

Síndrome de Rubinstein-Taybi

Una selección de temas

a selected miscellaneous

Jornadas sobre el SRT

Madrid, 14 Marzo 2015

Raoul CM Hennekam

Centro Médico Académico, Amsterdam, Holanda



Agenda

- Crecimiento

Growth

- Página web - Historiales

natural history site

- Definiendo SRT

defining RTS

- Queloides

Keloids



Crecimiento

Growth



Crecimiento

Growth

- Curvas de crecimiento de 1990

Growth curves 1990

- Diagnósticos no confirmados

diagnoses not confirmed

- Variación no tomada en cuenta

suficientemente

variation insufficiently considered

- Cambios en el crecimiento a lo largo del tiempo

change Growth over time



Las curvas de crecimiento publicadas en 1990 se basaban en datos de personas con SRT a quienes no se les había confirmado el síndrome genéticamente.

No se tuvieron en cuenta en aquel momento las variaciones que pueden existir de una persona a otra, por ejemplo en relación con el origen étnico, a pesar de que se sabe que hay diferencias, como las relacionadas con la estatura.

Tampoco se tuvieron en cuenta las tendencias seculares (cambios a lo largo de los años), y somos conscientes de que los niños hoy en día son más altos que los de otras generaciones pasadas, probablemente debido a que ahora hay mejores condiciones de vida.

Growth charts from 1990 were based on RTS individuals for whom diagnosis was not confirmed genetically.

The variations within those individuals were not considered sufficiently, for instance, different ethnic origins were not taken into account, even though there are known differences e.g. in height.

Also, secular trends were not taken into account either, and we know that height has increased over the past years, most likely due to better living conditions.

Crecimiento

Growth

- Contacto con grupos de apoyo

contact support groups

- n=92

n=92

- Correcciones en base a tendencias
seculares / etnicidad

corrections secular trends / ethnicity

- Comprobación posterior

subsequent check



Para realizar las curvas de crecimiento actuales, nos pusimos en contacto con familias y grupos de apoyo a nivel internacional.

Se seleccionaron 92 personas con SRT, y se hicieron correcciones a los datos en base al origen étnico y a las tendencias seculares.

Hicimos una comprobación posterior, en la cual analizamos los datos de personas con SRT que no se habían tenido en cuenta para el análisis, e hicimos las mismas pruebas, obteniendo resultados que reproducían los obtenidos con las 92 personas.

For the new growth charts, we contacted families and support groups around the world.

We selected 92 individuals with RTS, and corrected for ethnicity and secular trends.

We also conducted a subsequent check, whereby we looked at the data that was not taken into account in the analysis, and conducted the same tests, obtaining reproducible results.

RESEARCH ARTICLE

AMERICAN JOURNAL OF
medical genetics

Growth Charts for Individuals with Rubinstein–Taybi Syndrome

Lex Beets,¹ Cristina Rodríguez-Fonseca,² and Raoul C. Hennekam^{1*}

¹Department of Pediatrics, Emma's Children's Hospital/Academic Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

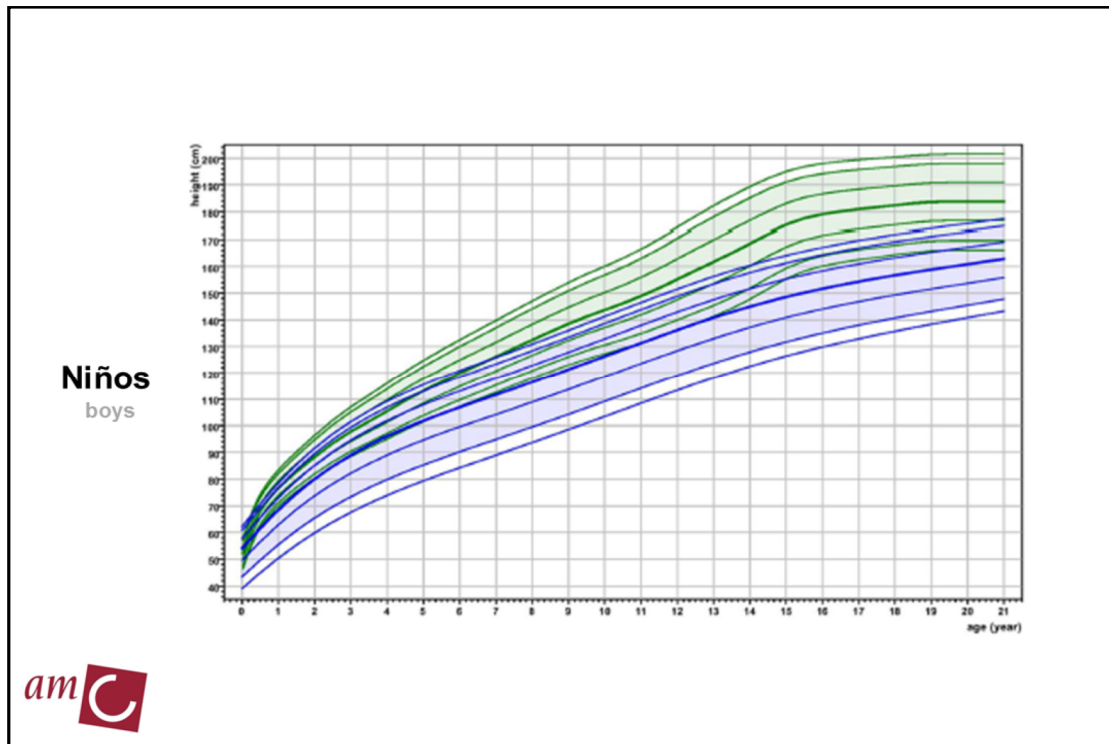
²Spanish Rubinstein-Taybi Association, Madrid, Spain

Am J Med Genet Part A 164A:2300–2309.



Publicamos un artículo con toda esta información en la Revista de Genética Médica en 2014, donde colaboró también la Asociación Española para el Síndrome de Rubinstein Taybi.

A paper was published with this information in the Journal of Medical Genetics in 2014. The Spanish RTS Association also authored the article.

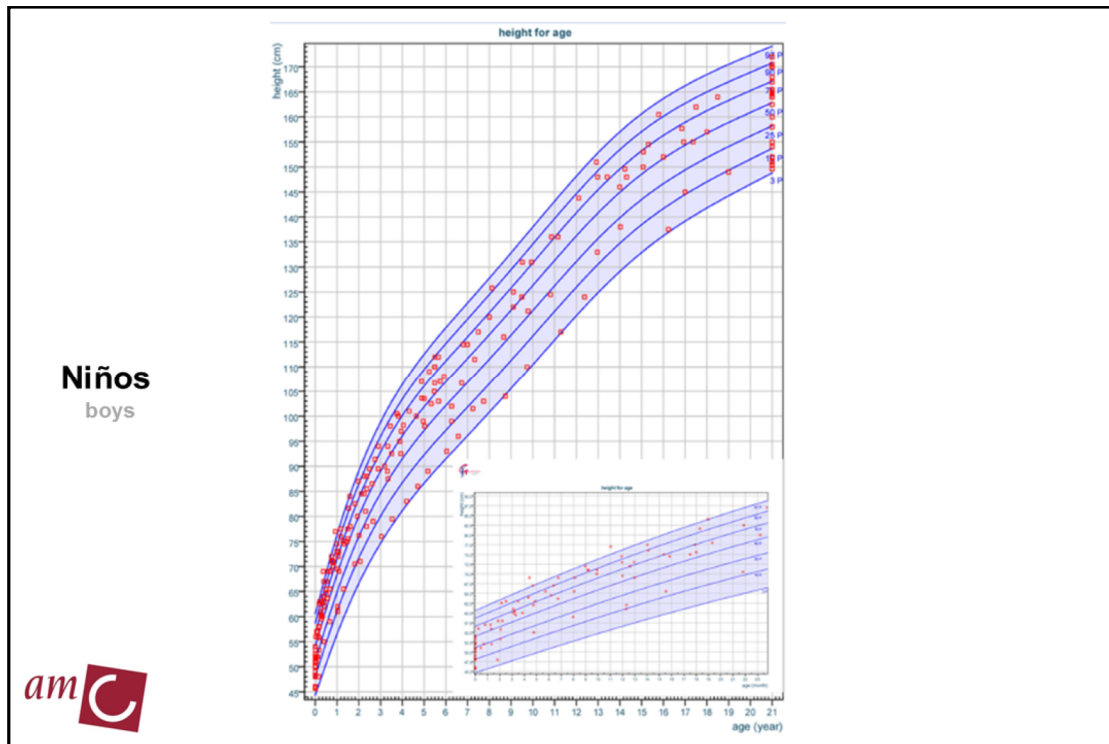


La talla media final para los hombres fue de 162.6 cm.

La gráfica muestra curvas de crecimiento (altura) para niños con SRT (en azul), frente a los datos de referencia de las curvas de crecimiento estándar de Holanda del 2009, para niños sin SRT (en verde).

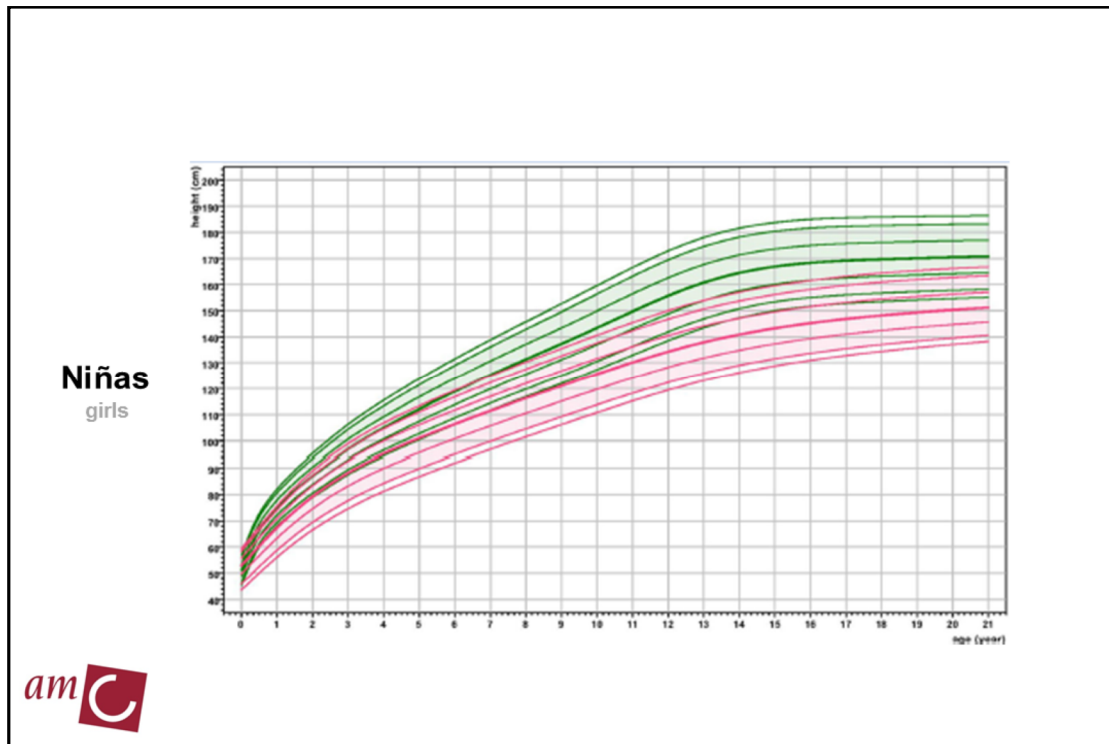
Mean final height for boys is 162.6cm

Comparison of constructed growth chart for RSTS for boys (blue), with Dutch reference Chart from 2009 for non-RTS population, height for age (green).



Altura de niños con SRT, de 0 a 21 años, donde cada punto muestra un dato individual. La tabla inferior muestra datos de altura para niños de 0 a 24 meses.

Growth in height for boys with RTS, ages 0–21 years, showing individual data points. The inset shows an enlarged graph of length/height for boys 0–24 months of age.

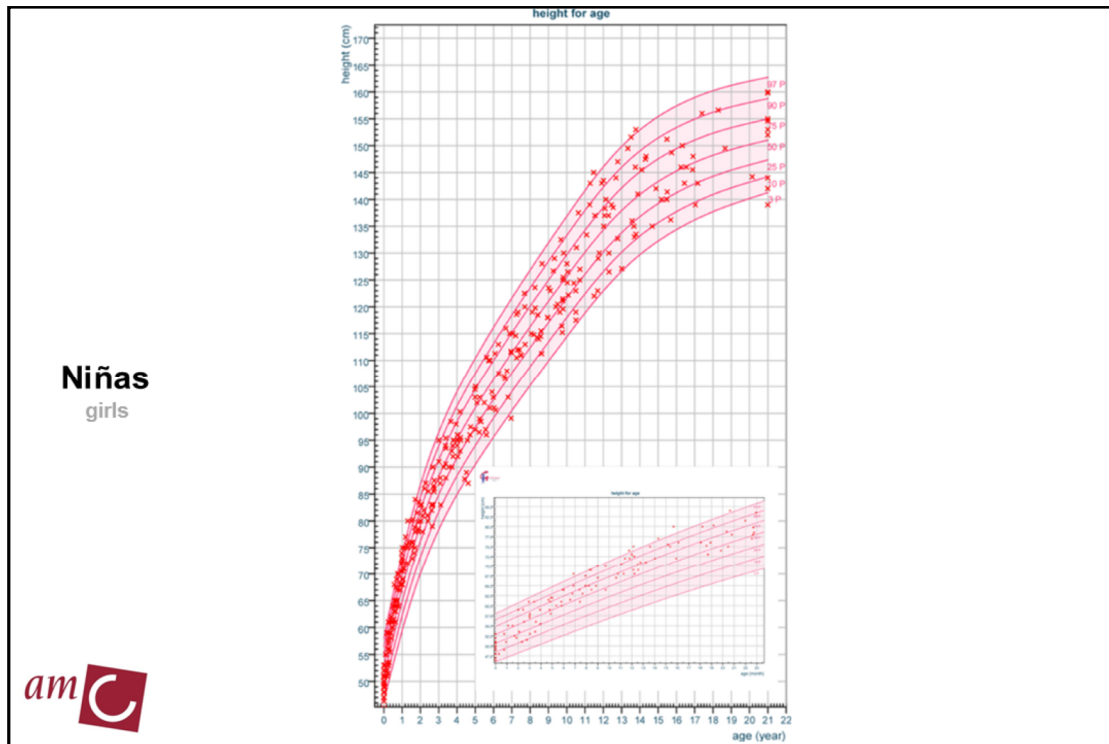


La talla media final para las mujeres fue de 151.0 cm.

La gráfica muestra curvas de crecimiento (altura) para niñas con SRT (en rosa), frente a los datos de referencia de las curvas de crecimiento estándar de Holanda del 2009, para niñas sin SRT (en verde).

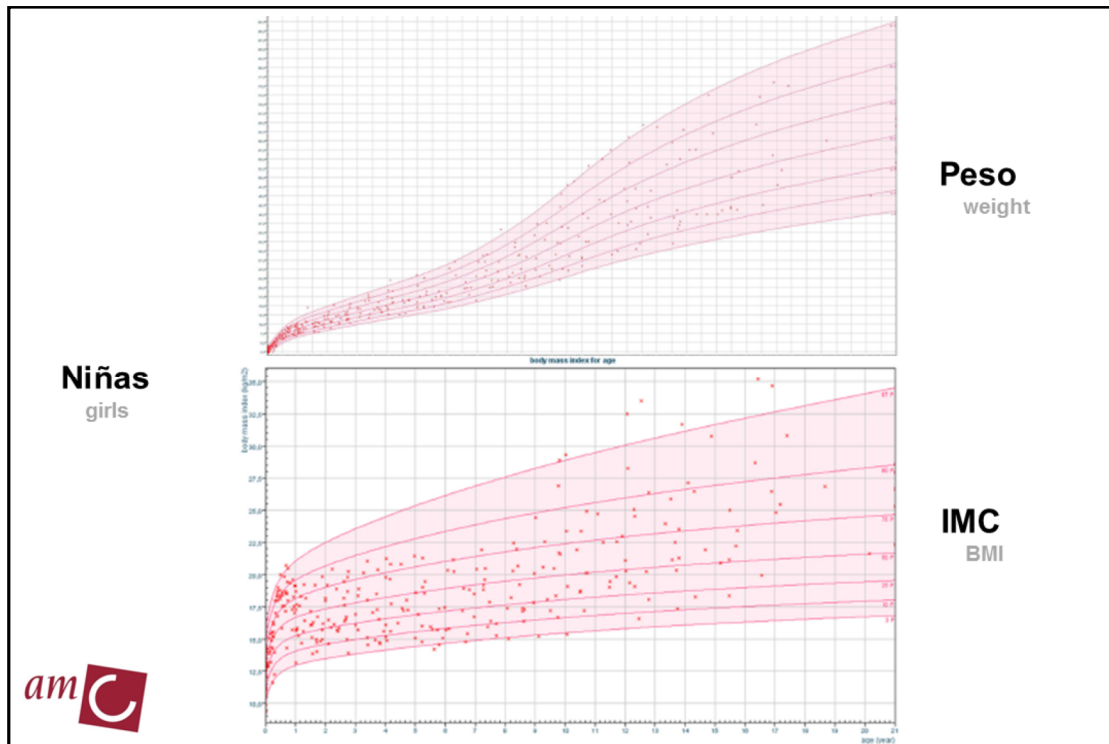
Mean final height for girls is 151.0cm.

Comparison of constructed growth chart for RSTS for girls (pink), with Dutch reference Chart from 2009 for non-RTS population, height for age (green).



Altura de niñas con SRT, de 0 a 21 años, donde cada punto muestra un dato individual. La tabla inferior muestra datos de altura para niñas de 0 a 24 meses.

Growth in height for girls with RTS, ages 0–21 years, showing individual data points. The inset shows an enlarged graph of length/height for girls 0–24 months of age.



Se encontraron diferencias significativas en el peso de la población general, dependiendo del país del cual provenían los participantes con SRT. Esto dificultó mucho el análisis, ya que los datos no serían fiables si se incluyeran distintas poblaciones, por lo que para esta tabla, sólo se utilizaron los datos de personas con SRT de Holanda, tanto para las curvas de peso como para las de IMC.

La desviación estándar del Índice de Masa Corporal (IMC) en niñas es de 1.4 (en niños, la desviación estándar es -0.06)

There are significant differences in weight in the general population in the various countries from which the RTS participants originated. This made the analysis very difficult, as data would be unreliable, so only data from Dutch RTS individuals was used for the weight and BMI charts.

BMI girls 1.4SD (boys -0.06SD)

Página web - Historiales

natural history site



Página web - Historiales

- ¡Información!

information!

- Qué traerá el futuro

what will the future bring

- Terapias del futuro

future therapies



Se ha creado un sitio web para incluir información relacionada con diversas Enfermedades Raras, donde las familias pueden incluir sus propios datos a lo largo de los años.

El objetivo es tener esta información de familias de todo el mundo, a lo largo del tiempo.

Con esto, podemos facilitar el trabajo para terapias futuras, ya que los datos también estarán disponibles para la comunidad médica.

A web site has been created to store information related to several Rare Diseases, where families enter data themselves as time goes by.

The aim is to be able to have this information for families from all over the world and for longer periods of time.

This may help with future therapies, as the data will be available to all doctors.

Página web - Historiales

- Muchas “enfermedades raras”,
pocos médicos

many rare disorders, few doctors

- Los especialistas de verdad

the true specialists

- Internet

internet

- Wiki

wiki



Hay muchas enfermedades raras, pero pocos médicos que se especialicen en ellas y que sepan lo suficiente sobre alguna de ellas en particular.

Los verdaderos especialistas son las familias, por lo que este sitio web permitirá que se comparta la información de éstos, a través de internet.

Es muy parecido a los sitios wiki, en los que la información proviene “de la gente”.

There are many rare diseases, but only a few doctors who specialize in them and know enough about a particular disease.

The true specialists are the families, so this site will enable sharing of information by those “true specialists”, via internet.

This is similar to wiki sites, where the information comes from the people.

Página web - Historiales

- Una única vez (!) todos los datos
iniciales

once (!) all early data

- pdf

pdf

- Cuestionarios de seguimiento

follow-up questionnaires

- Comportamiento

behavior



- Traducciones a 8 idiomas

translations in 8 languages

Las familias pueden incluir todos los datos que tengan, cuando entren en este sitio web.

Los datos se pueden extraer en formato pdf.

Hay cuestionarios de seguimiento que las familias pueden rellenar.

La información que se incluye también trata sobre el comportamiento.

La información se traducirá a 8 idiomas, para permitir la participación del mayor número posible de familias de todos los países.

Families can enter all the data they have the first time they use the site.

Data can be extracted in pdf format.

There are follow-up questionnaires that families can complete.

Data captured also includes information about behavior.

Data will be translated into 8 languages, to enable as many countries as possible to participate.

Página web - Historiales

- wikipedia (wiki = “Rápido” en Hawaiano)

Wiki = Hawaiian for fast



Wikipedia viene de la palabra hawaiana “wiki”, que quiere decir “rápido”.

Wikipedia comes from a Hawaiian word, wiki, which means Fast

Página web - Historiales

- waihonapedia (waihona = “Tesoro” en Hawaiano)

Waihona = Hawaiian for treasure



De la misma forma, estamos creando un sitio que se llama “waihonapedia” (“waihona” es “tesoro” en hawaiano), ya que será un gran tesoro para cualquier persona que esté interesada en alguna de las enfermedades raras que se están incluyendo en el sitio web.

Similarly, we are creating a site that we’re calling “Waihonapedia”, where Waihona stands for Treasure, as this will be a great treasure for anyone interested in any of the rare diseases that are being included in the website.

Página web - Historiales



Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Medical Genetics

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/ejmg>

Genetic forum

Building treasures for rare disorders

Melanie Baas^{a,1}, Sylvia Huisman^{a,1}, John van Heukelingen^b, Gerritjan Koekkoek^c,
Henk-Willem Laan^d, Raoul C. Hennekam^{e,*}

^a Department of Paediatrics, AMC, University of Amsterdam, The Netherlands

^b Pitt-Hopkins Parents Support Group, Leidschendam, The Netherlands

^c Cornelia de Lange Syndrome Support Group, IJmuiden, The Netherlands

^d Marshall-Smith Syndrome Foundation, The Hague, The Netherlands

^e Department of Paediatrics and Translational Genetics, AMC, University of Amsterdam, The Netherlands

European Journal of Medical Genetics 58 (2015) 11–13



Se ha publicado un artículo en el 2015, “Construyendo tesoros para las enfermedades raras”, en el que se explican detalles, propósito etc., del sitio web.

An article was published in this respect, called “Building treasures for rare disorders”, where the site, purpose, etc, are explained in more detail

Definiendo SRT

defining RTS



Definiendo SRT

- Nuevas técnicas de “screening” de ADN

new “screening” DNA techniques

- Cambios genéticos inesperados

unexpected gene changes

- ¿Es realmente SRT?

is this still RTS?



Con las técnicas actuales de secuenciación del ADN, se pueden tener detalles sobre cambios que haya en los genes de cada persona.

En algunos casos, se han observado cambios inesperados en genes, que se pensaba que producirían un síndrome o enfermedad, y sin embargo la persona afectada no tiene signos ni síntomas de tal enfermedad.

Esto incluye cambios detectados en genes que se han relacionado con el SRT, y sin embargo, las personas que tienen esos cambios genéticos, no tienen las características típicas del SRT.

Now, with the new screening DNA techniques, it is possible to have detailed information about changes from the “expected” genetic make-up, for each individual.

In some cases, unexpected genetic changes have been observed, meaning that a change which is thought to cause a disease/syndrome has been seen in some individuals, for which there do not seem to be symptoms/typical signs of that disease.

In particular, there have been some cases of changes in genes related to RTS in individuals who do not have the typical signs of RTS

Definiendo SRT

CASOS:

• **Mutación homocigota en CREBBP**
homozygous CREBBP mutation

• **Mutación de novo en CREBBP** (C.5599C>T p.(Arg1867Trp) en el exon 31)
de novo CREBBP mutation

• **Mutación en mosaico en CREBBP**
CREBBP mosaic mutation



Se han identificado varios casos de personas con cambios en el gen CREBBP. Estas personas no tienen las características físicas típicas del SRT, por lo que a pesar de que el cambio sea en ese gen, no se considera que estas personas tengan SRT.

Durante la presentación, se enseñaron casos con mutaciones de 3 tipos en el gen CREBBP, y las fotografías mostraban personas que no tenían ni las características faciales, ni pulgares, ni pies típicos del SRT.

Several cases have been identified with genetic changes in the CREBBP gene. However, the individuals do not have the usual RTS physical characteristics, so these cases are not RTS.

During the presentation, pictures were shown of individuals with 3 different types of mutations of the CREBBP gene, yet they didn't have the typical facial features, nor the usual RTS thumbs/big toes.

Definiendo SRT

- Se tiene SRT si se tiene clínicamente

one has RTS if one has RTS clinically

- Se necesita una definición

need for definition

- Aceptada internacionalmente

internationally accepted

- Método Delphi

Delphi method



Para definir el SRT, se dice que una persona tiene SRT si lo tiene desde un punto de vista clínico, es decir, si las características físicas/fenotípicas son las que se han descrito para el SRT.

Cada síndrome debe tener una definición adecuada, y esta definición se ha aceptado a nivel internacional para el SRT.

Se ha usado un método llamado “método Delphi” para definir el SRT adecuadamente (para saber más sobre el método Delphi:
http://es.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9todo_Delphi)

To define RTS, we say that a person has RTS if he/she has RTS from a clinical standpoint, meaning that the physical/phenotypical characteristics match those that are defined for RTS

A proper definition is needed in order to be able to diagnose each syndrome. And this definition above has been accepted at an international level.

*A method called “Delphi method” is being used to properly define RTS (for a definition of Delphi method, see this link:
http://es.wikipedia.org/wiki/M%C3%A9todo_Delphi)*

Queloides

Keloids



Queloides



Un queloide es una lesión de la piel, formada por crecimientos exagerados de una cicatriz en el sitio donde se produjo una lesión/herida en la piel.
Las personas con SRT tienen una probabilidad más alta de tener queloides.

*A keloid is the formation of a type of scar at the site of a healed skin injury.
Individuals with RTS have an increased likelihood of developing keloid scars.*

Queloides

GENETICS

British Journal of Dermatology

Keloids in Rubinstein–Taybi syndrome: a clinical study

A.L. van de Kar,^{1,2} G. Houge,³ A.C. Shaw,⁴ D. de Jong,⁵ M.J. van Belzen,⁶ D.J.M. Peters⁷ and R.C.M. Hennekam⁸

¹Department of Plastic Surgery, and ⁸Departments of Pediatrics and Translational Genetics, Academic Medical Center, University of Amsterdam, Amsterdam 1105 AZ, The Netherlands

²Department of Plastic Surgery, Onze Lieve Vrouwe Gasthuis, Amsterdam, The Netherlands

³Center for Medical Genetics and Molecular Medicine, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

⁴Department of Clinical Genetics, Guy's and St Thomas' NHS Foundation Trust, London, U.K.

⁵Department of Pathology, Free University Medical Center, Amsterdam, The Netherlands

⁶Department of Clinical Genetics, and ⁷Department of Human Genetics, Liden University Medical Center, Liden, The Netherlands

British Journal of Dermatology (2014) 171, pp615–621



En 2014, se publicó un artículo sobre queloides y SRT. El estudio se hizo mediante una búsqueda en la literatura sobre descripciones de personas con SRT y queloides.

Todas las personas holandesas con SRT que participaron, tuvieron que rellenar 3 cuestionarios, y aquellos que tenían (posibles) queloides fueron evaluados personalmente por los investigadores. También se le hizo la evaluación a personas con SRT de Inglaterra.

El estudio incluye datos de 27 personas con SRT.

An article was published in 2014 about keloids in RTS. The study was performed by doing a literature search for descriptions of RTS individuals with keloids.

All Dutch RTS individuals that participated, filled out 3 questionnaires, and all those with (possible) keloids were personally evaluated. A further series of individuals with RTS from the U.K. was personally evaluated.

The study includes data from a total of 27 RTS individuals.

Queloides

- 15/62 personas holandesas con SRT
tenían queloides

15/62 Dutch RTS individuals had Keloids

- La media de edad para el primer
queloide: 11.9 años

mean age 1st keloid 11.9yr

- 1: 18%; 1-5: 52%; >5: 30%

1: 18%; 1-5: 52%; >5: 30%

- Tras cirugía: 13; espontáneo: 8

after surgery 13; spontaneous 8



De los 62 holandeses con SRT de los cuales se tenían datos, 15 tenían queloides. También se incluyeron en el análisis los datos de 12 personas de Inglaterra con SRT.

La media de edad en la que aparecía el primer queloide fue de 11.9 años.

18% de las personas sólo tenían 1 queloide, 52% tenían entre 2 y 5, y 30% tenían más de 5.

13 personas tenían queloides después de haber tenido una operación quirúrgica, y 8 los tuvieron de forma espontánea.

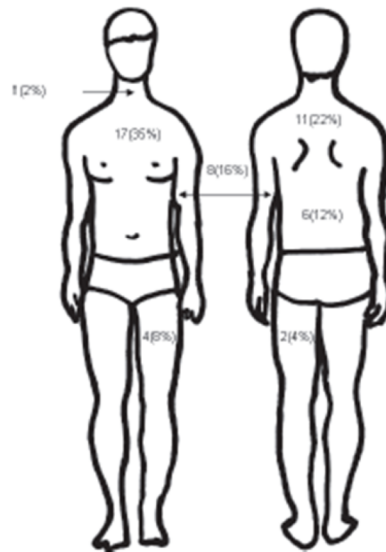
Out of 62 Dutch individuals diagnosed with RTS for which data was available, 15 were found to have keloids. Data from 12 UK RTS individuals with keloids was also included in the analysis.

The average age for the 1st keloid was 11.9 years of age.

18% of the individuals had only 1 keloid, 52% had between 2 and 5, and 30% had more than 5 keloids.

13 had keloids following surgery, while 8 had spontaneous keloids

Queloides



Estas figuras muestran los sitios donde aparecieron los queloides, y el número y porcentaje en el que ocurrieron.

These figures show where keloids appeared, and the number and percentage of occurrence

Queloides

- Picor

itching

- No hay tratamiento efectivo

no effective treatment

- Más estudios en Noruega

further studies in Norway



Los principales problemas que producen los queloides son picor, cambios en comportamiento (que se atribuyen al picor), y dolor.

Desafortunadamente, no existe un tratamiento efectivo. Los tratamientos que se incluyeron en este artículo fueron inyecciones de esteroides, loción, terapia con láser y presoterapia.

The main problems caused by keloids are itching, changes in behavior (due to the itching) and pain.

Unfortunately, there is no effective treatment. Treatments included in this article are steroid injections, lotion, laser therapy and pressure therapy.