacientes con SRT, de los cuales se confirmaron la alteración en el gen *CREBBP* en 52. No se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con alteraciones en *CREBBP* y los que no poseían la alteración *CREBBP* en relación a anomalías congénitas,

tumores, características dismórficas y nivel de discapacidad intelectual. El retraso en el crecimiento parecía ser más leve en los pacientes sin alteración en *CREBBP*, pero los resultados no llegaron a ser significativos. Sin embargo, los pacientes con alteración en *CREBBP* tenían con más frecuencia convulsiones. Por último, también se constató que los pacientes con **grandes deleciones** en *CREBBP* poseían mayor discapacidad intelectual junto con un aumento de la frecuencia de características autistas.

Aunque algunos estudios no lo han apoyado, se ha descrito un fenotipo más severo en pacientes que presentaban **deleciones** que abarcaban el gen *CREBBP* y **genes contiguos**⁽⁵⁷⁾, así como un ligero aumento en la incidencia de malformaciones cardíacas y retraso en el crecimiento⁽⁵⁸⁾.

Hennekam et al⁽⁶¹⁾ observó en pacientes con deleciones en 16p que abarcaban *CREBBP* un aumento en la incidencia de microcefalia, duplicación parcial del primer dedo del pie y angulación en la primera línea palmar y plantar pero sin cambios aparentes en la discapacidad intelectual. Bartsch et al⁽⁵⁷⁾ constató en tres pacientes con SRT severo (los cuales padecían retraso en el crecimiento, infecciones muy graves y muerte en la infancia) que contenían una gran deleción que comprometía a los genes *CREBBP* junto a los genes contiguos *DNASE1* y *TRAP1*.

Sin embargo, no se ha llegado a establecer una correlación específica, clara y convincente entre la presentación clínica de los pacientes con SRT y el tamaño de la deleción del gen *CREBBP* más la involucración de genes vecinos⁽⁵⁸⁾.

Se ha observado que pacientes que contienen una **microduplicación del gen *CREBBP*** poseen un fenotipo con una discapacidad intelectual más leve, crecimiento normal y anomalías faciales menos marcadas⁽⁶⁰⁾.

Unos estudios sueltos⁽⁵⁶⁾, que incluyeron pocos pacientes con SRT, mostraron un fenotipo leve en pacientes con **microdeleciones** en forma de **mosaicismo**. Estos mismos estudios también mostraron una ausencia de microcefalia y retraso en el crecimiento en pacientes que repetían la misma mutación tipo *missense* localizada en el **dominio de bromo** de la proteína *CBP* (dominio de reconocimiento de la cromatina).

En contraste, la mutación única tipo *missense* que alteraba el **dominio KIX** de la proteína *CBP* (dominio que reconoce el residuo fosforilado de CREB y lugar de unión al mismo) provocó severas alteraciones neuropsiquiátricas en un paciente (tales como hiperactividad, déficit de atención y comportamientos autolesivos, heteroagresivos frente a otras personas y también de tipo autista). También se ha postulado una involucración importante del **dominio HAT** en los fenotipos más dismórficos o malformativos⁽⁴⁾.

Por último cabe destacar la importancia de determinadas **translocaciones**. *CREBBP* y *EP300* participan en varias vías de supresión tumoral y se han constatado ciertas neoplasias con alteraciones somáticas en dichos genes en pacientes que no padecen de SRT. La translocación somática t(8;16) (p11; p11.3) que involucra a *CREBBP* y la t(8;22) (p11; q3) que involucra a *EP300* se han asociado a leucemia mielocítica aguda y otras anomalías hematológicas como linfomas.

	MÁS GRAVE	MISMA FRECUENCIA	MÁS LEVE
Grandes deleciones	<ul style="list-style-type: none"> • Discapacidad intelectual • Características autistas 	---	---
Deleciones que abarcan <i>CREBBP</i> y genes contiguos	<ul style="list-style-type: none"> • Fenotipo más severo • Alteraciones cardiacas • Retraso en el crecimiento • Microcefalia • Duplicación primer dedo del pie y línea palmar. • Infecciones graves y muerte infantil 	<ul style="list-style-type: none"> • No diferencias aparentes en la discapacidad intelectual. 	---
Microduplicación gen <i>CREBBP</i>	---	---	<ul style="list-style-type: none"> • Discapacidad intelectual leve • Crecimiento normal • Anomalías faciales menos marcadas
Mosaicismo	---	---	<ul style="list-style-type: none"> • Fenotipo más leve
Missense dominio Bromo	---	---	<ul style="list-style-type: none"> • Ausencia de microcefalia • No retraso en el crecimiento
Missense dominio KIX	<ul style="list-style-type: none"> • Severas alteraciones neuropsiquiátricas 	---	---
Alteración dominio HAT	<ul style="list-style-type: none"> • Fenotipos más dismórficos y malformativos 	---	---
Translocaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento riesgo neoplasias 	---	---

Tabla 5: Resumen relación genotipo-fenotipo gen *CREBBP*.

❖ Comparación *CREBBP* y *EP300*:

En 2016, Fergelot et al⁽⁶³⁾ realizaron un estudio comparativo entre 308 pacientes con RST con la variante patogénica *CREBBP* y 52 pacientes que poseían la variante patogénica *EP300* con los siguientes resultados:

	CREBBP	EP300	Significación
Discapacidad intelectual:	99%	94%	No significativo
Severa	36%	7%	Significativo
Moderada	48%	31%	No significativo
Leve	14%	62%	Significativo
Pulgares anchos	96%	69%	Significativo
Primer dedo pie ancho	95%	81%	Significativo
Sonrisa en mueca	94%	47%	Significativo
Pestañas largas	89%	90%	No significativo
Columnela baja	88%	92%	No significativo
Cejas arqueadas	85%	65%	Significativo

	CREBBP	EP300	Significación
Puente nasal convexo	81%	44%	Significativo
Ojos inclinados	79%	56%	Significativo
Paladar ojival	77%	67%	No Significativo
Hipertriosis	76%	51%	Significativo
Retraso crecimiento	75%	66%	No significativo
Micrognatia	61%	42%	Significativo
Microcefalia	54%	87%	Significativo
Autismo	49%	25%	Significativo
Pulgares angulados	49%	2%	Significativo

Tabla 6: resultados del análisis comparativo de distintos aspectos clínicos en pacientes con SRT según su alteración genética llevado a cabo por Fergelot et al⁽⁶³⁾.

El estudio demuestra de forma general una enfermedad de SRT significativamente más leve en aquéllos pacientes con SRT que poseían la mutación *EP300* en comparación con *CREBBP*. Sin embargo, la asociación con **preeclampsia** en las madres con hijos con mutación *EP300* fue mayor, convirtiéndose dicha mutación en el factor predictor más fuerte para preeclampsia conocido hasta la fecha entre las distintas mutaciones fetales.

La posibilidad de agrupar los pacientes con SRT de acuerdo a una presentación clínica específica (en términos de tipo y severidad de síntomas y signos clínicos), así como poder correlacionar fenotipos específicos con determinados defectos genéticos, podrían encaminar una optimización del diagnóstico molecular en la práctica clínica, permitiendo un diagnóstico molecular más rápido y precoz (incluso en el periodo perinatal) de los recién nacidos con SRT, de manera que se mejorara globalmente el manejo clínico y los beneficios posibles para estos pacientes⁽¹⁾.

7. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A pesar de poseer unas manos y unos pies muy singulares junto a unas facies bastante características, el hecho de poseer una gran variabilidad de presentación clínica (desde fenotipos medios a graves) y el hecho de que comparta algunos rasgos típicos con otras enfermedades (microcefalia, dismorfismos faciales, retraso en el crecimiento, talla baja, displasia esquelética, retraso mental y retraso en el habla) hace necesario un diagnóstico diferencial amplio entre distintos síndromes congénitos.

Entre los principales síndromes a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial encontramos:

a. Síndrome Genitopatelar (GTPTS)

El GTPTS es una afección genética rara que se caracteriza por **anormalidades genitales** (criptorquidia en varones y cliteromegalia junto con labios mayores pequeños en las mujeres) y **ausencia o hipoplasia rotuliana**. Además, estos niños también poseen microcefalia, anomalías renales, nariz ancha, ojos saltones, barbilla pequeña y retraso psicomotor severo. También es frecuente encontrar deformidades musculoesqueléticas en flexión (debido a contracturas musculares), **campodactilia**, pie zambo, agenesia de cuerpo calloso y otras anormalidades SNC⁽¹⁵⁾.



Figura 8: obtenida de referencia 14. Pacientes con GTPTS a diferentes edades en donde se aprecian las dismorfias faciales características como puente nasal ancho y barbilla pequeña.



Figura 9: obtenida referencia nº 15. Mano de niño con GTPTS en el que observamos campodactilia del I, II, III dedos.



Figura 10: obtenida de referencia nº 15. El brazo derecho se encuentra en flexión debido a contracturas musculares.

El GTPTS está causado por una mutación en el gen *KAT6B*, encargado de la síntesis de la proteína *KAT6B* cuya función está muy relacionada con la de las proteínas *CBP* y *p300*. La proteína *KAT6B* es una histona acetiltransferasa (HAT) involucrada en los primeros pasos del desarrollo embrionario, incluyendo el desarrollo esquelético y del SNC⁽¹⁴⁾. La variante patogénica provoca que se produzca una HAT acortada, cuya versión provoca consecuencias en la regulación de varios genes implicados en el desarrollo embrionario. Tiene una incidencia de un nacido entre un millón.

b. Síndrome Floating-Harbor (FLHS):

El FLHS tiene unas características clínicas muy similares al RST. Se trata de una enfermedad rara caracterizada por dismorfismo facial, **talla baja** con **retraso en la edad**

ósea (que se normaliza sobre los 12 años) y retraso en el lenguaje. Su discapacidad intelectual varía de media a moderado.

Dentro de los rasgos faciales encontramos rostro con forma triangular, nariz bulbosa con **punte nasal ancho**, columbela ancha, ojos hundidos, pestañas largas, boca grande, labios finos, anomalías dentales y filtrum fino y liso. Sin embargo, al contrario que en el SRT las características faciales del FLHS se vuelven con los años menos acentuados⁽¹⁷⁾.

Además, otro rasgo importante de este síndrome por el cual es importante el diagnóstico diferencial con el RST, es que pueden tener la **falange distal de los dedos engrosada**, **pulgares cortos**, articulaciones prominentes así como **clinodactilia del 5º dedo**⁽¹⁷⁾. Sin embargo, el FLHS no suele presentar microcefalia y suelen presentar bajo peso al nacer⁽³⁾.



Figura 11 obtenida de referencia nº 16. Obsérvese los rasgos faciales del FLHS y su distinción con el RST. Podemos encontrar clinodactilia del 5º dedo así como puntas de los dedos anchas.



Figura 12 obtenida de referencia 17. Manos y pies de pacientes con FLHS. Obsérvese la variabilidad de las características clínicas desde no poseer ninguna alteración remarcable hasta braquidactilia, pulgares cortos y anchos, dedo primero del pie grande y puntas de los dedos engrosadas.

El FLHS está causado por una mutación en el gen *SRCAP*, que de nuevo codifica una proteína *SRCAP* cuya función está íntimamente relacionada con la *CBP* y *p300*. Se trata de una ATPasa que constituye el componente catalizador del complejo de remodelación de la cromatina (factor SNF2 de remodelado de la cromatina) que sirve como coactivador de la proteína *CBP*.

c. Síndrome de Cornelia de Lange (CdLS):

El CdLS es una enfermedad con malformaciones multisistémicas caracterizadas por **retraso en el crecimiento tanto prenatal como postnatal**, **microcefalia**, discapacidad intelectual, hirsutismo y los típicos dismorfismos faciales que caracterizan al síndrome (como implantación baja de la línea del cabello, cejas arqueadas y espesas, **sinofridia**, prognatismo, nariz pequeña y evertida, filtrum largo, labios finos y boca con comisuras hacia abajo). También es muy típico de este síndrome la presencia de anomalías esqueléticas en los miembros superiores y de hernia diafragmática⁽¹⁸⁾.

Otros rasgos mayores dentro del CdLS son la **oligodactilia** o incluso **adactilia**, manos pequeñas, implantación proximal del dedo gordo y clinodactilia del quinto dedo. Gracias a los rasgos faciales tan característicos del síndrome el diagnóstico diferencial con el SRT

es fácil normalmente. Sin embargo, las diferentes mutaciones encontradas en el CdLS pueden suponer que no siempre se encuentre estas facies tan pronunciadas y complique el diagnóstico diferencial.

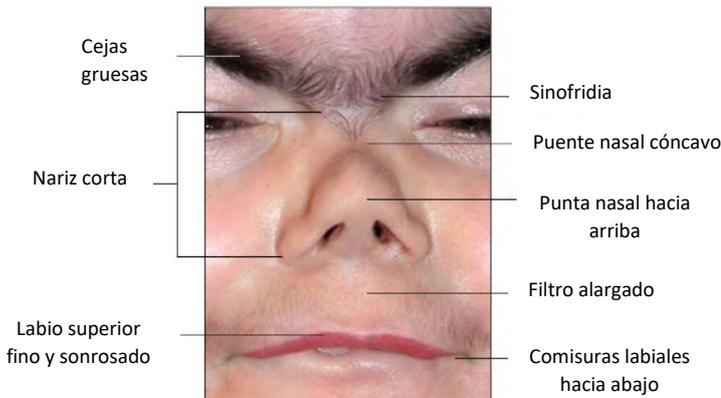


Figura 13 obtenida de referencia nº 18. Características faciales típicas y cardinales del CdLS



Figura 14 obtenida de bibliografía 18: distintos fenotipos faciales dentro del CdLS cuya severidad varía según la mutación presente en los pacientes.

Las mutaciones genéticas que se han descrito hasta la fecha del CdLS son en seis genes: *NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3*, *RAD21*, *HDAC8* y, el último en ser descubierto, *ANKRD11*. Los 4 primeros codifican componentes del complejo de cohesina involucrado en aspectos esenciales de la biología cromosómica (la segregación de los cromosomas durante la mitosis), mientras que *HDAC8* es una histona deacetilasa⁽¹⁸⁾. Se ha descrito la misma localización de regiones potenciadoras para los genes *NIPBL*, *SMC1A*, *SMC3* y *EP300*, así como una implicación similar en la actividad de transcripción de p53 por parte de *HDAC8*⁽²⁰⁾ y *p300*⁽²¹⁾ (CdLS puede desarrollar tumores como el de Wilms y leucemia).

Además, en el 2013 Susan A. Woods et al⁽¹⁹⁾ se descubrió una mutación de novo en *EP300*, a través de una secuenciación directa de exones, en un niño con fenotipos característicos de CdLS, lo que posiblemente explica que dichos genes comparten las **mismas vías involucradas** en la patología, produciendo **solapamiento entre fenotipos**. Es por ello que se justifica su búsqueda en pacientes con CdLS que no se ha encontrado ninguna de las mutaciones clásicas.

d. Síndromes craniosinostóticos relacionados con FGFR:

Existen ocho enfermedades con herencia autosómica dominante consideradas parte de este complejo de síndromes craniosinostóticos relacionados con FGR:

- ❖ Síndrome de Pfeiffer
- ❖ Síndrome de Apert
- ❖ Síndrome de Crouzon
- ❖ Síndrome de Beare-Stevenson
- ❖ Síndrome de Jackson-Weiss
- ❖ Síndrome relacionado con *FGFR2* con aislada sinostosis coronal
- ❖ Síndrome de Muenke (relacionado con *FGFR3* con aislada sinostosis coronal).

Todos ellos, se caracterizan por **cranosinostosis coronal bilateral** o por cráneo en forma de “hoja de trébol”, unas características faciales singulares y alteraciones variables en las manos y pies (a excepción de los dos últimos, el síndrome de Muenke y el síndrome relacionado con *FGFR2* que presentan una craniosinostosis uni o bicoronal aislada). Por ejemplo, en el síndrome de Apert es frecuente encontrar **clinodactilia, pulgares anchos con desviación radial, sindactilia** del cuarto espacio interfalángico e incluso “sinfalangismo” (debido a la falta de segregación de los dedos durante el crecimiento fetal)⁽²²⁾. En el Síndrome de Pfeiffer también es frecuente encontrar **pulgares anchos de manos y pies, y sindactilia**, uniendo con un suave tejido el segundo y tercer dedo. Además, es posible encontrar en este último **inteligencia normal** en el fenotipo 1 (fenotipo más leve)⁽²³⁾. La presencia de craniosinostosis es el principal factor a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial con el SRT.

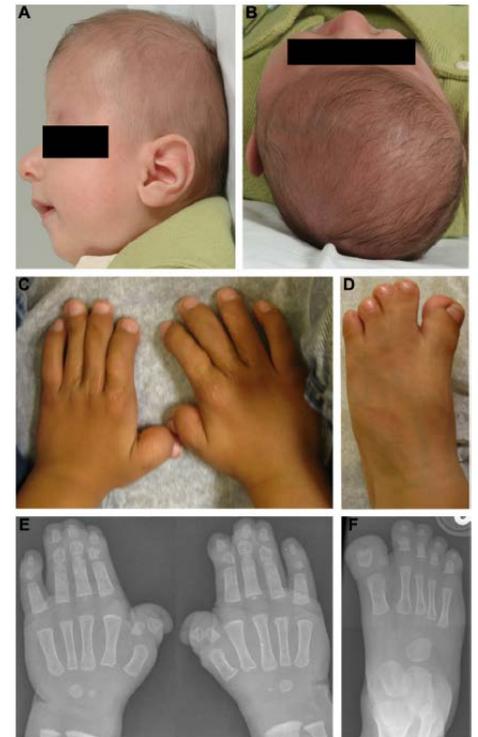


Figura 15: obtenida de referencia 24: paciente con Síndrome de Apert con turribraquicefalia, manos y pies con pulgares anchos desviados radialmente y sindactilia.

El diagnóstico de los seis primeros se realiza en base a los hallazgos clínicos. En algunos casos dudosos puede ser útil para el diagnóstico buscar alteraciones en *FGFR1*, *FGFR2* y *FGFR3*. Los dos últimos sin embargo, su diagnóstico está basado en la identificación de la variante patológica de *FGFR3* en el caso del síndrome de Muenke y de *FGFR2* en el caso del síndrome relacionado con *FGFR2* con craniosinostosis coronal aislada.

e. Síndrome de Saethre-Chotzen o síndrome acrocefalosindactilia tipo III:

Es una enfermedad genética rara caracterizada una vez más por **sinostosis coronal** (unilateral o bilateral), **asimetría facial** (particularmente si existe sinostosis unilateral coronal), ptosis, estrabismo, hipertelorismo y una oreja muy característica (**pabellón auricular pequeño** con una cruz del hélice o rama del hélice prominente). Muy a menudo se acompaña de **sindactilia** del primer y segundo dedo, así como clinodactilia, braquidactilia y **dedos gordos de los pies anchos**.

En este caso, lo más frecuente es que los pacientes presenten **un desarrollo cognitivo normal**, siendo pocos los casos que presenta discapacidad intelectual (sobre todo aquellos con una delección genómica muy grande)⁽²⁵⁾.

Otras manifestaciones menos habituales que pueden presentar estos pacientes son **talla baja**, foramina parietal (anomalía en la osificación del hueso parietal), fusiones vertebrales, sinostosis radiocubital congénita, fisura palatina, hipoplasia del maxilar, hallux valgus, **falange distal duplicada del primer dedo del pie** y malformaciones cardíacas congénitas⁽²⁵⁾. Su incidencia se calcula entre 1-2 casos por 50.000 nacidos.

El principal diagnóstico diferencial con el SRT se centra en la presencia de la craneosinostosis junto con la presencia de un desarrollo intelectual normal.



Figura 16 obtenida de referencia 26: nótese la hipoplasia del pulgar izquierdo, el aumento de la distancia entre el primer y segundo de dos de los dedos de los pies y la braquidactilia de los primeros dedos del pie.



Figura 17 obtenida de la referencia 26: nótese la asimetría facial, la hipoplasia del maxilar, ptosis y la oreja anormal variando desde microtia (oreja pequeña) hasta un hélix prominente.

El diagnóstico se realiza a través de las anomalías clínicas encontradas junto con la identificación de la variación patológica heterocigótica del gen *TWIST1*. El gen *TWIST1* es el único gen mutado conocido que se asocia al síndrome de Saethre-Chotzen, llegando a identificarse entre el 46%-80% de las veces (combinando un análisis que demuestre su delección, duplicación o la secuencia del exón 1). Éste actúa por la vía de señalización de Hedgehog involucrada en el desarrollo embrionario de las células donde también actúa la *CBP*. En ocasiones estos individuos presentan una translocación cromosómica que afecta a 7p21⁽²⁵⁾.

f. Síndrome de cefalopolisindactilia de Greig (GCPS):

El GCPS es una enfermedad rara caracterizada por **polidactilia preaxial** o polidactilia mixta (preaxial y postaxial), **pulgar y primer dedo del pie ancho**, hipertelorismo y **macrocefalia** con prominencias frontales. Existen pacientes con fenotipo medio cuyas dismorfias faciales pueden llegar a ser muy sutiles. Pacientes con GCPS grave pueden llegar a tener convulsiones, hidrocefalia y discapacidad intelectual⁽²⁸⁾. Sin embargo, la polidactilia la encontramos en todos sus grados de expresión y es el hallazgo más frecuente, siendo más frecuente preaxial en los pies y postaxial en las manos. La incidencia es de un nacido entre un millón. La principal diferencia con el SRT radica en la macrocefalia.

El diagnóstico se basa en los hallazgos clínicos así como en la historia familiar. El único gen conocido hasta la fecha asociado a GCPS es el *GLI3*. Su alteración se puede encontrar en más del 75% de los casos típicos presentándose de forma autosómica dominante⁽²⁸⁾.

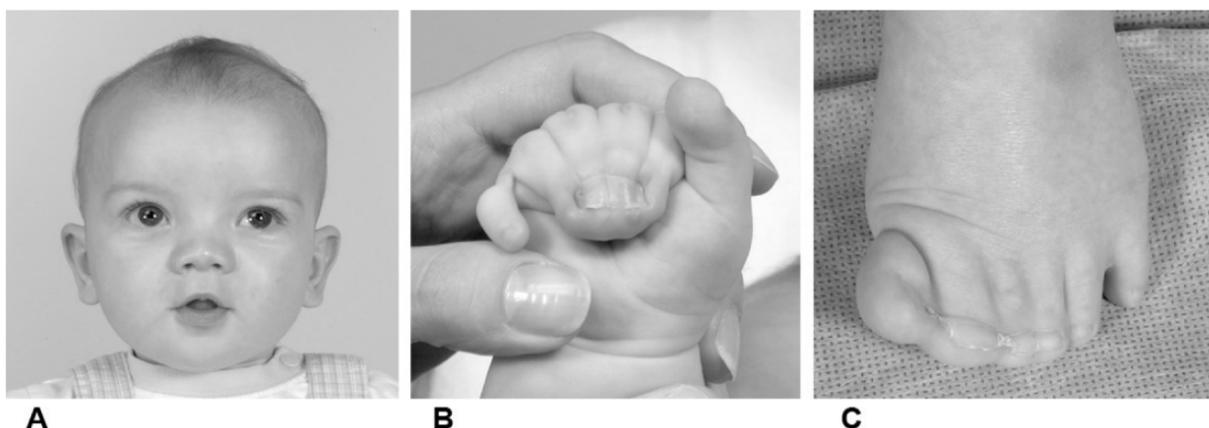


Figura 18 obtenida de referencia nº 27 paciente con GCPS: A: obsérvese el hipertelorismo y la macrocefalia. B: se identifica un pulgar ancho, sindactilia cutánea completa de los dedos 2,3,4, y 5 con fusión de las uñas y una dedo supernumerario postaxial. C: en el pie encontramos un primer dedo parcialmente duplicado y sindactilia cutánea de varios dedos.

g. Otros diagnósticos diferenciales:

Otros síndromes con los que se puede realizar un diagnóstico diferencial son la braquidactilia tipo D, el síndrome de Keipert, el síndrome de Patau, el síndrome de Carpenter, el síndrome de Edwards y síndrome de Golin-Chaudry-Moss.

	PRINCIPALES SIMILITUDES SRT	PRINCIPALES DIFERENCIAS SRT	Genes
GTPTS	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Retraso en el crecimiento y talla baja ❖ Displasia esquelética ❖ Microcefalia y dismorfismos faciales ❖ Discapacidad intelectual y retraso en el lenguaje ❖ Defectos cardíacos 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Anomalías cerebrales, genitales y renales. ❖ Ausencia o hipoplasia rotuliana. ❖ Contracturas musculares y deformidades en flexión. ❖ Agenesia del cuerpo caloso. 	KAT6B
FLHS	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Retraso en el crecimiento y talla baja ❖ Nariz prominente, puente nasal ancho. ❖ Discapacidad intelectual y retraso en el lenguaje ❖ Pulgares anchos, clinodactilia 5º dedo ❖ Anomalías dentales 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Los rasgos faciales son menos acentuados con la edad. ❖ No microcefalia ❖ Bajo peso al nacer 	SRCAP
CdLS	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Retraso en el crecimiento y talla baja ❖ Microcefalia, paladar ojival, puente nasal ancho. ❖ Cejas espesas, hirsutismo ❖ Discapacidad intelectual y retraso en el lenguaje ❖ Sindactilia 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Retraso en el crecimiento prenatal ❖ Anomalías en los miembros superiores ❖ Sinofridia ❖ Nariz pequeña 	NIPBL SMC1A SMC3 RAD21 HDAC8 ANKRD11
Síndromes con craneo-sinostosis	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Pulgares anchos, clinodactilia, sindactilia, ausencia falanges ❖ Talla baja y discapacidad intelectual. ❖ Paladar ojival, fisuras palpebrales antimongoloides, hipertelorismo 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Acrocefalia (Apert) y turribraquicefalia (Pfeiffer) ❖ Nariz pequeña ❖ En algunos casos leves pueden tener inteligencia conservada 	FGFR1 FGFR2 FGFR3
Síndrome de Saethre-Chotzen	<ul style="list-style-type: none"> ❖ 1º dedo del pie ancho, clinodactilia, sindactilia y braquidactilia. ❖ Retraso en el crecimiento y baja talla. 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Inteligencia normal ❖ Braquicefalia y gran asimetría facial ❖ Nariz normal 	TWIST1
GCPS	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Pulgares anchos, polidactilia y sindactilia. ❖ Discapacidad intelectual ❖ Hipertelorismo 	<ul style="list-style-type: none"> ❖ Macrocefalia ❖ La nariz no suele ser prominente ❖ No talla baja 	GLI3

Tabla 7: Resumen principales características similares y diferenciales entre los principales diagnósticos diferenciales del RST.

8. SEGUIMIENTO

A pesar del gran avance en el conocimiento médico sobre la clínica y la historia natural de la enfermedad durante los últimos años y de que estén surgiendo nuevas terapias genéticas y epigenéticas muy prometedoras para el abordaje de la misma, no se habían actualizado las guías de práctica clínica para el cuidado y seguimiento de estos pacientes desde el protocolo propuesto en 2003 de *Wiley et al*⁽¹³⁾. La necesidad urgente de mejorar y personalizar el protocolo estándar de seguimiento con los nuevos conocimientos obtenidos promovió que en el 2015 el grupo de pediatras italianos *Milani et al*⁽⁶⁾ redactaran una nueva propuesta para su seguimiento. (Ver Anexo 5).

Este último protocolo de seguimiento se basa en la literatura y en sus experiencias personales, de manera que recomiendan evaluaciones médicas cada seis meses entre los 6 y 30 meses, a partir de los 3 años anuales así como en la adolescencia (*Tabla 8*).

Evaluación	Momento del diagnóstico	6 Meses	12 Meses	18 Meses	24 Meses	30 Meses	3 Años-Adolescencia (Anual)	Adolescencia
RM cerebral y médula	X							X
Evaluación neuropsiquiátrica	X							X
Evaluación audiológica	X	X	X	X	X	X	X	X
Evaluación oftalmológica	X	X		X		X	X	X
Evaluación ortopédica	X	X	X	X	X	X	X	X
Evaluación cardiológica	X							X
Ecografía renal	X							X
Examen dental			X	X	X	X	X	X
Evaluación endocrina	X					X		X
Evaluación dermatológica	X							X
Consulta genética	X							X
Toma de tensión arterial							X	X

Tabla 8. Tabla que representa el protocolo de seguimiento propuesto por *Milani et al*⁽⁶⁾ para los pacientes con SRT.

El manejo de las evaluaciones médicas, ajustadas por edad, incluye:

- ❖ Evaluaciones audiológicas con potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) cada 6 meses desde el diagnóstico y, a partir de los 3 años, cada año.
- ❖ Examen dental a partir del primer año cada 6 meses y anual a partir de los 3 años.
- ❖ Evaluación oftalmológica en el diagnóstico, a los 6 meses y, a partir de entonces, cada año.

- ❖ Evaluación endocrinológica en el diagnóstico, a los 30 meses y en la adolescencia.
- ❖ Toma de presión arterial anual a partir de los 3 años.
- ❖ Evaluaciones ortopédicas de sus pulgares y dedos gordos de los pies, así como de sus articulaciones y la columna dorsal cada 6 meses desde el diagnóstico y, a partir de los 3 años, cada año.
- ❖ Al menos una evaluación en el diagnóstico y otra en la adolescencia del tipo: cardiológica, neuropsiquiatría, dermatológica y de consulta genética.

En el caso de encontrarse en el momento del diagnóstico alteraciones cerebrales o medulares en la RM, alteraciones dermatológicas, cardiológicas o endocrinas se deberá proceder al seguimiento recomendado según el especialista de las mismas.

A su vez, otros controles tradicionales que recomendaban *Wiley et al*⁽¹³⁾ y que se mantienen actualmente son:

- ❖ Monitorización del crecimiento con las tablas construidas específicamente para estos niños (Ver Anexo 1)⁽⁵⁾.
- ❖ Evaluación multidisciplinar en cuestiones como habilidades motoras finas y gruesas, habla y lenguaje, habilidades cognitivas y así como las logopédicas.
- ❖ Valoración de reflujo esofagagástrico así como del estreñimiento.
- ❖ Valoración de presencia de criptorquidia en varones.
- ❖ Evaluación de apnea obstructiva del sueño en caso de roncar, posiciones extrañas durante el sueño, desvelos nocturnos e hipersomnía diurna.

A su vez, este manejo debería estar ajustado en la adolescencia, donde se sabe que algunas cuestiones particulares son distintas, como la tendencia a la obesidad, los trastornos emocionales y características oftalmológicas⁽⁶⁾.

A pesar de que más del 90% de los niños con SRT sobreviven y llegan a la etapa adulta, **no se han desarrollado** hasta la fecha **guías estandarizadas en el manejo del paciente con SRT adulto**.

A menudo, en la gran mayoría de los síndromes genéticos los problemas médicos cambian con los años y existe un conocimiento limitado sobre el manejo de los adultos con anomalías genéticas. El cuidado de estos pacientes adultos es particularmente complejo, consume mucho tiempo y no tiene un método estandarizado.

En las pocas revisiones que se encuentran sobre el SRT en adultos, destacan la importancia y la atención de los problemas médicos que empeoraban en esta etapa, destacando los problemas con la obesidad, el agravamiento de sus problemas psiquiátricos (ansiedad, inestabilidad emocional y comportamiento agresivo)⁽¹¹⁾ así como el deterioro de sus habilidades intelectuales⁽¹²⁾.

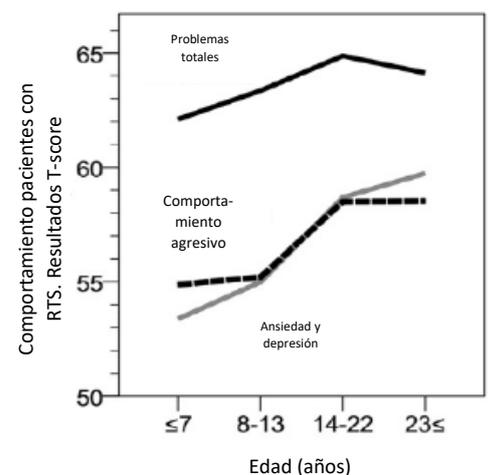


Figura 19. Gráfica obtenida de referencia nº11 que representa el aumento de patología psiquiátrica con la edad en los pacientes con SRT. Línea discontinua agresividad. Línea continua ansiedad.

9. ABORDAJE TERAPÉUTICO

Actualmente, sólo disponemos de tratamiento sintomático para los pacientes con SRT, entre los cuales se incluye⁽³⁾:

- ❖ **Programas de intervención temprana** que se basen en una educación especial, entrenamiento vocal con un logopeda, fisioterapia y ergoterapia para desarrollar al máximo sus habilidades dentro de la enfermedad.
- ❖ Estrategias en el manejo de las **alteraciones en el comportamiento**, que incluya la derivación a un psicólogo o psiquiatra y considere si es necesaria medicación al respecto.
- ❖ Alimentación con sonda nasogástrica en caso requerirla los primeros meses, así como manejo agresivo del **reflujo gastroesofágico y estreñimiento**.
- ❖ **Profilaxis antibiótica** para las infecciones de vía aérea superior.
- ❖ Tratamiento estándar **oftalmológico** de los errores refractivos, estrabismo, glaucoma, cataratas u otras anomalías oculares.
- ❖ Corrección de **problemas auditivos** (hipoacusia) que pudiese presentar.
- ❖ Reparación quirúrgica en caso de contenga una desviación muy significativa del pulgar o en caso de duplicación del primer dedo del pie.
- ❖ Tratamiento apropiado de la **apnea obstructiva del sueño** en caso de detectarse.
- ❖ Reparación quirúrgica de las malformaciones **cardíacas, renales, genitourinarias** (criptorquidia) u otras que amenacen la vida del paciente.
- ❖ En caso de cirugía, es importante que el **anestesista** tenga el conocimiento de la enfermedad, dado que las paredes de su laringe son fácilmente colapsables, por lo que deberán ser intubados y extubados con más rapidez de lo habitual⁽⁶⁴⁾. Además, las intervenciones repetidas pueden provocar alergia al látex.

Sin embargo, se está llevando a cabo varios intentos para realizar un abordaje terapéutico encaminado a mejorar los síntomas del SRT. Dado que las mutaciones genéticas son irreversibles y dado que abordaje terapéutico en este ámbito por ahora está muy limitado, las **modificaciones epigenéticas** pueden ser una buena alternativa para suplir los defectos de las mismas. Es por ello que la gran mayoría de las investigaciones que se están llevando a cabo actualmente están enfocados en la modulación de actividades enzimáticas que suplan el déficit causado por la mutación.⁽³³⁾

Un estudio que se realizó en ratones recién nacidos cuyo genotipo era *CBP +/-* presentaron defectos esqueléticos atenuados gracias a una terapia de reemplazamiento que se les realizó intraútero, en donde se les administró la **proteína morfogénica ósea 2** ⁽²⁹⁾ (también conocida como BMP2, de manera que se trata de un factor de crecimiento perteneciente a la familia de TGF-beta capaces de inducir fuertemente la formación de hueso nuevo, cartílago y tejido conjuntivo).

A su vez, encontramos evidencias de una estrategia terapéutica que permite rescatar las alteraciones epigenéticas derivadas de la disfunción o deficiencia de las acetiltransferasas *CBP* y *p300*. Tratamientos con inhibidores de la enzima histona deacetilasa (HDACi), como el **ácido hidroxámico suberoilánilida** (también conocido como AHSa, vorionostat y Zolinza) o la **tricostatina A** han demostrado mejorar la plasticidad sináptica y la discapacidad intelectual en varios ratones con la variante

patogénica *CBP* ⁽³⁰⁻³¹⁾ (al inhibir la enzima histona deacetilasa se incrementa la acetilación de las histonas lo cual mejora tanto la memoria como la plasticidad sináptica).

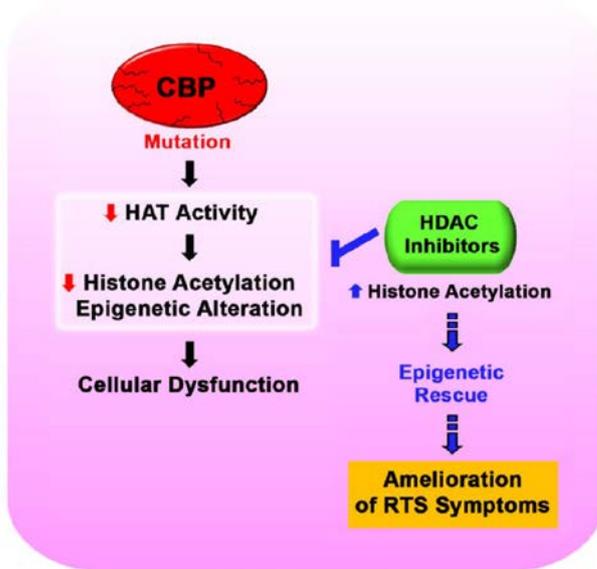


Figura 20: obtenida de bibliografía 33: una manera de rescatar la disminución de la actividad enzimática acetiladora de histonas debida a la disfunción de las proteínas CBP y p300 sería compensando dicho déficit mediante la inhibición de la enzima deacetiladora de histonas. Este rescate epigenético de la actividad acetiladora podría menguar los síntomas en los pacientes con SRT.

Más allá de la investigación con ratones, se está llevando a cabo un **ensayo clínico**⁽³²⁾ por parte de la Universidad de Burdeos (el cual comenzó en el año 2012 y se encuentra en fase II de investigación) con 41 pacientes con SRT entre 6 y 21 años con mutaciones en el gen *CBP* o *EP300* confirmados, a los cuales se les está dando una dosis de 30 mg/kg/día de **ácido valproico**, un inhibidor de la enzima histona deacetilasa de clase II. Este ensayo cuádruple ciego contiene un grupo placebo compuesto por 20 pacientes con SRT con el cual se compara parámetros como test de memoria, test de coordinación motora, perfil de discapacidad intelectual, perfil de actividad acetiladora de histonas y nivel de acetilación global entre otras.

No obstante, a pesar de los resultados prometedores que pueden contener estos inhibidores de la enzima deacetiladora de histonas, la falta de especificidad de las mismas puede provocar un cambio en la acetilación de histonas, incrementando los niveles de acetilación en una amplia variedad de promotores de genes. Es por ello, que convendría investigar una alternativa que aumentase la expresión de *CBP/p300* y con ello la activación exclusiva de la acetilación de histonas dependientes de las mismas⁽³³⁾.

Por último, cabe destacar el aspecto del **apoyo familiar** que realizan asociaciones como la AESRT (*Asociación Española de Síndrome de Rubinstein Taybi*), con especial involucración del Dr. Sixto, y el centro médico de la Universidad de Leiden (Holanda) como centro de referencia del SRT, con el Dr. Raoul Hennekam.



3. CASO CLÍNICO

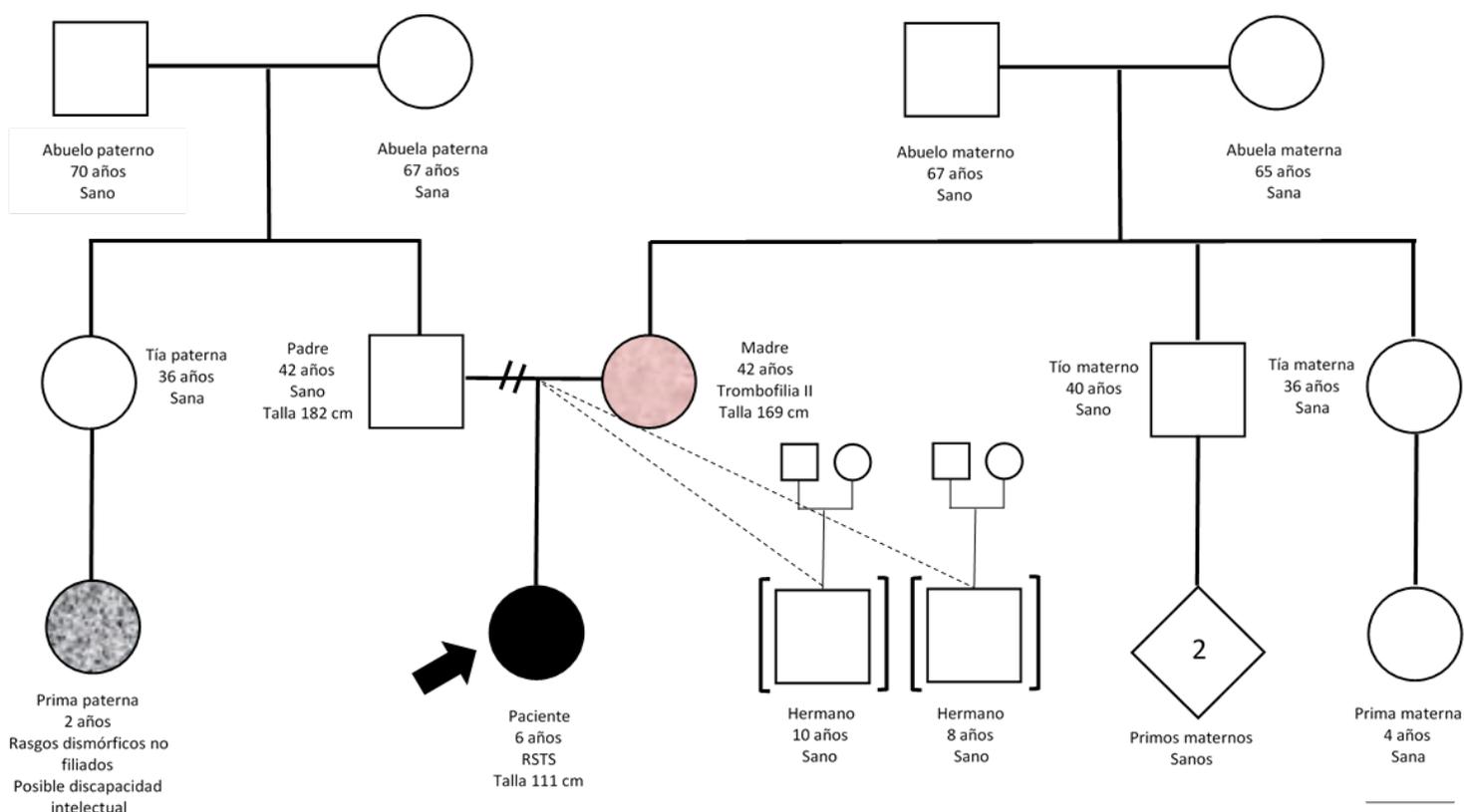
Paciente de sexo femenino con SRT que acude por primera vez a la consulta con 6 años y 8 meses. El diagnóstico se realizó a los 5 años en su hospital de procedencia en el cual, dada la asociación que poseía de retraso psicomotor, hipoacusia y fenotipo peculiar, se le realizó un estudio de secuenciación masiva del exoma y se halló una variante patogénica con las siguientes características:

- Posición cromosómica: chr22:41553297
- Genotipo: G/A
- Gen: **EP300**
- Transcrito: NM_001429.3
- Cambio nucleótido: c.3386G>A
- Proteína: p.(Trp1129*)
- Exon: exón 18
- Efecto: missense
- Cigosidad: heterocigótico
- Categorización de la variante: probablemente patogénica

Esta variante patogénica en el gen *EP300* junto el contexto clínico confirmó el SRT. La variante de pérdida de función identificada no había sido previamente registrada en la literatura ni en las bases de datos consultadas asociadas a un fenotipo específico. Esta podría dar lugar a la degradación del ARN a través de la ruta NMD (Nonsense Mediated Decay), mecanismo de vigilancia celular del ARN mensajero que evita la expresión de proteínas truncadas o erróneas, o bien generar una proteína truncada con un efecto dominante negativo. Se encontró además una mutación en el cromosoma 9 en el gen *NPR2* cuya categorización fue como variante de significado incierto.

Tras el diagnóstico genético, es remitida a la consulta para el seguimiento del SRT.

❖ Árbol genealógico:



❖ Historia clínica:

Como antecedentes familiares se destaca trombofilia materna controlada con heparina durante el embarazo. En cuanto a los antecedentes personales de la paciente se encuentra:

- Embarazo: controlado, de alto riesgo por la trombofilia materna. Ecografías prenatales con **retraso de crecimiento intrauterino**. Parto inducido vaginal a las 38,5 semanas.
- Recién nacido: madre refiere cianosis perinatal y APGAR de 7/9. Peso de 2.000 gramos. **Microcefalia** (no se encuentran datos concretos de perímetro cefálico y longitud). Fenotipo dismórfico con alteraciones en los pies descritos en el nacimiento.
- Alimentación: lactancia materna hasta los 2 meses suspendida por diagnóstico de hepatitis C de la madre. La madre refiere abundante **regurgitación** de la leche durante su lactancia.
- Vacunas: completas según calendario vacunal.
- Desarrollo psicomotor: sedestación a los 6 meses. Deambulación a los 17 meses. Lenguaje primeras palabras a los 2 años.
- Otoemisiones acústicas y cribaje endocrinológico normales.

Como antecedentes patológicos se encuentra una evaluación por parte de otorrinolaringología. La pediatra, dado el retraso en el lenguaje decidió derivar a la paciente para la realización de potenciales evocados auditivos de tronco cerebral (PEATC) en donde se halló una **hipoacusia de transmisión** y malformaciones en el oído medio y externo, controlada desde entonces por parte de otorrinolaringología. Además, la madre refiere **otitis de repetición** durante toda su infancia así como un total de **17 neumonías** que requirieron ingreso hospitalario en varias ocasiones. Amigdalectomizada y adenectomizada a los 5 años.

❖ Exploración física:

Medidas antropométricas:

- Edad 6 años y 8 meses.
- Peso 17,9 kg (P3).
- Talla 111 cm.
- Perímetro cefálico 46,3 cm (P<2).
- Envergadura 106,6 cm.
- DICE: 7cm. DICI: 2,7 cm.
- Filtrum 1,4 cm.
- Orejas 5 cm de longitud con antihélix prominente simétricas.
- Perímetro torácico 59,5 cm. Distancia intermamilar 12 cm.
- Cociente distancia intermamilar/perímetro torácico: 0,2.

Longitud de manos: palma 7,5 cm, longitud total 12,5 cm. Pie derecho: 15,5 cm longitud hasta el 2º dedo y 14,5 cm de longitud hasta primer dedo. Pie izquierdo: 16 cm hasta 2º dedo y 15 cm hasta primer dedo.

Fenotipo: **dismórfico SRT leve o tipo 2**. La paciente se encuentra colaborativa y conectada con el entorno. Se observa:

- Orejas de implantación normal.
- Implantación posterior de cabello bajo con signo del *lamido de vaca*.
- **Hendiduras palpebrales hacia abajo.**
- Nariz: corta, **leve prominencia del dorso nasal**, narinas amplias algo lateralizadas y antevertidas.
- Filtrum alargado.
- Boca pequeña con **paladar ojival y mal posición dentaria.**
- Tórax normoconfigurado con escápulas aladas y distancia intermamilar reducida.
- Auscultación cardiopulmonar normal.
- Abdomen normal.
- Genitales femeninos prepuberales normales.
- **Manos con dedos cortos e implantación proximal de pulgares. No pulgares ensanchados.**
- Pies: **dedos cortos y anchos.** Aumento del espacio entre 1^{er} y 2^o dedo. Acortamiento del 3^{er} y 5^o dedo. Pie derecho con **clinodactilia** del 2^o y 3^{er} dedo. Leve **sindactilia** entre 2^o y 3^{er} dedos.
- **Tono muscular algo disminuido.**
- Reflejos normales.
- **Hiperlaxitud** pequeñas y grandes articulaciones.

❖ **Evolución:**

Tras el diagnóstico confirmado de la enfermedad y dadas las características de la misma, se deriva a los siguientes servicios para descartar patología asociada:

- Ortopedia infantil: se confirma pies en aducto y primer dedo en aducto bilateral con braquimetatarsiano del primer dedo bilateral así. Se indican férulas correctoras y con posible intervención quirúrgica en el futuro.
- Cardiología pediátrica: se confirma normalidad cardiovascular.
- Psiquiatría infantil: se le practica test WISC-IV donde obtiene un **CI total de 89 (normal-bajo)**. La escala de desarrollo psicomotor de la primera infancia de Brunet Lezine obtiene un resultado de 72,28.
- Gastroenterología: dado sus antecedentes de neumonías por repetición se decide llevar a cabo una ph-metría para descartar **reflujo gastroesofágico**, cuyo resultado es negativo.
- Oftalmología: **estrabismo convergente** ojo derecho.
- Endocrinología: normalidad endocrinológica
- Neumología: normalidad neumológica.

La paciente acude al colegio con normalidad pero con apoyo escolar y habiendo repetido un curso. Buena adaptación escolar.

4. DISCUSIÓN

Las pequeñas alteraciones dismórficas que presentaba la paciente junto con sus antecedentes patológicos poco llamativos retrasaron el diagnóstico del SRT hasta los 5 años de edad. No se pudo realizar un diagnóstico clínico claro de SRT y fue el hallazgo de la variante patogénica en el gen *EP300* el punto decisivo y clave para el mismo. Este retraso diagnóstico ilustra la relación entre mutación del **gen *EP300*** y el **fenotipo leve** que encontramos con mayor frecuencia en estos pacientes. El árbol genealógico no revela antecedentes familiares patológicos significativos que pudiesen estar en relación con la enfermedad de la paciente. Es probable por lo tanto que se trate de un caso esporádico por una **mutación de novo**.

La paciente carecía del hallazgo más significativo y representativo del SRT: los pulgares anchos. Como se ha comentado, esta ausencia es frecuente en los pacientes con esta variante patogénica, en donde las anomalías esqueléticas pueden llegar a ser leves o incluso ausentes. No obstante, sí que presentaba una implantación proximal de los pulgares así como ciertas anomalías fenotípicas en los dedos de los pies: **primer dedo del pie ancho** en ambos pies, sindactilias y clinodactilias. Es importante tener en mente el diagnóstico de SRT ante dichas alteraciones tanto en manos como en pies. Otras alteraciones morfológicas que encontramos en la paciente son las **hendiduras palpebrales inclinadas, estrabismo, hipoacusia**, el puente nasal ancho, paladar ojival, mal posición dental, tono disminuido e hiperlaxitud de las pequeñas y grandes articulaciones.

Además, la paciente mostraba un **coeficiente intelectual cercano a la normalidad**, hallazgo que en el estudio de Fergelot et al⁽⁶³⁾ encontraba en el 62% de los pacientes con mutación en el gen *EP300*, en comparación con la poca frecuencia (14%) que se encuentra dicho CI en los pacientes con mutación en el gen *CREBBP*.

Otras características propias del SRT que encontramos en la paciente son su **talla baja** (P3), acompañada de **bajo peso** (P3) y **microcefalia** (P<2). Cabe descartar el hallazgo de **retraso de crecimiento intrauterino**. Clásicamente el SRT se había relacionado con un crecimiento intrauterino normal con posterior deterioro del crecimiento postnatal. Sin embargo, Spina S et al⁽⁴⁾ hallaron CIR hasta en un 30% de los pacientes con SRT. La variante patogénica *EP300* también se ha asociado a un aumento de la incidencia de preeclampsia en los embarazos de madres con pacientes SRT, no hallándose este dato en este paciente.

Es importante señalar las múltiples **infecciones de repetición** que ha padecido durante la infancia, circunstancia propia de la enfermedad (otitis de repetición y neumonías). Sin embargo, se descartó reflujo gastroesofágico, entidad frecuente en el SRT que agrava las complicaciones infecciosas.

Por último, el seguimiento llevado a cabo a la paciente remarca la importancia de un abordaje multidisciplinar y consensuado en el manejo de la enfermedad.

5. COMENTARIOS FINALES

- ❖ El síndrome de Rubinstein Taybi (SRT) es un **síndrome plurimalformativo autosómico dominante** raro, que se da en 1 de cada 100.000-125.000 recién nacidos, caracterizado por alteraciones morfológicas faciales típicas, pulgares y primer dedo del pie anchos y angulados, talla baja y discapacidad intelectual moderada-severa.
- ❖ Dentro de las alteraciones morfológicas faciales encontramos **hendiduras palpebrales inclinadas**, columbela baja, paladar ojival, “sonrisa en mueca” y dientes “en cúspide en garra”. El hallazgo de **pulgares anchos** es la malformación esquelética más llamativa de la enfermedad. Otras alteraciones dismórficas que se pueden hallar son alteraciones oftalmológicas, criptorquidia y defectos cardíacos y renales congénitos.
- ❖ La **talla baja** en estos pacientes es un dato constante en la mayoría de los casos. Los percentiles de peso, talla y perímetro craneal decaen rápidamente en el recién nacido.
- ❖ La asociación con **discapacidad intelectual** del SRT se da en la gran mayoría de los pacientes. El coeficiente intelectual medio se sitúa entre 36 y 51 puntos. También es posible encontrar diversas alteraciones psiquiátricas, como trastornos en el comportamiento, los cuales suelen empeorar al llegar a la etapa adulta.
- ❖ No existen unos criterios **diagnósticos** clínicos estandarizados de la enfermedad. El diagnóstico genético se encuentra de un 55% a un 78% de las veces, habiéndose asociado con **alteraciones genéticas** en los genes *CREBBP* (50-70%) y *EP300* (5-8%). La gran mayoría de las veces son mutaciones de novo, habiéndose descrito en la literatura algunos casos de herencia familiar. Las **mutaciones puntuales** son más frecuentes que las alteraciones cromosómicas. Se aconseja comenzar con FISH y a continuación con secuenciación del exoma para el diagnóstico. Se ha descrito como mecanismo patogénico posible tanto la haploinsuficiencia debida al déficit de función de un alelo así como la dominancia negativa del producto anómalo.
- ❖ Los genes *CREBBP* y *EP300* codifican las proteínas **CBP** y **p300** respectivamente. Ambas proteínas son proteínas con actividad intrínseca de histona acetiltransferasa. Regulan la expresión génica en mecanismos celulares durante el desarrollo embrionario así como durante el crecimiento postnatal.
- ❖ No se ha relacionado una **asociación genotipo-fenotipo clara**. Sin embargo, la gran mayoría de los estudios realizados ha constatado la presencia de un fenotipo leve en los pacientes portadores de la variante patogénica *EP300*.
- ❖ Los principales **diagnósticos diferenciales clínicos** que se deben tener en cuenta son el GTPTS, FLHS, CdLS, GCPS, síndromes con craneosinostosis y de Saethre-Chotzen.
- ❖ Es importante un **abordaje multidisciplinar en el seguimiento** de estos pacientes, que incluya evaluaciones neuropsiquiátricas, auditivas, oftalmológicas, ortopédicas, cardiológicas, dentales, endocrinológicas y dermatológicas.
- ❖ El **tratamiento del SRT es sintomático**, según las alteraciones que presenten los pacientes. Se está realizando un ensayo clínico con **ácido valproico** en dichos pacientes, cuyo objetivo es una modificación epigenética de la enfermedad en donde se intenta suplir la disfunción histona acetiltransferasa de las proteínas alteradas.

6. BIBLIOGRAFÍA

1. Spena, S., Gervasini, C., & Milani, D. Ultra-Rare Syndromes: The Example of Rubinstein–Taybi Syndrome. *J Pediatr Genet* 2015;4:177–186.
2. Douglas T. Hutchinson, MD, Ryan Sullivan, BS. Rubinstein-Taybi Syndrome. *J Hand Surg Am.* r Vol. 40, August 2015
3. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. Rubinstein-Taybi Syndrome. *GeneReviews*® August 7, 2014.
4. Spena S, Milani D, Rusconi D, et al. Insights into genotype phenotype correlations from *CREBBP* point mutation screening in a cohort of 46 Rubinstein-Taybi syndrome patients. *Clin Genet* 2014
5. Beets L, Rodríguez-Fonseca C, Hennekam RC. Growth charts for individuals with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A* 2014;164A(9):2300–2309
6. Milani D, Manzoni FMP, Pezzani L, Ajmone P, Gervasini C, et al. Rubinstein-Taybi syndrome: Clinical features, genetic basis, diagnosis, and management. *Ital J Pediatr.* 2015;41(1):1–9.
7. Yamamoto T, Kurosawa K, Masuno M, Okuzumi S, Kondo S, et al. Congenital anomaly of cervical vertebrae is a major complication of Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2005;135:130–3.
8. Johannesen EJ, Williams T, Miller DC, Tuller E. Synchronous ovarian and endometrial carcinomas in a patient with Rubinstein-Taybi syndrome: a case report and literature review. *Int J Gynecol Pathol* 2015;34(2):132–135
9. Candan S, Ornek C, Candan F. Ocular anomalies in Rubinstein–Taybi syndrome. *Clin Dysmorphol.* 2014;23(4):138–42.
10. Salehi Omran MR, Sorkhi H, Asghari Vostacolae Y, Ghabeli Juibari A. Rubinstein-Taybi Syndrome; A case report. *Iran J Child Neurol.* 2011;5(2):39–42.
11. Yagihashi T, Kosaki K, Okamoto N, et al. Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome. *Congenit Anom (Kyoto)* 2012;52(2):82–86
12. Stevens CA, Pouncey J, Knowles D. Adults with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet.* 2011;155A:1680–4.
13. Wiley S, Swayne S, Rubinstein JH, Lanphear NE, Stevens CA. Rubinstein-Taybi syndrome medical guidelines. *Am J Med Genet A.* 2003;119A:101–10.
14. Campeau PM, Kim JC, Lu JT, et al. Mutations in *KAT6B*, encoding a histone acetyltransferase, cause Genitopatellar syndrome. *Am J Hum Genet* 2012;90(2):282–289
15. Bergmann, C., Spranger, S., Javaher, P. et al. *Oral Maxillofac Surg* (2011) 15: 103.
16. Hood RL, Lines MA, Nikkel SM, et al; FORGE Canada Consortium. Mutations in *SRCAP*, encoding SNF2-related *CREBBP* activator protein, cause Floating-Harbor syndrome. *Am J Hum Genet* 2012;90(2):308–313
17. Nikkel S. M., Dauber A., de Munnik S. et al. The phenotype of Floating-Harbor syndrome: clinical characterization of 52 individuals with mutations in exon 34 of *SRCAP*. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2013, 8:63.
18. Kline AD, Moss JF, Selicorni A, Bisgaard AM, Deardorff MA, Gillett PM, et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat Rev Genet.* 2018;19(10):649–66.
19. Woods, S. A. et al. Exome sequencing identifies a novel *EP300* frame shift mutation in a patient with features that overlap Cornelia de Lange syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 164A, 251–258 (2014).
20. Yan W, Liu S, Xu E, et al. Histone deacetylase inhibitors suppress mutant p53 transcription via histone deacetylase 8. *Oncogene* 2013;32(5):599–609
21. Liu G, Xia T, Chen X. The activation domains, the proline-rich domain, and the C-terminal basic domain in p53 are necessary for acetylation of histones on the proximal p21 promoter and interaction with p300/CREB-binding protein. *J Biol Chem.* 2003; 278:17557–17565.
22. Christopher D. Conrady; Bhupendra C. Patel ; Sandeep Sharma. Apert Syndrome. *StatPearls - NCBI Bookshelf* January 21, 2019.
23. Joe M Das; Steve S. Bhimji. Pfeiffer Syndrome. *StatPearls Publishing*; 2019 Jan.
24. Fenwick AL, Bowdin SC, Klatt REM, Wilkie AOM. A deletion of *FGFR2* creating a chimeric IIIb/IIIc exon in a child with Apert syndrome. *BMC Med Genet.* 2011;12.
25. Gallagher ER, Ratisoontorn C, Cunningham ML. Saethre-Chotzen Syndrome. 2019;1–16.
26. Lamônica DAC, Maximino LP, Feniman MR, Silva GK, Zanchetta S, Abramides DVM, et al. Saethre-chotzen syndrome, Pro136His *TWIST* mutation, hearing loss, and external and middle ear structural anomalies: Report on a Brazilian family. *Cleft Palate-Craniofacial J.* 2010;47(5):548–52.

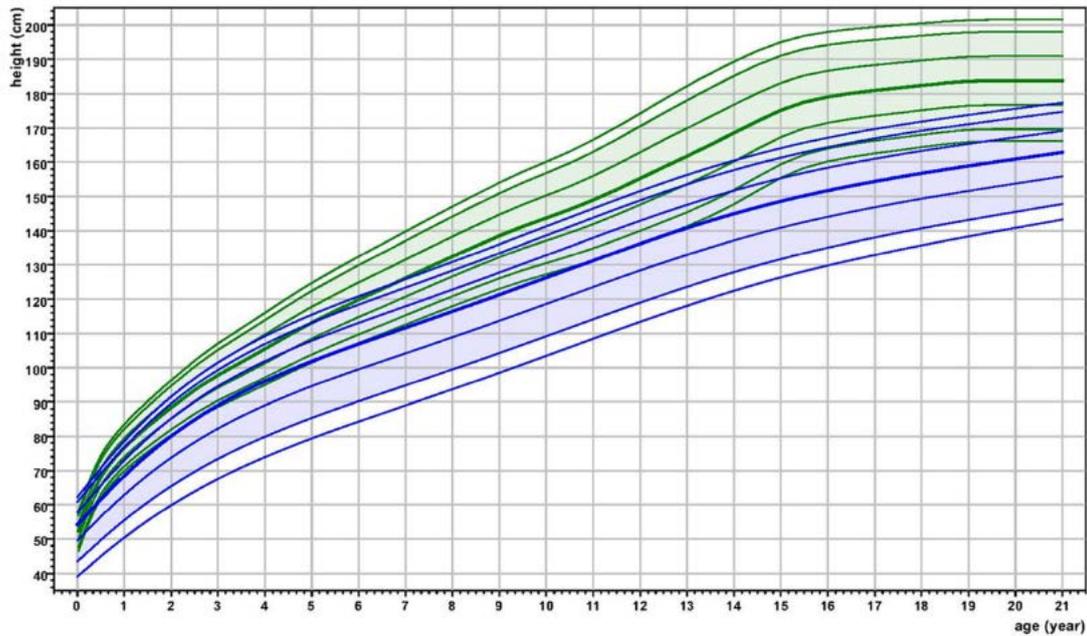
27. Duncan PA, Klein RM, Wilmot PL, Shapiro LR. Greig Cephalopolysyndactyly Syndrome. *Am J Dis Child.* 1979;133(8):818–21.
28. Biesecker LG. The Greig cephalopolysyndactyly syndrome. *GeneReviews*® June 19, 2014.
29. Shim JH, Greenblatt MB, Singh A, et al. Administration of BMP2/7 in utero partially reverses Rubinstein-Taybi syndrome-like skeletal defects induced by Pdk1 or *CBP* mutations in mice. *J Clin Invest* 2012;122(1):91–106
30. Vecsey CG, Hawk JD, Lattal KM, et al. Histone deacetylase inhibitors enhance memory and synaptic plasticity via CREB:*CBP*-dependent transcriptional activation. *J Neurosci* 2007;27(23):6128–6140
31. Lopez-Atalaya JP, Gervasini C, Mottadelli F, et al. Histone acetylation deficits in lymphoblastoid cell lines from patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *J Med Genet* 2012;49(1):66–74
32. Rubinstein-taybi FS De. Rubinstein-Taybi Syndrome : Functional Imaging and Therapeutic Trial (RUBIVAL). 2019;2–7. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01619644>
33. Park E, Kim Y, Ryu H, Kowall NW, Lee J, Ryu H. Epigenetic mechanisms of Rubinstein-Taybi syndrome. *Neuromolecular Med* 2014;16(1):16–24
34. Korzus E. Rubinstein-Taybi Syndrome and Epigenetic Alterations. *Neuroepigenomics in Aging and Disease.* 2017;978.
35. Petrij F, Giles RH, Dauwerse HG, Saris JJ, Hennekam RC, et al. Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator *CBP*. *Nature.* 1995;376(6538):348–51
36. Bartsch O, Schmidt S, Richter M, et al. DNA sequencing of *CREBBP* demonstrates mutations in 56% of patients with Rubinstein-Taybi syndrome (SRT) and in another patient with incomplete SRT. *Hum Genet* 2005;117(5):485–493
37. Negri G, Milani D, Colapietro P, et al. Clinical and molecular characterization of Rubinstein-Taybi syndrome patients carrying distinct novel mutations of the *EP300* gene. *Clin Genet* 2015; 87(2):148–154
38. Todas traslocaciones
39. Imaizumi K, Kuroki Y. Rubinstein-Taybi syndrome with de novo reciprocal translocation t(2; 16)(p13.3; p13.3). *Am. J. Med. Genet.* 1991;38:636-9.
40. Tommerup N, Van Der Hagen CB, Heiberg A. Tentative assignment of a locus for Rubinstein-Taybi syndrome to 16p13.3 by a de novo reciprocal translocation, t(7;16)(q34;p13.3). *Amer. J. Med. Genet.* 1992;44:237-41
41. Wallerstein R, Anderson CE, Hay B, Gupta P, Gibas L, et al. Submicroscopic deletion at 16p13.3 in Rubinstein-Taybi syndrome: frequency and clinical manifestations in a North American population. *J. Med. Genet.* 1997;34:203-6.
42. Petrij F, Dorsman JC, Dauwerse HG, Giles RH, Peeters T, Hennekam RC, et al. Rubinstein-Taybi syndrome caused by a De Novo reciprocal translocation t(2;16)(q36.3;p13.3). *Am J Med Genet.* 2000;92:47-52.
43. Hennekam R.C.M., Rubinstein-Taybi syndrome. *European Journal of Human Genetics* (2006) 14, 981-985.
44. Cotsirilos P, Taylor JC, Matalon R. Dominant inheritance of a syndrome similar to Rubinstein-Taybi. *Am J Med Genet* 1987; 26(1):85–93
45. Chiang PW, Lee NC, Chien N, Hwu WL, Spector E, Tsai AC. Somatic and germ-line mosaicism in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A* 2009;149A(7):1463–1467
46. Tajir M, Fergelot P, Lancelot G, et al. Germline mosaicism in Rubinstein-Taybi syndrome. *Gene* 2013;518(2):476–478
47. 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:2254–61
48. Iyer NG, Ozdag H, Caldas C. *p300/CBP* and cancer. *Oncogene.* 2004;23:4225–31.
49. Chan HM, La Thangue NB. *p300/CBP* proteins: HATs for transcriptional bridges and scaffolds. *J Cell Sci.* 2001;114(Pt 13):2363–73.
50. De Cesare, D. & Sassone-Corsi, P., 2000. Transcriptional regulation by cyclic AMP-responsive factors. *Progress in Nucleic Acid Research and Molecular Biology*, 2000;64:343–69.
51. Dillon N. Heterochromatin structure and function. *Biol Cell.* 2004;96(8):631–7.
52. Allis CD, Berger SL, Cote J, et al. New nomenclature for chromatin modifying enzymes. *Cell* 2007;131(4):633–636
53. Maureira AS. Función de los Factores de Transcripción CREB y C/EBPβ en la Actividad Transcripcional del Promotor de *RIC8B* humano. Universidad de Concepción. 2016
54. Wang J, Weaver IC, Gauthier-Fisher A, et al. *CBP* histone acetyltransferase activity regulates embryonic neural differentiation in the normal and Rubinstein-Taybi syndrome brain. *Dev Cell* 2010; 18(1):114–125
55. Oike Y, Hata A, Mamiya T, et al. Truncated *CBP* protein leads to classical Rubinstein-Taybi syndrome phenotypes in mice: implications for a dominant-negative mechanism. *Hum Mol Genet* 1999;8(3):387–396
56. Gervasini C, Castronovo P, Bentivegna A, et al. High frequency of mosaic *CREBBP* deletions in Rubinstein-Taybi syndrome patients and mapping of somatic and germ-line breakpoints. *Genomics* 2007;90(5):567–573

57. Bartsch O, Rasi S, Delicado A, et al. Evidence for a new contiguous gene syndrome, the chromosome 16p13.3 deletion syndrome alias severe Rubinstein-Taybi syndrome. *Hum Genet* 2006; 120(2):179–186
58. Rusconi D, Negri G, Colapietro P, et al. Characterization of 14 novel deletions underlying Rubinstein-Taybi syndrome: an update of the *CREBBP* deletion repertoire. *Hum Genet* 2015;134(6):613–626
59. Schorry EK, Keddache M, Lanphear N, Rubinstein JH, Srodulski S, et al. Genotype-phenotype correlations in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A*. 2008;146A:2512–9.
60. Demeer B, Andrieux J, Receveur A, Morin G, Petit F, et al. Duplication of 16p13.3 and the *CREBBP* gene: confirmation of the phenotype. *Eur J Med Genet*. 2013;56:26–31.
61. Hennekam RC, Tilanus M, Hamel BC, Voshart-van Heeren H, et al. Deletion at chromosome 16p13.3 as a cause of Rubinstein-Taybi syndrome: clinical aspects. *Am J Hum Genet*. 1993;52:255–62.
62. Kitabayashi I, Aikawa Y, Yokoyama A, Hosoda F, Nagai M, et al. Fusion of *MOZ* and *p300* histone acetyltransferases in acute monocytic leukemia with a t(8;22)(p11;q13) chromosome translocation. *Leukemia*. 2001;15:89–94.
63. 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;170(12):3069–82.
64. Kaur M, Yadav A. Anaesthetic implications of Rubinstein–Taybi syndrome. *Journal of Clinical Anesthesia* 56 (2019) 43–44
65. de Castro Coelho F, Câmara S, Alves I, Brazão K. Septate Uterus in a Girl with Rubinstein–Taybi Syndrome. *Case Rep Pediatr*. 2018.
66. Yagi Y, Kuwatsuka Y, Asai M, Honda M, Utani A. Coexistence of keloids and pilomatricoma in a patient with rubinstein-taybi syndrome. *Dermatol Online J*. 2018;24(1):4–6.
67. Ajmone PF, Avignone S, Gervasini C, Giacobbe A, Monti F, Costantino A, et al. Rubinstein–Taybi syndrome: New neuroradiological and neuropsychiatric insights from a multidisciplinary approach. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2018;177(4):406–15.
68. Boot M V., van Belzen MJ, Overbeek LI, Hijmering N, Mendeville M, Waisfisz Q, et al. Benign and malignant tumors in Rubinstein–Taybi syndrome. *Am J Med Genet Part A*. 2018;176(3):597–608.

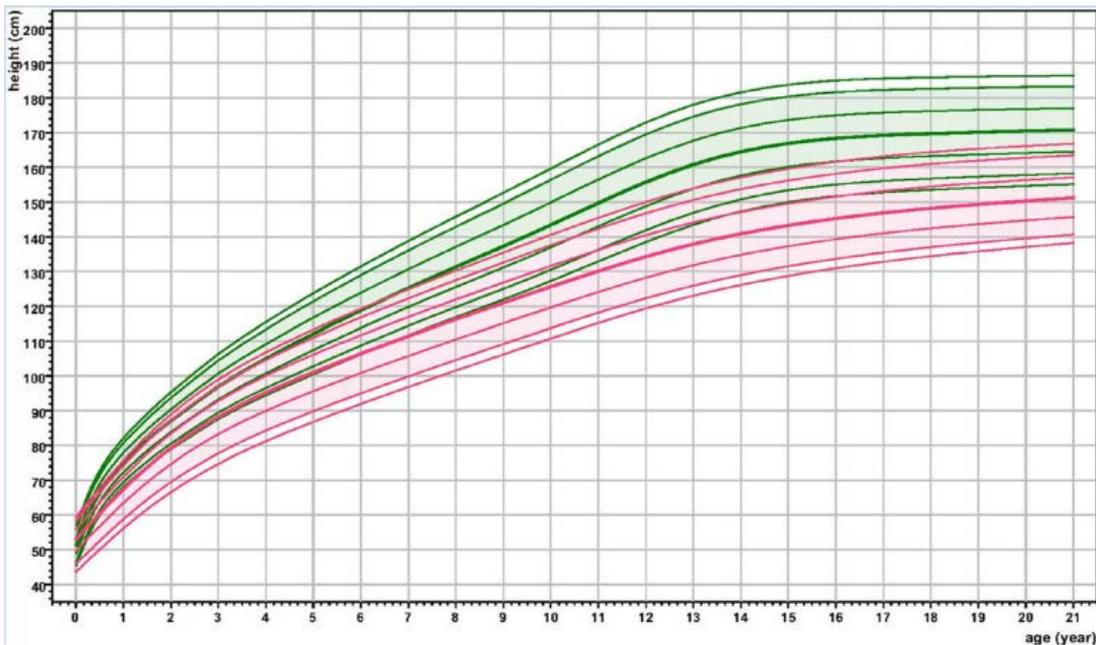
7. ANEXOS

1. Anexo 1: Gráficas pacientes con SRT.

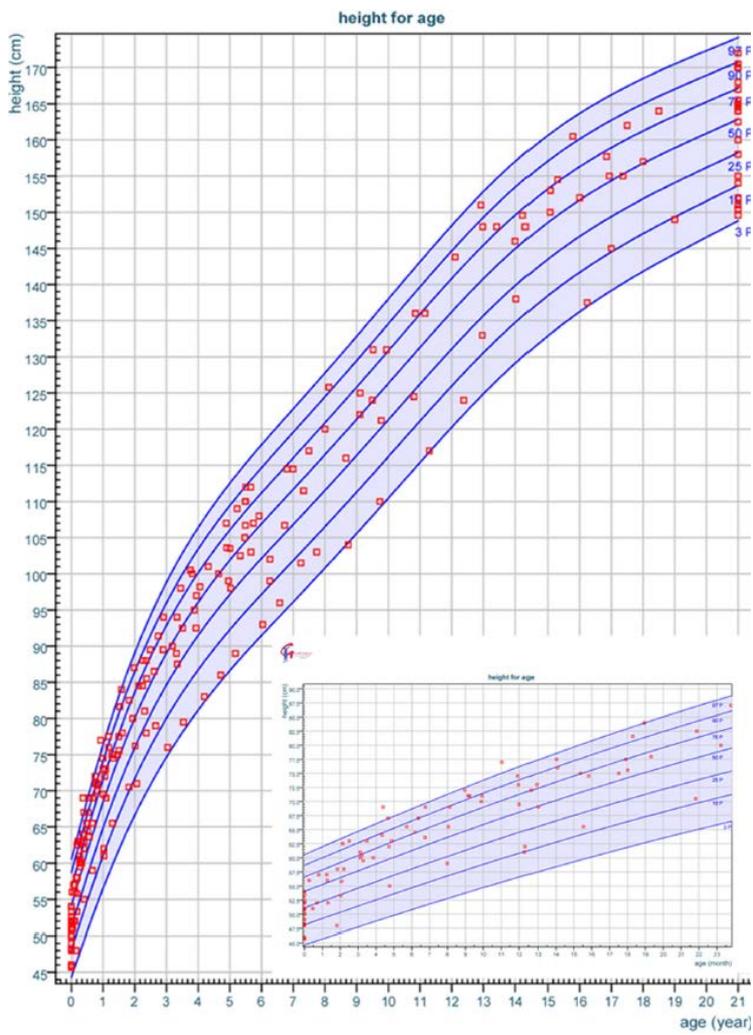
Gráficas desarrolladas por el grupo Beets L, Rodríguez-Fonseca C, Hennekam R ⁽⁵⁾C en el 2014 para pacientes con SRT.



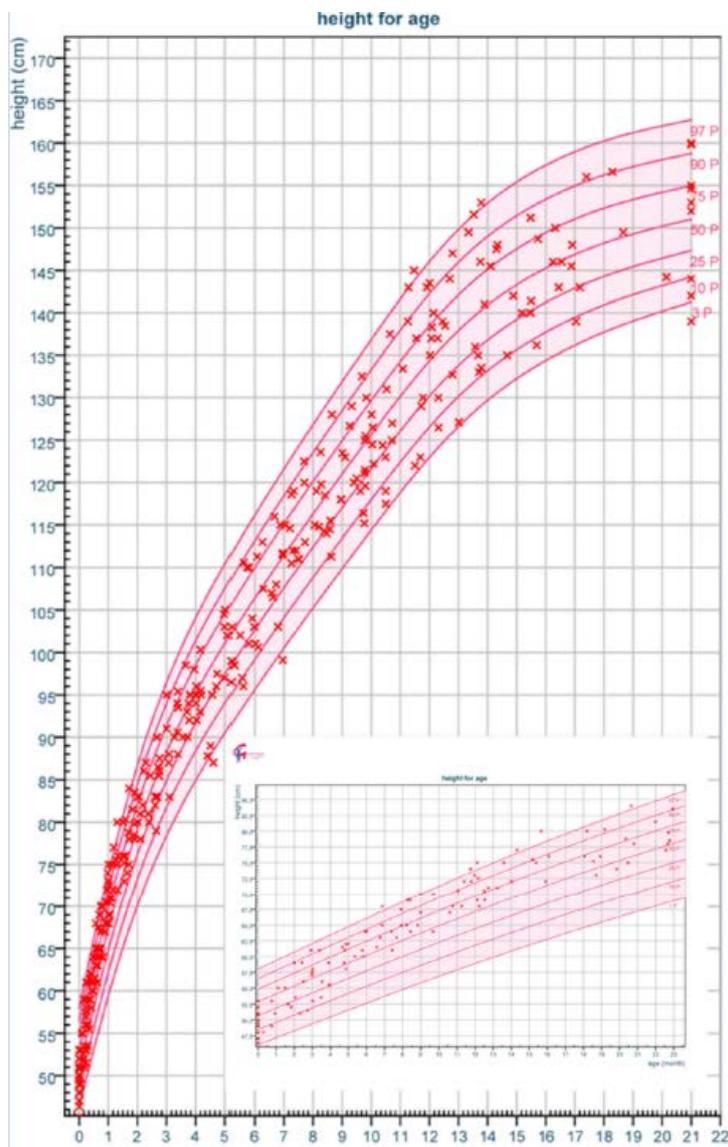
Gráfica 1: comparación para niños de la talla pacientes SRT en azul con la talla de crecimiento de referencia formada a partir de la cohorte de niños holandeses en el 2009 ajustada por edad.



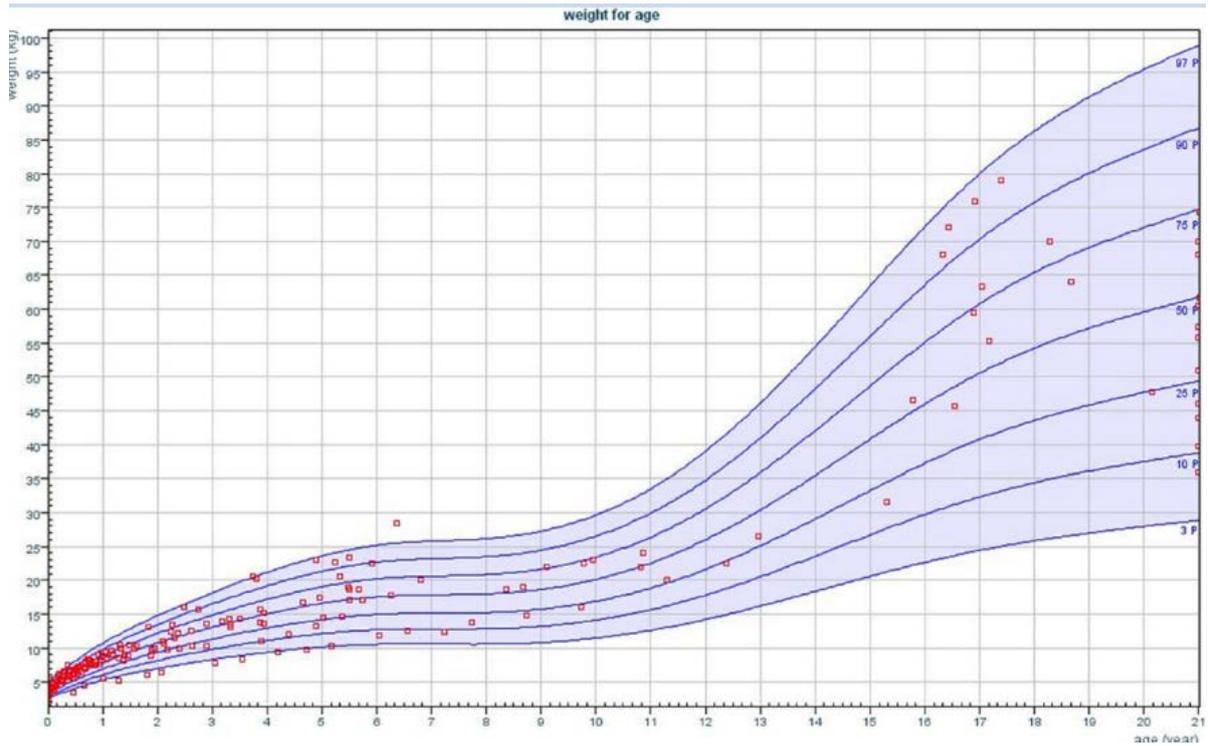
Gráfica 2: comparación para niñas de la talla de pacientes SRT en azul con la talla de crecimiento de referencia formada a partir de la cohorte de niñas holandesas en el 2009 ajustada por edad.



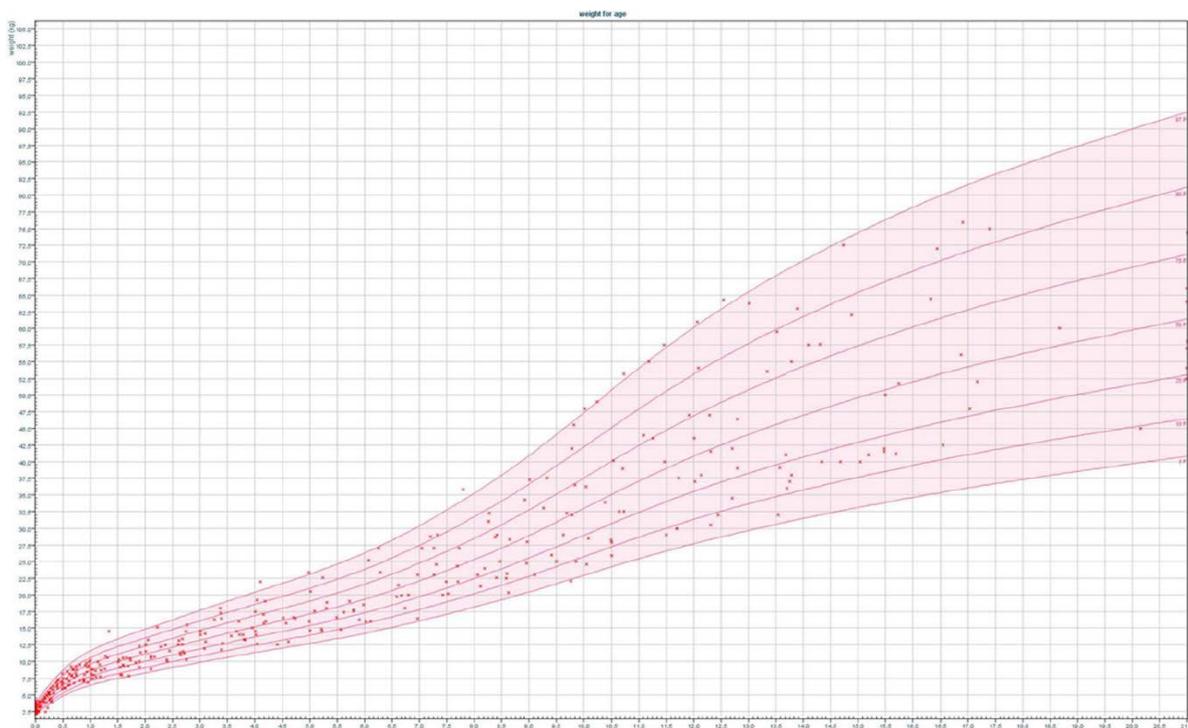
Gráfica 3: Talla de niños con SRT entre 0-21 años, construida a partir de los puntos que corresponden a cada dato individual de los pacientes que constituyeron el estudio.



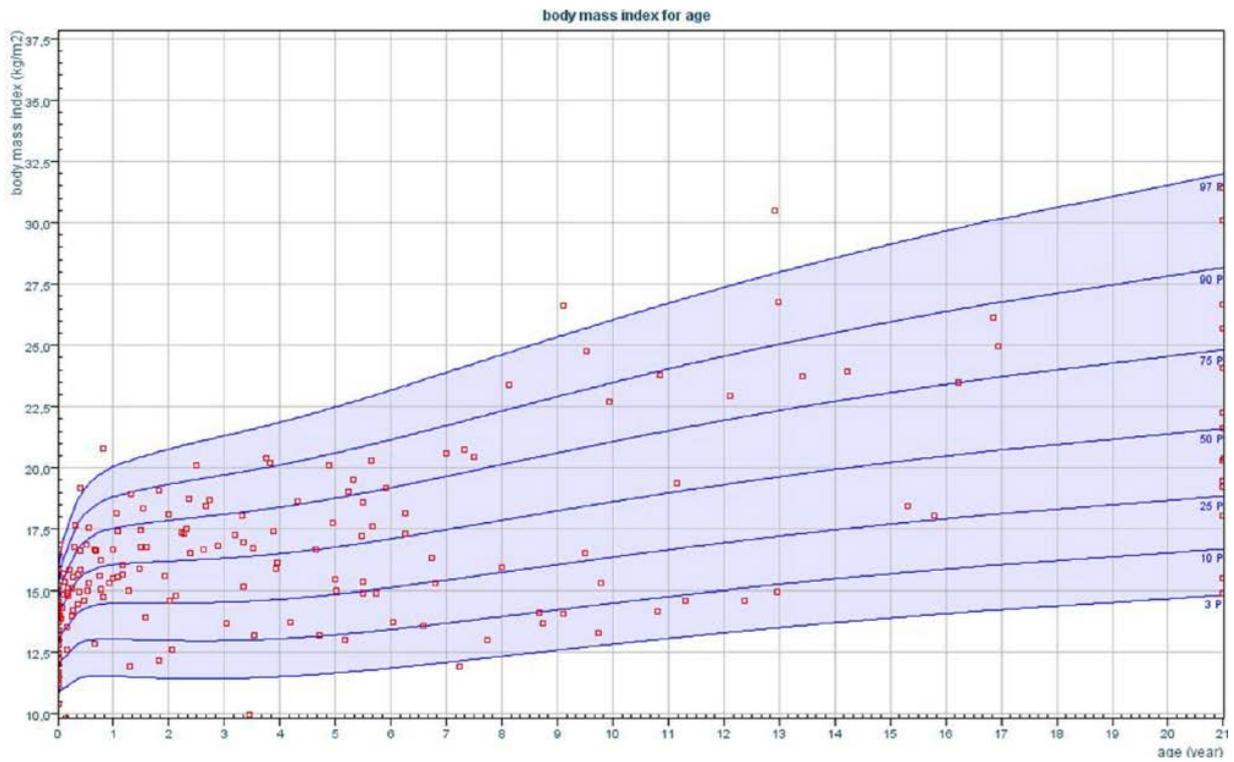
Gráfica 4: Talla de niñas con SRT entre 0-21 años, construida a partir de los puntos que corresponden a cada dato individual de las pacientes que constituyeron el estudio.



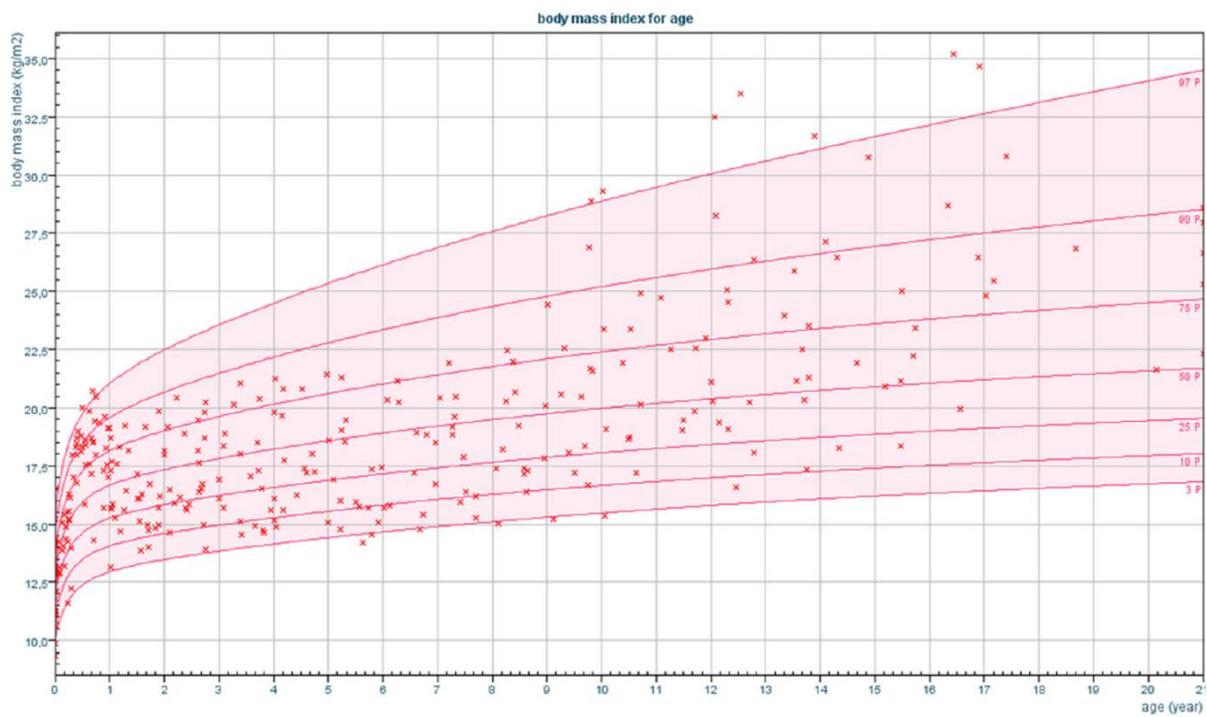
Gráfica 5: Peso de niños con SRT entre 0-21 años, construida a partir de los puntos que corresponden a cada dato individual de los pacientes que constituyeron el estudio.



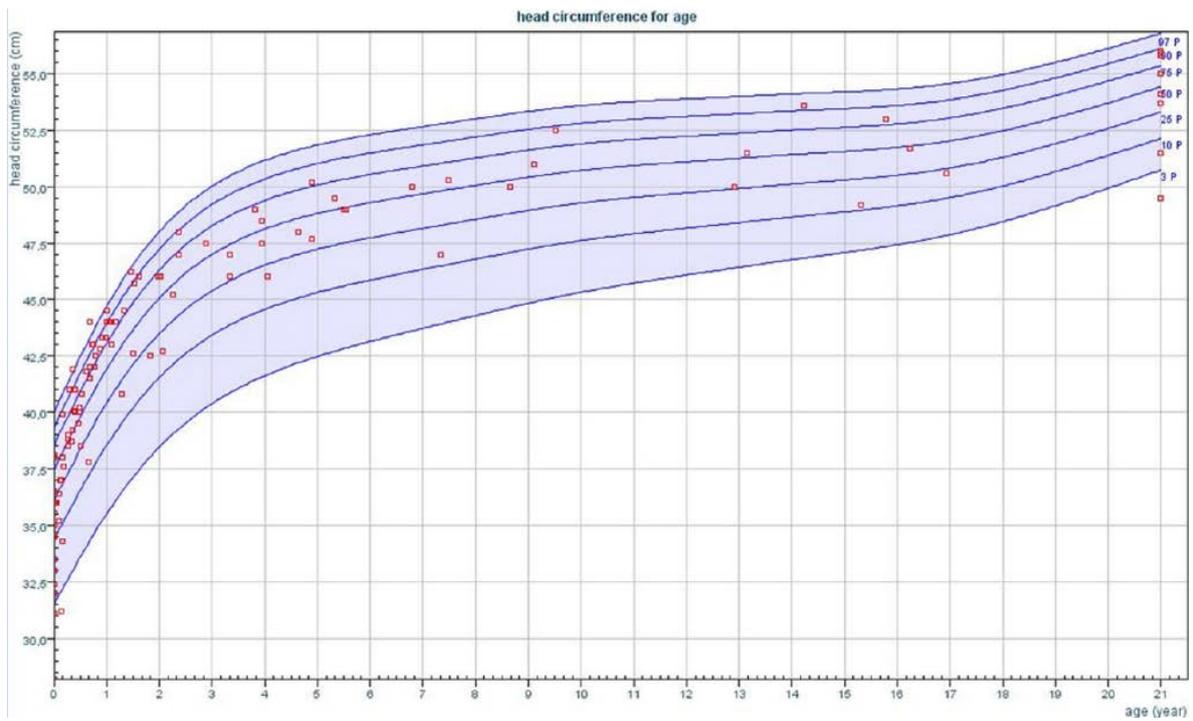
Gráfica 6: Peso de niñas con SRT entre 0-21 años, construida a partir de los puntos que corresponden a cada dato individual de las pacientes que constituyeron el estudio.



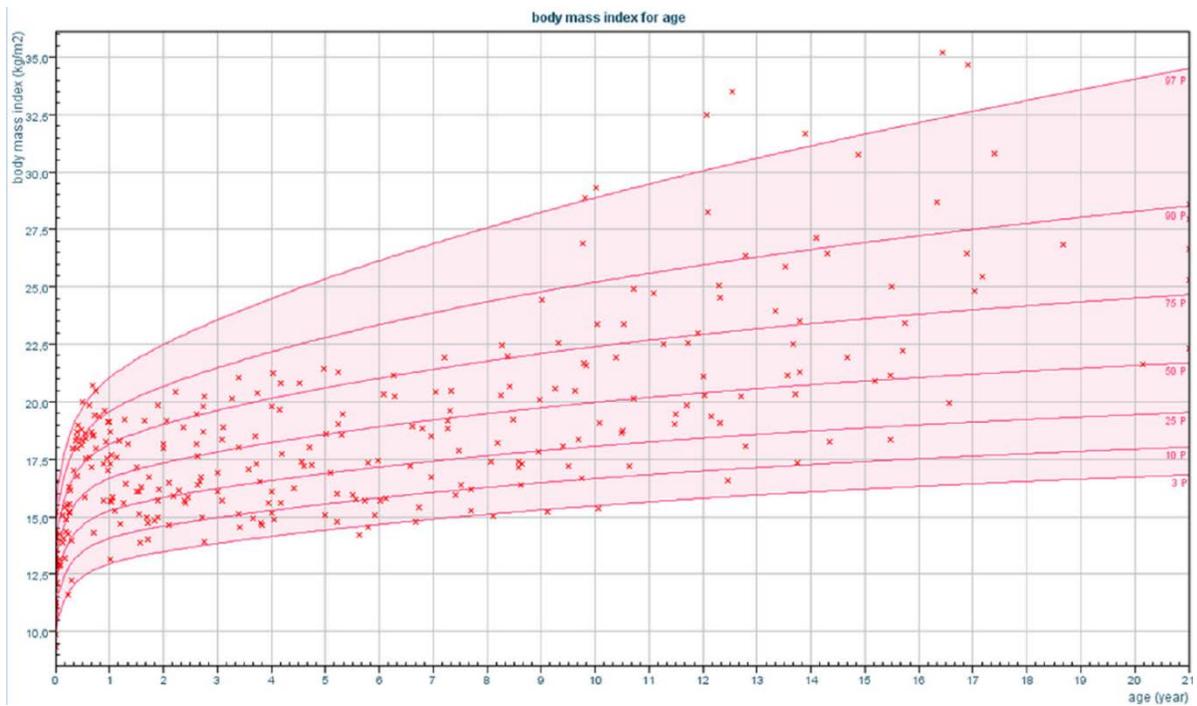
Gráfica 7: IMC de niños con SRT entre 0-21 años, construida a partir de los puntos que corresponden a cada dato individual de los pacientes que constituyeron el estudio.



Gráfica 8: IMC de niñas con SRT entre 0-21 años, construida a partir de los puntos que corresponden a cada dato individual de las pacientes que constituyeron el estudio.



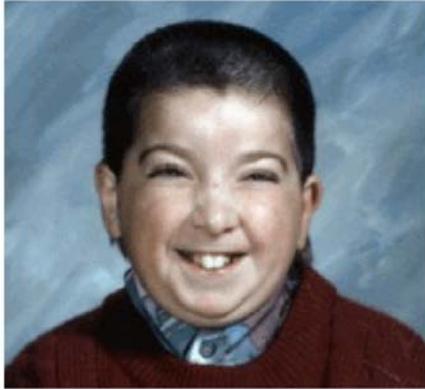
Gráfica 9: Perímetro craneal de niños con SRT entre 0-21 años, construida a partir de los puntos que corresponden a cada dato individual de los pacientes que constituyeron el estudio.



Gráfica 10: Perímetro craneal de niñas con SRT entre 0-21 años, construida a partir de los puntos que corresponden a cada dato individual de las pacientes que constituyeron el estudio.

2. **Anexo 2: Fotografías características pacientes SRT**

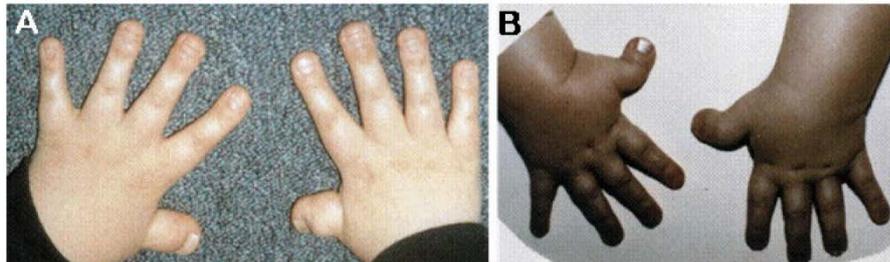
Se pueden visualizar algunas de las fotografías con los datos más característicos a la hora de realizar el diagnóstico clínico de los pacientes con SRT:



Fotografía 1: obtenida de referencia nº 3. Apariencia típica en un paciente con SRT. Nótese las cejas arqueadas, las fisuras inclinadas hacia abajo, la columela baja, prominente y colgante, y la sonrisa con "mueca".



Fotografía 2: obtenida de referencia nº6. Típica mano de paciente con SRT que incluye el pulgar agrandado y la clinodactilia del quinto dedo.



Fotografía 3: obtenida de referencia nº3. A. Falanges terminales anchas. B. Pulgares anchos y desviados radialmente.



Fotografía 3: obtenida de referencia nº 3. Primer dedo del pie ancho.

3. **Anexo 3: Anomalías congénitas cervicales pacientes SRT**

Diferentes anomalías cervicales que se han llegado a describir en pacientes con SRT. En el 2005, el grupo de trabajo de Yamamoto T, Kenki K, Masuno M, describieron dichas anomalías encontradas en 5 pacientes con SRT.

132 Yamamoto et al.

TABLE I. Summary of Neurologic and Radiologic Findings in Five Patients

No. of patients	Gender/age (years)	Neurologic findings	Radiologic findings					
			C1	Dens	Relationship between C1 and C2	Other vertebral fusion	Spinal canal stenosis	Spinal cord
1	F/13	Mild quadriplegia	Hypoplasia Occipitalization	—	—	C2–C3	+	Compression High signal on T2WI
2	F/19	Abnormal posture	—	Hypoplasia	Atlanto-axial dislocation	—	+	Atrophy
3	F/3	—	Occipitalization	Hypoplasia	—	—	+	Compression
4	M/23	—	—	Os odontoideum	Fusion of atlas and os odontoideum	—	—	n.e.
5	M/20	—	—	Os odontoideum	—	Posterior element of C2–C3	n.e.	n.e.

F, female; M, male; T2WI, T2-weighted image; n.e., not evaluated.

Figura 1: obtenida de referencia nº7. Anomalías cervicales que describieron en los 5 pacientes del estudio.

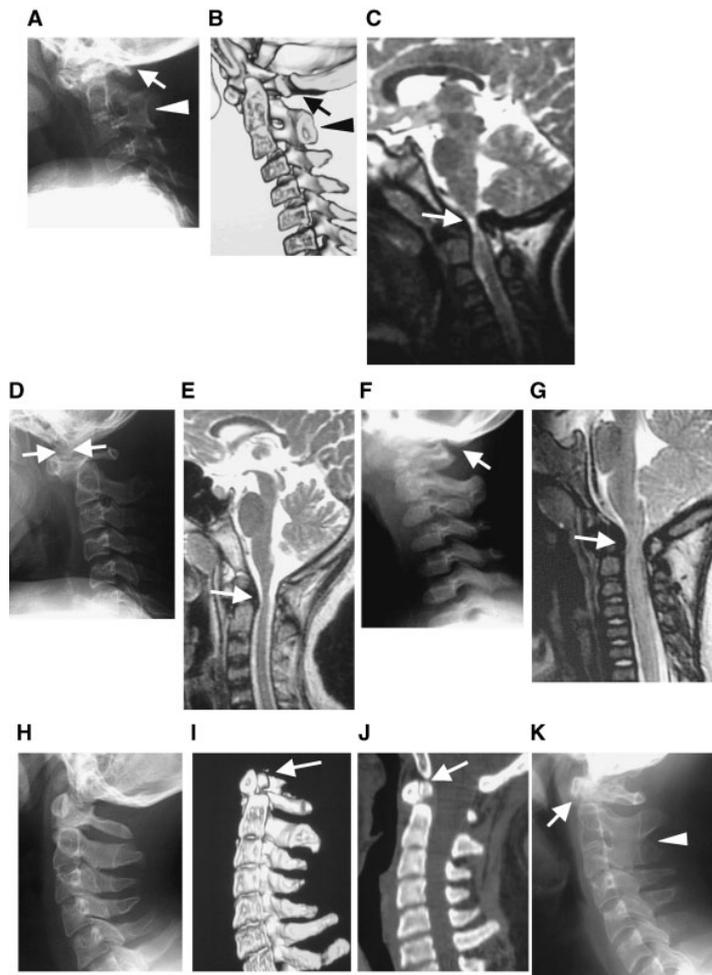


Figura 2: imágenes de dichas anomalías cervicales. A: RX fusión C1-C2. B: TC tridimensional fusión C1-C2. Hipoplasia del atlas y occipitalización del arco posterior del atlas. C: RM estenosis articulación craneocervical con compresión medular. Hipoplasia del atlas y occipitalización del arco posterior del atlas. D: Rx: hipoplasia del dens e hiperinestabilidad C1-C2 con un espacio aumentado entre atlas y odontoides. E: estrechamiento del canal medular y artropatía de las articulaciones. G: RM estenosis y compresión de la cuerda cervical, derivado de la hipoplasia del dens y occipitalización del arco posterior del atlas. F: RX: hipoplasia del dens y occipitalización del arco posterior del atlas. I: TC reconstrucción 3D: fusión fibrosa anterior de la odontoides y el arco anterior del atlas. J: Tc: fusión fibrosa anterior de la odontoides y el arco anterior del atlas. K: RX: os odontoideum y fusión posterior de los elementos C2-C3.

4. Anexo 4: Alteraciones oftalmológicas

Candan S, Onerk C y Candan F analizaron en el 2014 la frecuencia de las alteraciones oculares que presentaban los pacientes con SRT.

Table 1 Frequency of ocular symptoms in patients with Rubinstein-Taybi syndrome in the literature

Symptoms	Our patient	Rate (%)	References
Strabismus	-	68	Kumar <i>et al.</i> (2012); Negri <i>et al.</i> (2014); Da Costa and Brookes (2012); Van Genderen <i>et al.</i> (2000) ^{a,b}
Refractor anomalies	-	42	Bansal <i>et al.</i> (2013); Negri <i>et al.</i> (2014); Da Costa and Brookes (2012); Van Genderen <i>et al.</i> (2000); Siraganian <i>et al.</i> (1989) ^{a,b}
Lacrimal duct problems	-	30	Kumar <i>et al.</i> (2012); Marabotti <i>et al.</i> (2002); Van Genderen <i>et al.</i> (2000) ^{a,b}
Glaucoma/intraocular high pressure	+	15	Kosaki <i>et al.</i> (2011); Da Costa and Brookes (2012); Van Genderen <i>et al.</i> (2000) ^b ; Wieczorek <i>et al.</i> (2009)
Corneal abnormalities	+	12	Kumar <i>et al.</i> (2012); Da Costa and Brookes (2012); Rao <i>et al.</i> (2002); Van Genderen <i>et al.</i> (2000) ^b
Chorioretinal dystrophy	Unknown	9	Jacobs <i>et al.</i> (2012); Van Genderen <i>et al.</i> (2000)
Cataract	+	8.5	Van Genderen <i>et al.</i> (2000) ^b
Optic atrophy/optic disc abnormalities	-	6.8	Van Genderen <i>et al.</i> (2000)
Coloboma (iris, cornea, retinal)	+	5.4	Van Genderen <i>et al.</i> (2000) ^b
Nystagmus	-	4.2	Da Costa and Brookes (2012); Van Genderen <i>et al.</i> (2000)
Iris abnormalities	-	3.4	Da Costa and Brookes (2012); Rao <i>et al.</i> (2002); Van Genderen <i>et al.</i> (2000) ^b
Microcornea/microphthalmia/enophthalmia	-	3.3	Da Costa and Brookes (2012); Van Genderen <i>et al.</i> (2000)
Pupillary abnormalities	-	1.4	Van Genderen <i>et al.</i> (2000)
Lentis abnormalities	+	1.4	Da Costa and Brookes (2012); Van Genderen <i>et al.</i> (2000)

Van Genderen *et al.*'s (2000) article has also referred Rubinstein^a and Stevens^b RSTS patient series, number of 571 and 50 patients, respectively.

Tabla 1: obtenida de referencia n°9. Análisis de la frecuencia de las diferentes anomalías oculares que pueden presentar los pacientes con SRT.



Fotografía 4: obtenida de bibliografía 9. Alteraciones oculares encontradas: hipertelorismo, pliegues bilaterales en epicanthus, inclinación hacia abajo de las fisuras palpebrales, globo ocular derecho mayor que el izquierdo, pupilas dilatadas con iris suprimido y coloboma en el iris izquierdo.

5. Anexo 5: Actualización de protocolo de seguimiento pacientes SRT

En el 2005 *Wiley et al*⁽¹³⁾ propusieron un protocolo de seguimiento que no se había actualizado hasta el año 2015 por el grupo de pediatras italianos *Milani et al*⁽⁶⁾.

**Rubinstein-Taybi Syndrome Health Care Guidelines
Birth to Age 12 Years**

**Rubinstein-Taybi Syndrome Health Care Guidelines
13 Years to Adulthood**

Name: _____ Date of Birth: _____

Medical Issues	At Birth or at Diagnosis	Age, in years														
		6-mo	1	1-1/2	2	2-1/2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Usual Practice & Care																
Cardiology	1 Cardiology, Echo, EKG															
Renal	US, +/-VCUG															
Audiologic Evaluation	ABR or OAE															
Ophthalmologic Evaluation	2															
Physical Exam w/focus on Neurologic and Orthopedic Examination																
Nutrition																
Dental Exam	3															
Family Support Resources																
Developmental & Educational Services	Early Intervention															
Genetic Counseling																

Name: _____ Date of Birth: _____

Medical Issues	Age, in years							
	13	14	15	16	17	18	19	20
Usual Practice & Care								
Audiologic Evaluation								
Ophthalmologic Evaluation								
Physical Examination with focus on orthopedic and neurologic exam								
Nutrition								
Dental Exam SBE prophylaxis	1							
Family Support Resources								
Developmental & Educational Services								
Pelvic Exam								
Assess Contraceptive Need								

Instructions: Perform indicated exam/screening and record date in blank spaces. The grey or shaded boxes mean no action is to be taken for those ages.
 1 Ongoing appointments with cardiology as based on the diagnosis.
 2 More frequent appointments depending on diagnosis and need for intervention.
 3 Begin dental exams at 1 years of age and continue every 6 months thereafter.

Instructions: Perform indicated exam/screening and record date in blank spaces. The grey or shaded boxes mean no action is to be taken for those ages.
 1 Begin dental exams at 1 years of age and continue every 6 months thereafter.

Figura 3: obtenidas de referencia nº13. Tablas de seguimiento propuestas por Wiley et al en el año 2003.

Table 2 Traditional medical guidelines for RSTS management

	Diagnosis	6 M	1Y	18 M	2Y	30 M	>3Y (yearly)
Audiologic evaluation	X	X	X	X	X	X	X
Ophthalmologic evaluation	X	X		X		X	X
Orthopedic evaluation	X	X	X	X	X	X	X
Cardiologic evaluation*	X						
Pressure measurement							X
Renal US scan*	X						
Odontoiatric evaluation			X	X	X	X	X
Genetic counseling	X						

M = months, Y = years.
 *Follow-up if necessary.

Table 3 Our proposal for medical guidelines in patients with RSTS

	Diagnosis	6 M	1Y	18 M	2Y	30 M	>3Y (yearly)	Adolescent age
Brain and medullary NMR*	X							X
Neuropsychiatric evaluation	X							X
Audiologic evaluation	X	X	X	X	X	X	X	X
Ophthalmologic evaluation	X	X		X		X	X	X
Orthopedic evaluation	X	X	X	X	X	X	X	X
Cardiologic evaluation*	X							X
Pressure measurement						X		X
Renal US scan*	X							X
Odontoiatric evaluation			X	X	X	X	X	X
Endocrinological evaluation*	X					X		X
Dermatologic evaluation*	X							X
Genetic counseling	X							X

M = months, Y = years.
 *Follow-up if necessary.

Figura 4: obtenidas de referencia nº 6. Parte superior: tabla tradicional de seguimiento hasta el año 2015. Parte inferior: tabla de seguimiento actualizada propuesta por Milani et al en el año 2015.

6. Anexo 6: Translocaciones en SRT

Todas las translocaciones vista en el SRT comprometen la región 16p13. Podemos observar en la tabla las traslocaciones recíprocas diferentes encontradas en SRT hasta la fecha:

Cariotipos	Referencias
46, XX, t(2;16) (p13.3; p13.3)	Imaizumi et al (1991) ⁽³⁹⁾
46, XY, t(7,16) (q34; p13.3)	Tommerup et al (1992) ⁽⁴⁰⁾
46, XY, t(2;16) (q36.3; p13.3)	Petrij et al (1995) ⁽³⁵⁾
46, XY, t(1;16) (p34.1; p13.2)	Wallerstein et al (1997) ⁽⁴¹⁾

Tabla 2: Distintas translocaciones descritas en el SRT. Referencias 35, 38, 39, 40 y 41..

Para que una translocación produzca la enfermedad de SRT, debe poseer la alteración todas sus células. Sin embargo, cuando la translocación se produce en una célula somática pueden aparecer otras enfermedades. Por ej, la translocación somática t(8:16) con el mismo punto de corte cromosómico que el SRT produce leuciam no linfocítica aguda, en relación a la actividad que produce *CBP* sobre algún gen del cromosoma 8⁽³⁵⁾.

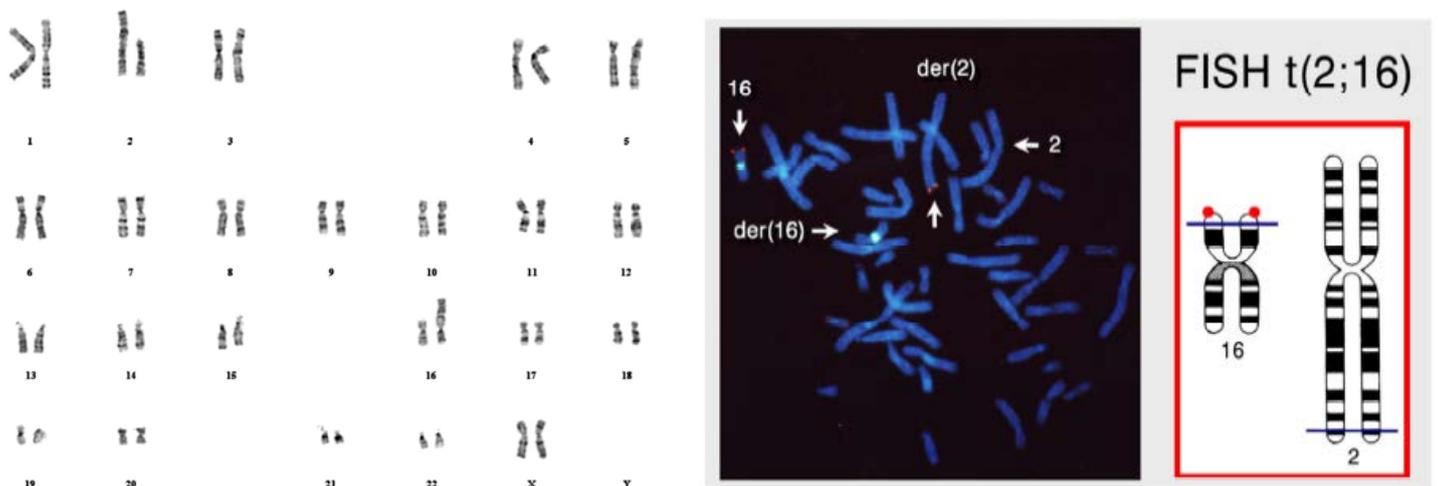


Figura 5: Ejemplos de translocaciones en SRT obtenidos de referencia 38: en la primera imagen observamos un cariotipo 46, XX, t(2;16)(q36.3; p13.3), sin embargo en la segunda imagen observamos que la translocación cromosómica se encuentra en t(2;16) (13.3; p13.3).

7. Anexo 7: tipos de alteraciones genéticas encontradas en SRT

Negri et al.

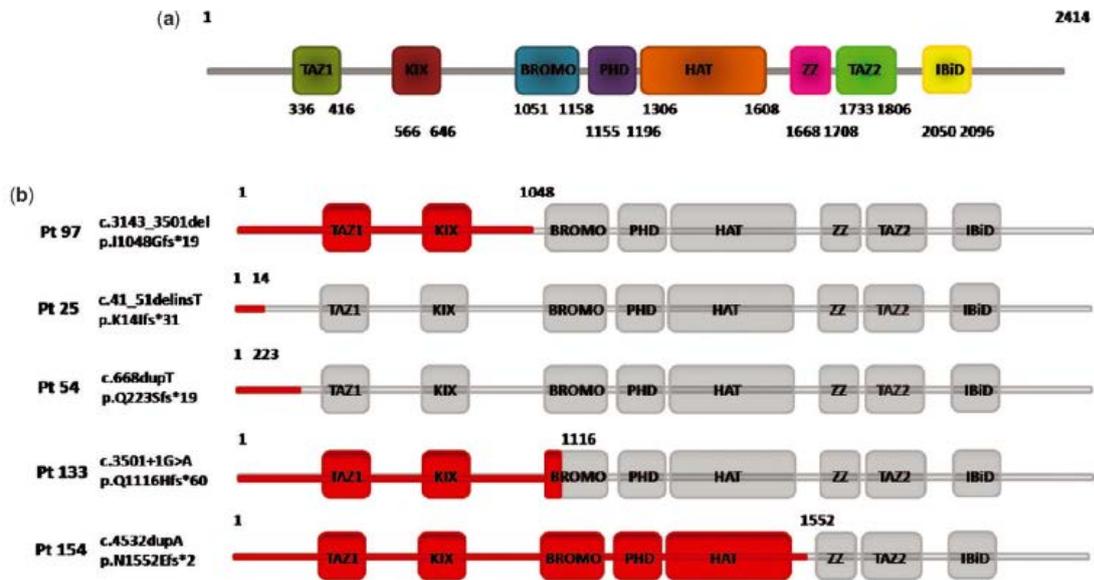
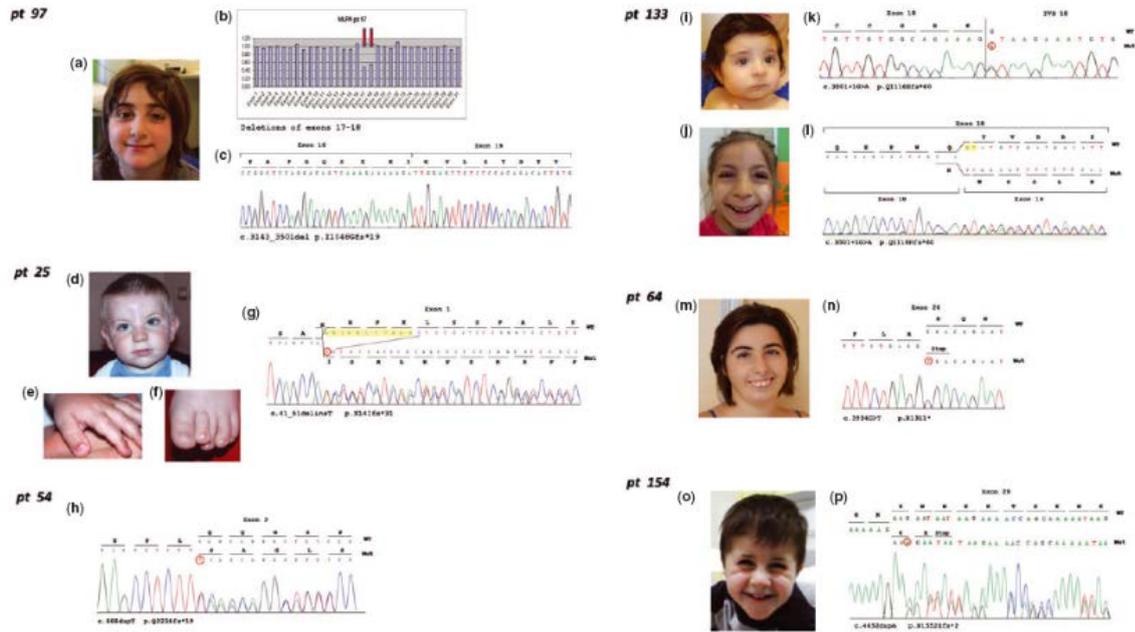
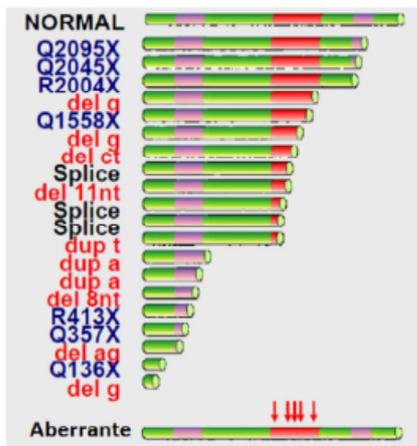
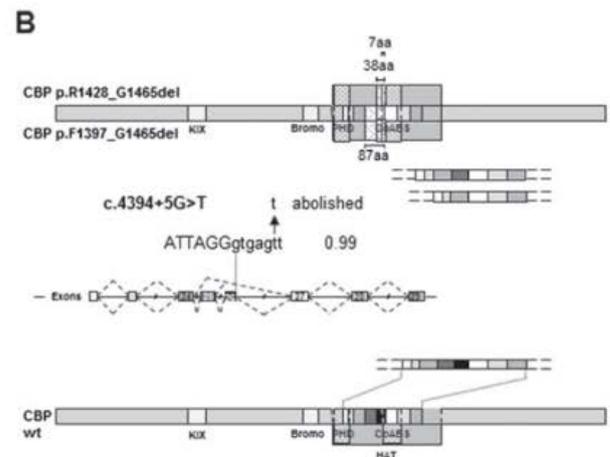
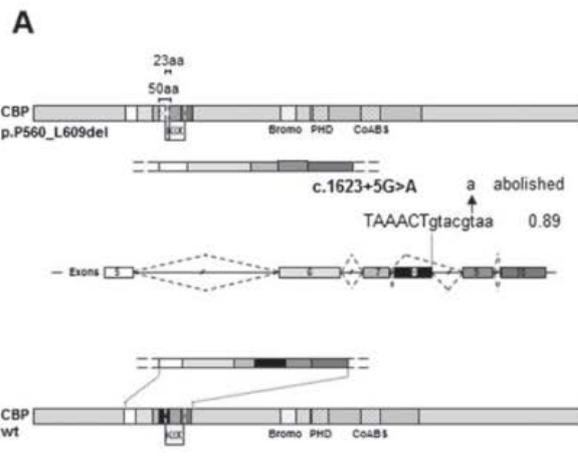
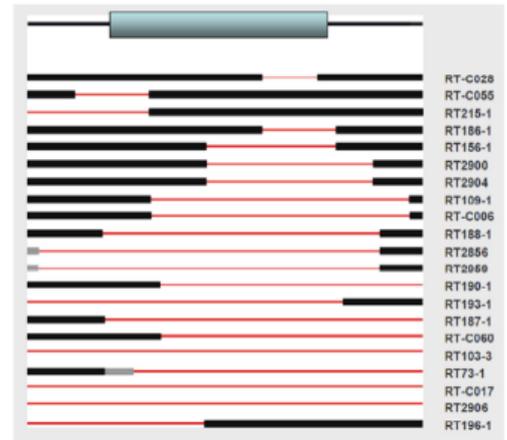


Figura 6: obtenida de bibliografía 37. Principales mutaciones que se encuentran en el gen EP300

Pequeñas mutaciones en CREBBP



Mutaciones grandes en el CREBBP



Spena et al.

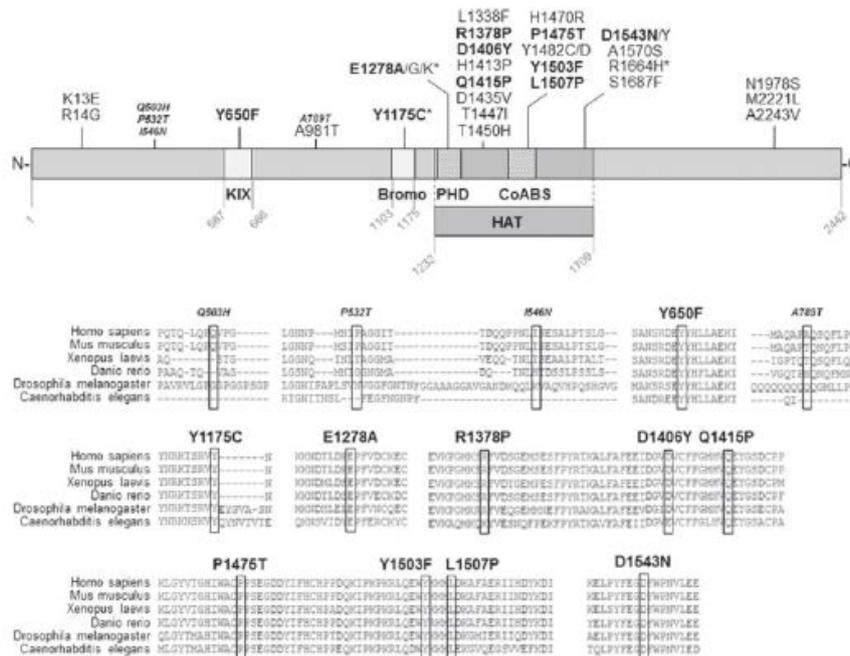


Figura 7: Tipos de mutaciones en gen CREBBP. Referencia 4.

8. ANEXO 8: Estructura proteica de CBP y p300

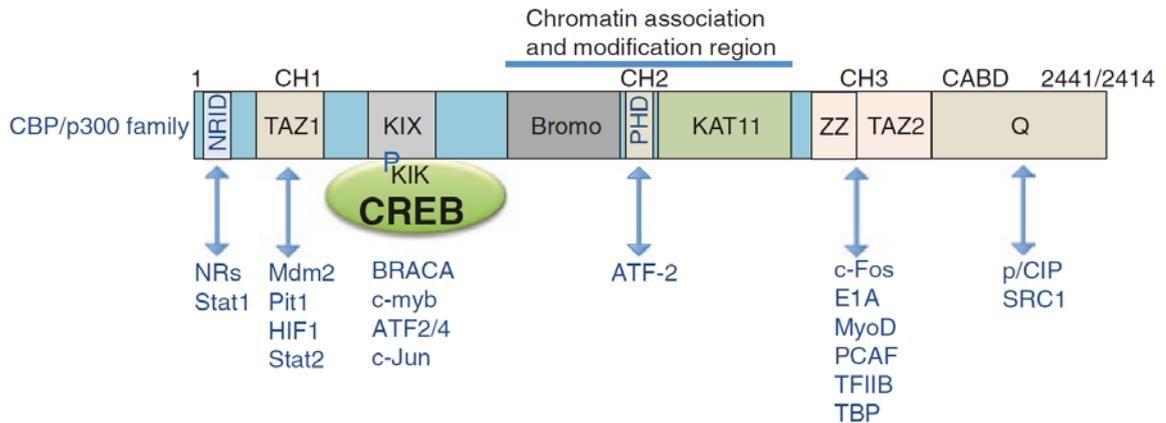


Figura 8: obtenida de referencia 34. Estructura de la familia de proteínas CBP/p300. En su función central encontramos los dominios que interactúan con la cromatina. A través del grupo Bromo, la proteína es capaz de reconocer la cromatina. La región KAT11 posee actividad enzimática. En un último estudio se ha demostrado que dicha actividad enzimática no sólo acetila grupos lisina sino también de otras proteínas que contienen grupos lisina⁽⁵²⁾. A través de la región KIX es capaz de reconocer el dominio KID fosforilado por PKA del factor de transcripción CREB, interactuando con el mismo. Actualmente se han llegado a constatar que hasta 400 otras proteínas son capaces de interactuar con CBP y p300.

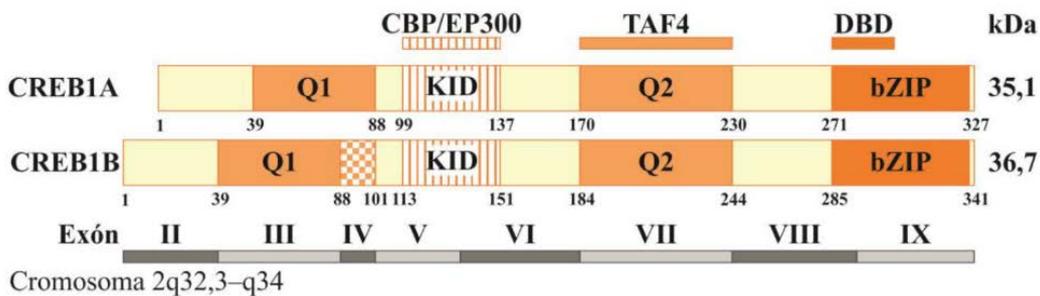


Figura 9: obtenida de bibliografía 53: Estructura proteína de transcripción CREB: la cAMP response element-binding protein (CREB) fue el primer factor de transcripción descubierto capaz de interaccionar con CBP y p300. La región KID es aquella la cual la proteína quinasa A fosforila su serina 133. Esta región es reconocida por CBP y p300, poniendo en marcha sus mecanismos de reacción con la cromatina, permitiendo el ensamblaje de CREB con la región CRE del ADN promotor así como permitiendo la unión de CREB con otros factores de transcripción como podría ser TAF4 y c/EBP. El dominio bZIP de la proteína CREB es el encargado de la transactivación y unión a la región del ADN CRE.

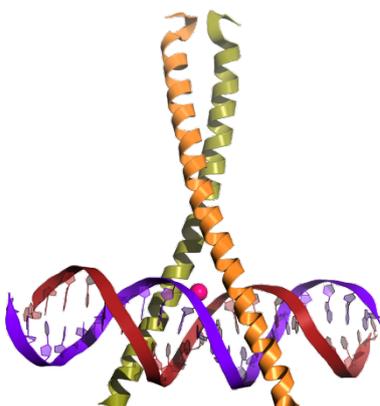


Figura 10: Estructura CREB. Cómo se une a ADN. Obtenida de Yikrazuul.

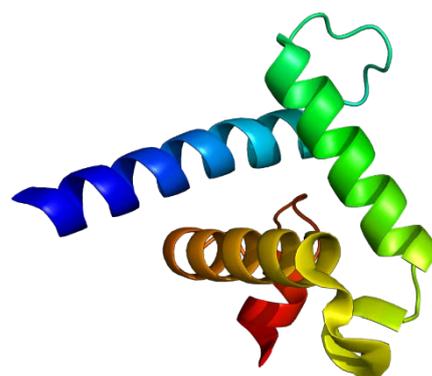


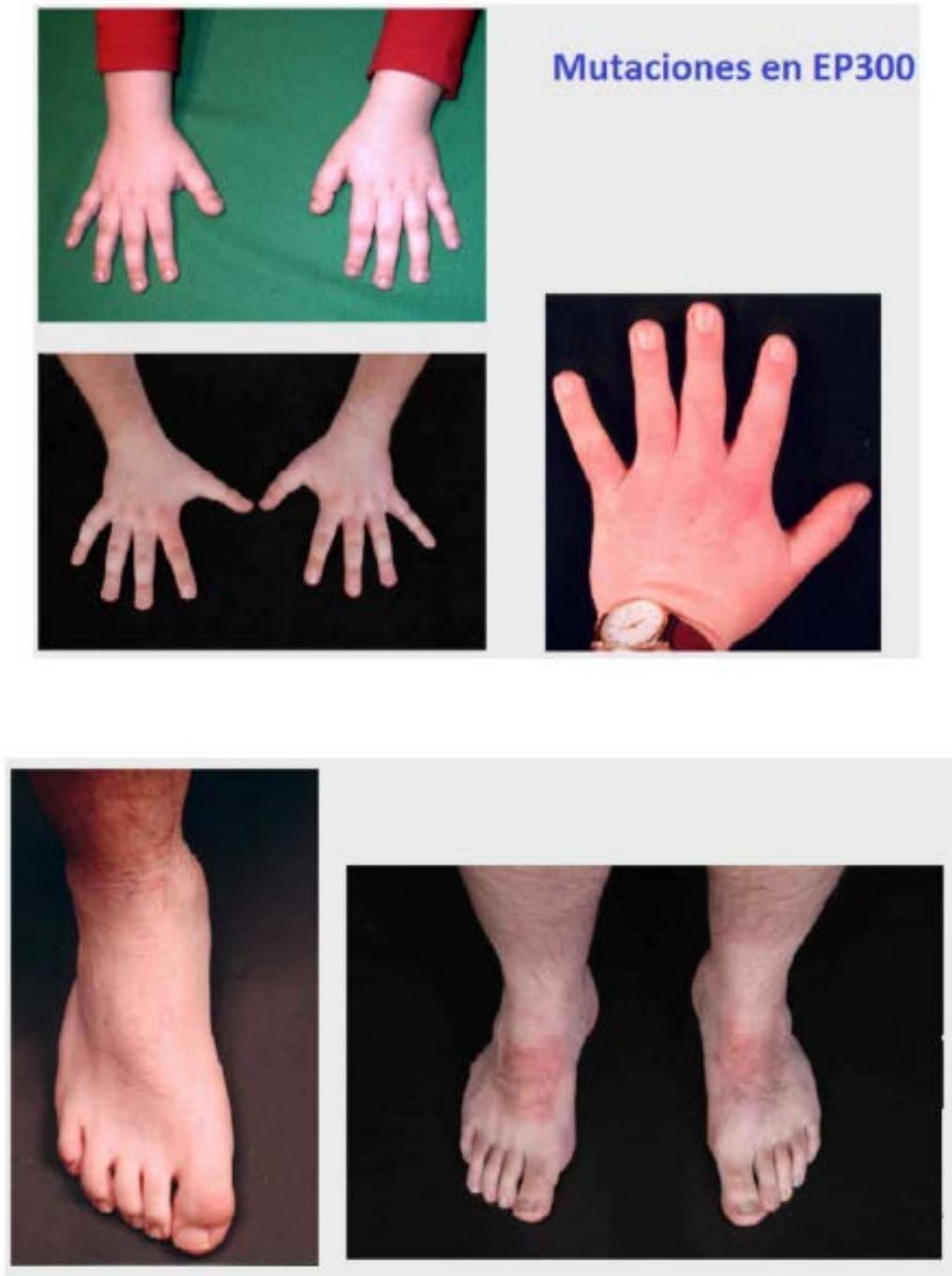
Figura 11: Estructura CREBBP. Obtenida de De Emw

9. Anexo 9: Factores de transcripción capaces de interactuar con CBP y p300

Factores de transcripción con los cuales *CBP* y *p300* son capaces de interactuar⁽³⁴⁾:

- ATF2
- Receptor de andrógeno
- Regulador autoinmune
- BRCA1
- C-jun
- Tirosina quinasa C-src
- Caseína quinasa 2, alfa 1
- Proteínas de unión a CCAAT
- CDX2
- CREB1
- CSNK2A2
- CUTL1
- Cdk8
- EBF1
- Receptor de estrógeno alfa
- EVI1
- FOXO1
- GLI3
- Receptor de glucocorticoides
- Factor nuclear 4 alfa de hepatocito
- HIF1A
- HIPK2
- HNF1A
- HOXB7
- ING1
- KHDRBS1
- KLF13
- KLF4
- Ku70
- MAF
- MLL
- SMAD1
- MSX1
- MYB
- MYBL2
- MyoD
- NCOA6
- NEUROG1
- NFATC4
- NFE2
- NFE2L2
- NCOA1
- NCOA3
- NUP98
- p53
- PCAF
- POLR2A
- PPARGC1A
- Proteína de la leucemia promielocítica
- PTMA
- RBBP4
- RELA
- RPS6KA3
- SERTAD1
- Factor de respuesta sérica
- SMARCB1
- SMARCA4
- SREBF1
- SREBF2
- SS18L1
- STAT1
- STAT2
- STAT6
- TCF3
- TGS1
- Timina-DNA glicosilasa
- Factor de transcripción II B
- TRERF1
- Zif268

10. Anexo 10: Pacientes con mutación EP300



Fotografía 4: obtenidas de conferencia Holanda sobre el SRT en Mayo del 2011 por el Dr. Dorien Peters. Obsérvese como las alteraciones musculoesqueléticas de manos y pies de los pacientes con SRT que contienen la mutación en EP300 son más leves y sutiles.