

## **Diagnóstico y Manejo en el Síndrome de Rubinstein-Taybi: Primera Declaración de Consenso Internacional**

Didier Lacombe, Agnes Bloch-Zupan, Cecilie Bredrup, Edward B. Cooper, Sofia Douzgou, Sixto Garcia Minaur, Hulya Kayserili, Lidia Larizza, Vanesa López-González, Leonie A. Menke, Donatella Milani, Francesco Saettini, Cathy A. Stevens, Lloyd Tooke, Jill A Van der Zee, Maria M. Van Genderen, Julien Van Gils, Jane Waite, Jean-Louis Adrien, Oliver Bartsch, Pierre Bitoun, Antonia H.M. Bouts, Anna M. Cueto-González, Elena Dominguez-Garrido, Floor Duijkers, Patricia Fergelot, Elizabeth Halstead, Sylvia A. Huisman, Camilla Meossi, Jo Mullins, Sarah M. Nikkel, Chris Oliver, Elisabetta Prada, Alessandra Rei, Ilka Riddle, Cristina Rodriguez-Fonseca, Rebecca Rodriguez Pena, Janet Russell, Alicia Saba, Fernando Santos-Simarro, Brittany N. Simpson, David F Smith, Markus F. Stevens, Katalin Szakszon, Emmanuelle Taupiac, Nadia Totaro, Irene Valenzuela Palafoll, Daniëlle C.M. Van Der Kaay, Michiel P. Van Wijk, Klea Vyshka, Susan Wiley, y Raoul C. Hennekam

## Material Suplementario

### MÉTODOS

El grupo de consenso SRT estaba formado por 52 participantes de 41 instituciones de 11 países. El grupo incluía médicos, científicos y representantes de 6 grupos de pacientes. Los médicos ejercían en América del Norte y Europa. Se adoptó un proceso de consenso Delphi modificado. Las discusiones se hicieron a través de videoconferencia, llamadas, comunicaciones por correo electrónico e intercambio de archivos. Se contactó con todos los grupos de apoyo por correo para identificar los temas más importantes que deberían tratarse durante el proceso de consenso. Después, durante una videoconferencia, el grupo de consenso determinó los que se tratarían. En septiembre de 2022 se realizó en Bergen, Noruega, una sesión plenaria presencial: una reunión de 2 días con 27 participantes (incluyendo 4 representantes de grupos de pacientes). 46 participantes votaron sobre las recomendaciones de consenso (ver el Cuadro de Texto S1). La declaración de consenso resume el resultado de las discusiones y detalla el consenso sobre los aspectos clínicos y moleculares, la atención y el manejo.

#### Cuadro de Texto S1: Detalles del proceso de votación por consenso

Se votó a favor de cada recomendación (los representantes del grupo de pacientes no votaron) y se calificó como:

- A La evidencia o acuerdo general indica pleno acuerdo con la recomendación: +++  $\geq 70\%$  de los votos
- B Evidencia o acuerdo general a favor de la recomendación ++ 50-69% de los votos
- C La evidencia o el acuerdo general son débiles para la recomendación + 26-49% de los votos
- D Evidencia o acuerdo general insuficiente para la recomendación: <26% de los votos

La votación se realizó digitalmente por 46 coautores de las directrices. Para todas las recomendaciones ..% estuvo totalmente de acuerdo con las recomendaciones

## Prueba de criterios de diagnóstico clínico

Después de haber definido los criterios de diagnóstico clínico, evaluamos si el conjunto de características de diagnóstico permitía de manera confiable el reconocimiento de un grupo de 100 individuos con SRT molecularmente confirmado, que no formaban parte del grupo de pacientes sobre el cual se establecieron los criterios (Tabla S1). Todos los individuos obtuvieron una puntuación de 5 o más, lo que indica que no se habría pasado por alto a ningún paciente con SRT según los criterios clínicos (sensibilidad completa) (Tabla S2). Sólo un paciente obtuvo puntuación correspondiente al grupo Posible SRT; todos los demás puntuaron en el grupo Probable SRT (n= 42) o Definitivamente SRT (n=52).

Posteriormente, evaluamos si 45 individuos que tenían un grupo específico de variantes patológicas de CREBBP o EP300, que se han considerado como una entidad separada (síndrome de Menke-Hennekam [MIM #618332 / #618333]) se distinguiría correctamente del SRT (Tabla S2). Los resultados mostraron que ninguno obtuvo una puntuación como SRT Definitivo o Probable, 9 puntuaron como Posible SRT y 36 como SRT Improbable, por lo que de hecho, los pacientes recibieron una puntuación correcta.

Además, investigamos la especificidad evaluando las puntuaciones de diagnóstico clínico en tres entidades que pueden parecerse al SRT y no son infrecuentes, es decir, el síndrome de Floating Harbor (FHS; MIM #136140) (n=45), el síndrome de Wiedemann-Steiner (WDSTS; MIM #605130) (n=46) y síndrome de Cornelia de Lange (CDLS; MIM #122470) (n=100) (Tabla S2). Los resultados mostraron que ninguno de los individuos con FHS y CDLS cumplía los criterios para un diagnóstico definitivo de SRT, pero uno de los pacientes con WDSTS tenía dicha puntuación. Además, uno de los pacientes con WDSTS tenía una puntuación dentro del grupo Probable SRT, pero los autores de esta publicación descubrieron que tenía una Gestalt facial clásica del SRT. Están previstos más estudios para explicar este fenotipo inusual. Además, 8 de los 46 individuos WDSTS y 1 de los 100 individuos CDLS cumplieron los criterios de Probable SRT, lo que indica que la especificidad era muy alta, pero no completa.

**Tabla S1. Comparación de los criterios diagnósticos clínicos en personas con Síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) confirmado molecularmente, con síndrome de Floating Harbor (confirmado molecularmente) (FHS), síndrome de Cornelia de Lange (CdLS), síndrome de Wiedemann-Steiner (WDSTS), y síndrome de Menke-Hennekam (MKHKS)<sup>a</sup>**

	SRT <sup>1</sup> CREBBP (n=308)	EP300 (n=52)	FHS <sup>5-10</sup> SRCAP (n=64)	CdLS <sup>2-4</sup> NIPBL, SMC1A, RAD21 (n=100)	WDSTS <sup>11-12</sup> KMT2A (n=104)	MKHKS <sup>13-14</sup> CREBBP, EP300 (n=24)
<i>Características cardinales</i>						
Pulgares angulados	49	2	0	0	0	0
Pulgares anchos	96	69	22 <sup>e</sup>	0	22	0
Dedos gordos del pie anchos	95	81	22 <sup>e</sup>	0	22	13
Cejas muy arqueadas	85	65	0 <sup>e</sup>	78	20 <sup>e</sup>	9
Fisuras palpebrales inclinadas	79	56	0 <sup>e</sup>	1	50	13
Puente nasal convexo	81	44	15 <sup>e</sup>	0	5 <sup>e</sup>	9
Columela por debajo de alas nasales	88	92	95 <sup>e</sup>	1	15 <sup>e</sup>	9
Paladar muy arqueado	77	67	0 <sup>e</sup>	25	30 <sup>e</sup>	38
Sonrisa con mueca	47	94	0 <sup>e</sup>	0	5 <sup>e</sup>	0
Microcefalia	54	87	22	77	35 <sup>d</sup>	45 <sup>e</sup>
Retraso en crecimiento postnatal	75	66	83	36	58 <sup>d</sup>	42
Retraso en el desarrollo/DI <sup>b</sup>	99	94	81	99	97	90
<i>Características sugestivas</i>						
Preeclampsia materna	3	23	0	0	0	0
Hipertricosis	76	51	0	52	75 <sup>f</sup>	18
Queloides <sup>c</sup>	23	10	0	0	0	0
<i>Otras características</i>						
Retraso en crecimiento prenatal	25	42	27	42	25 <sup>d</sup>	17
Obesidad	29	39	5	12	0	29
Pestañas largas	89	90	90 <sup>e</sup>	90	70	25
Pliegue epicántico	44	15	5 <sup>e</sup>	6	?	27
Micrognatia	61	42	?	56	5 <sup>e</sup>	58
Orejas de bajo implante	44	27	0	56	?	50
Anomalías vasculares	35	26	4	30	28	17
Anomalías del tracto urinario	28	24	13	48	29	21
Escoliosis	18	25	?	7	21	25
Epilepsia	25	10	11	24	20	21
Autismo/TEA	49	25	?	53	21	65

<sup>a</sup> Todos los pacientes confirmados molecularmente; valores en porcentajes (no todos los pacientes tenían información disponible de todas las características); <sup>b</sup> DI = discapacidad intelectual (de cualquier grado); <sup>c</sup> En el tronco y parte superior de los brazos; <sup>d</sup> Por debajo del percentil 5; <sup>e</sup> Estimación basada en fotografías publicadas y observaciones personales no publicadas; <sup>f</sup> Frecuencia más alta en una parte corporal individual

**Tabla S2. Comparación de las características de diagnóstico clínico en individuos con síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) confirmado molecularmente, en comparación con el síndrome de Cornelia de Lange (CdLS) (confirmado molecularmente), el síndrome de Floating Harbor (FHS), el síndrome de Wiedemann-Steiner (WDSTS) y el síndrome de Menke-Hennekam (MKHKS).**

Criterios de diagnóstico clínico de SRT	SRT	CdLS			FHS	WDSTS	MKHKS
	(n=100)	(n=100)			(n=45)	(n=46)	(n=45)
	CREBBP/ EP300 <sup>1</sup>	NIPBL	RAD21	SMC1A	SRCAP	KMT2A	CREBBP, EP300
<b>Características cardinales</b>							
Puntuación cardinal positiva	97/100	1/60	1/25	1/15	10/45	16/46	5/45
Puntuación positiva en características esqueléticas	98/100	0/60	0/25	0/15	10/45	10/46	2/45
3 o más características faciales	89/100	1/60	0/25	0/15	0/45	7/46	2/45
Puntuación positiva en características crecimiento	75/100	58/60	17/25	14/15	38/45	28/46	27/45
Puntuación positiva en desarrollo anormal	99/100	60/60	24/25	14/15	45/45	45/46	43/45
<b>Características sugestivas</b>							
Puntuación sugestiva positiva	45/100	49/60	6/25	8/15	0/45	17/46	4/45
<b>Puntuación total</b>							
Definitivamente SRT	55/100	0/60	0/25	0/15	0/45	1/46	0/45
Probable SRT	38/100	1/60	0/25	0/15	0/45	8/46	0/45
Posible SRT	7/100	35/60	4/25	7/15	10/45	19/46	9/45
Improbable SRT	0/100	24/60	21/25	8/15	35/45	18/46	36/45

<sup>1</sup>81 pacientes con variante en CREBBP o microdelección en CREBBP, 19 con variante en EP300

**Tabla S3. Descripción general de las principales características oculares en personas con SRT según lo disponible en publicaciones.**

Hallazgo ocular	Frecuencia	Edad de comienzo	Edad recomendada de screening	Referencias
<b>Anatómico</b>				
Obstrucción de conductos lagrimales	++	C	Infancia	17, 18, 21-23
Microftalmia	o	C		
Opacidades en córnea, queratoglobo/cono	o*	Cualquier edad		
Glaucoma congénito	+	C	Neonatal	19-22
Malformaciones del iris	o	C		
Cataratas	+*	Congénito, juventud	Neonatal; durante visitas de seguimiento	18-21
Microfaquia	o	C		
Coloboma	+	C		17, 18, 20, 21
Anomalías maculares, cambios pigmentarios, hipoplasia foveal	+++	C (hipoplasia foveal)	Infancia tardía	21
Avascularidad retiniana periférica	o	C		
Atrofia del nervio óptico	o	Principalmente congénito		
<b>Funcional</b>				
Discapacidad visual	+	Cualquier edad	Infancia tardía	21
Error refractivo que requiere gafas	+++*	Cualquier edad	<3 años	16, 19-21
Estrabismo	++	Cualquier edad	<3 años	15-22
Nistagmo	o	Congénito		
Fotofobia	++++	Cualquier edad		21
Ptosis	o			
Electrorretinograma anormal	+++			21

++++, ≥75%; +++, 50–75%; ++, 25–50%; +, 5–25%; o, reportado sólo en informes de casos o series de casos pequeñas. C= congénito, \*incrementa con la edad

## Encuesta sobre menstruación

### Métodos

Entre el 20 de julio y el 19 de octubre de 2022, los grupos de apoyo de España, Francia, Italia, Países Bajos enviaron un cuestionario a través de redes sociales, solicitando a los participantes datos sobre edad, confirmación diagnóstica (clínica, citogenética, molecular y subdivisión en variantes CREBBP y EP300), edad de la menarquia, metrorragia, hipermenorragia, menstruaciones dolorosas, naturaleza y resultados de cualquier tratamiento, y cualquier otra cuestión relacionada con la menstruación. Específicamente, también se invitó a completarlo a aquellas que no tenían ningún problema relacionado con la menstruación. Los números fueron demasiado reducidos como para poder hacer una distinción entre el país de origen de los encuestados.

### Resultados

Respondieron familiares de 76 mujeres. La edad varió entre 11,0 años y 62 años (media 20,9 años; mediana 20,1 años). El diagnóstico se basó en las características clínicas en 26/76 mujeres, estudios citogenéticos en 1/76 y estudios moleculares en 49/76 (27 variantes CREBBP, 6 variantes EP300 y 16 con una variante molecular, pero sin saber en qué gen).

La menstruación aún no había comenzado en 9 mujeres (de 11 a 17 años) o nunca había comenzado en una mujer de 62 años, ya que se le realizó una histerectomía antes de que comenzara la menstruación (era una práctica relativamente común en ~1960).

La menarquia ocurrió entre los 9,6 y los 17 años (media 14,1 años; mediana 14,2 años). Ninguna de las participantes era definitivamente posmenopáusica, aunque en una mujer de 43 años la menstruación había disminuido notablemente en frecuencia y en pérdida de sangre a partir de los 41 años.

En el momento de la encuesta, 21 mujeres utilizaban anticonceptivos hormonales (píldora oral en 15, píldora inyectable en 6); las razones para los anticonceptivos fueron hipermenorragias, metrorragias, períodos muy dolorosos, marcadas alteraciones del comportamiento durante los períodos, incapacidad para afrontar los períodos de forma independiente o una combinación de estos. Invariablemente, los anticonceptivos tuvieron éxito en disminuir los problemas de la menstruación.

En aquellas que no tenían tratamiento con anticonceptivos hormonales (n=45), hubo 19 con metrorragias (42%), 10 hipermenorragias (22%) y 9 con períodos marcadamente dolorosos (20%).

Otras características que se han mencionado fueron dolores de cabeza (n=4), ovarios poliquísticos (n=3) y útero malformado (n=1).

**Tabla S4. Resumen de los antecedentes de las recomendaciones (ver texto principal) sobre el comportamiento de niños y adultos con SRT.**

<b>Característica</b>	<b>Grado de evidencia para la recomendación</b>	<b>Recomendación</b>
<b>Comportamiento desafiante</b>	No hay estudios específicos de SRT; evidencia fuerte para discapacidad intelectual en general	Proporcionar indicaciones acerca de materiales psicoeducativos accesibles de alta calidad, sobre cómo se desarrollan los comportamientos desafiantes (por ej. <a href="https://www.challengingbehaviour.org.uk/">https://www.challengingbehaviour.org.uk/</a> )
	No hay estudios específicos de SRT; evidencia fuerte para discapacidad intelectual en general	Intervención conductual basada en una evaluación funcional
	No hay estudios específicos de SRT; buena evidencia para discapacidad intelectual en general	Evaluación de la salud si se sospecha que el dolor contribuye al comportamiento
	Evidencia provisional de que las dificultades para cambiar de entorno pueden estar asociadas con adherencia a rutinas	Proporcionar indicaciones acerca de materiales psicoeducativos accesibles de alta calidad, sobre cómo se desarrollan los comportamientos desafiantes (por ej. <a href="https://www.challengingbehaviour.org.uk/">https://www.challengingbehaviour.org.uk/</a> )
<b>Emociones</b>	No hay estudios específicos de SRT; evidencia adecuada para discapacidad intelectual en general	Intervención psicológica: (Considerar enfoques conductuales para la ansiedad. La Terapia Cognitivo-Conductual adaptada puede ser apropiada para algunas personas con discapacidad intelectual leve)
<b>Comportamientos repetitivos</b>	No hay estudios específicos de SRT; evidencia adecuada para discapacidad intelectual en general	Considerar la posibilidad de utilizar intervenciones conductuales para cumplir con las rutinas (por ejemplo, horarios visuales, programación flexible; proporcionando una señal antes de un cambio). Considerar la evaluación de la función ejecutiva para complementar la formulación clínica, si el comportamiento desafiante está relacionado con el cambio o el cumplimiento de rutinas
	No hay estudios específicos de SRT; evidencia adecuada para discapacidad intelectual en general	Educación de los padres: p.ej. informar a los padres sobre mecanismos potenciales que sustentan las preguntas repetitivas, y sobre evidencia transversal de posibles reducciones en las preguntas con la edad y la capacidad.
<b>Trastornos del espectro autista</b>	Evidencia emergente de que el desarrollo del juego simbólico, el lenguaje y la imitación es similar entre las personas con SRT y DI grave y las personas con autismo.	Es posible que algunas familias deseen que se las oriente hacia estrategias tempranas de apoyo al comportamiento y al desarrollo de los niños con autismo. Ver también recomendaciones de comportamiento repetitivo.
	No hay estudios específicos de SRT; evidencia adecuada para discapacidad intelectual en general	Las personas pueden responder a las intervenciones diseñadas para personas con discapacidad intelectual para protegerles de abuso. <sup>23-25</sup> Se debe considerar y revisar la generalización y el mantenimiento de estas habilidades.
<b>Autorregulación, impulsividad, actividad</b>		Proporcionar a la familia información sobre el control inhibitorio y la memoria de trabajo y sobre cómo estas habilidades se pueden apoyar/desarrollar.
<b>Umbral del dolor</b>	No hay estudios específicos de SRT; evidencia adecuada para discapacidad intelectual en general	Involucrar a la familia en la descripción del 'patrón de dolor' individual del niño/niña y compartirla con todos los profesionales que trabajan con él/ella

## Referencias

1. Fergelot, P. et al. Phenotype and genotype in 52 patients with Rubinstein–Taybi syndrome caused by EP300 mutations. *Am. J. Med. Genet. A* **170**, 3069–3082 (2016).
2. Huisman, S. et al. Phenotypes and genotypes in individuals with SMC1A variants. *Am. J. Med. Genet. A* **173**, 2108–2125 (2017).
3. Kline, A.D. et al. Diagnosis and management of Cornelia de Lange syndrome: first international consensus statement. *Nat. Rev. Genet.* **19**, 649–666 (2018).
4. Krab, L.C. et al. Delineation of phenotypes and genotypes related to cohesin structural protein RAD21. *Hum. Genet.* **139**, 575–592 (2020).
5. Budisteanu, M. et al. Floating-Harbor syndrome: presentation of the first Romanian patient with a SRCAP mutation and review of the literature. *Balkan J. Med. Genet.* **21**, 83–86 (2018).
6. Hood, R.L. et al. Mutations in SRCAP, encoding SNF2-related CREBBP activator protein, cause Floating-Harbor syndrome. *Am. J. Hum. Genet.* **90**, 308–313 (2012).
7. Le Goff, C. et al. Not all Floating-Harbor syndrome cases are due to mutations in exon 34 of SRCAP. *Hum. Mutat.* **34**, 88–92 (2013).
8. Nikkel, S.M. et al. The phenotype of Floating-Harbor syndrome : clinical characterization of 52 individuals with mutations in exon 34 of SRCAP. *Orphanet J. Med. Genet.* **8**, 63 (2013).
9. Rots, D. et al. Truncating SRCAP variants outside the Floating-Harbor syndrome locus cause a distinct neurodevelopmental disorder with a specific DNA methylation signature. *Am. J. Hum. Genet.* **108**, 1053–1068 (2021).
10. Seifert, W. et al. Expanding spectrum of exon 33 and 34 mutations in SRCAP and follow-up in patients with Floating-Harbor syndrome. *BMC Med. Genet.* **15**, 127 (2014).
11. Di Fede, E. et al. Expanding the phenotype associated to KMT2A variants: overlapping clinical signs between Wiedemann-Steiner and Rubinstein-Taybi syndromes. *Eur. J. Hum. Genet.* **29**, 88–98 (2021).
12. Sheppard, S.E. et al. Expanding the genotype and phenotypic spectrum in a diverse cohort of 104 individuals with Wiedemann-Steiner syndrome. *Am. J. Med. Genet. A* **185**, 1649–1665 (2021).
13. Menke, L.A. et al. CREBBP mutations in individuals without Rubinstein-Taybi syndrome phenotype. *Am. J. Med. Genet. A* **170**, 2681–2693 (2016).
14. Menke, L.A. et al. Further delineation of an entity caused by CREBBP and EP300 mutations but not resembling Rubinstein-Taybi syndrome. *Am. J. Med. Genet. A* **176**, 862–876 (2018).
15. Choi, N. et al. Genetic and clinical heterogeneity in Korean patients with Rubinstein-Taybi syndrome. *Mol. Genet. Genom. Med.* **9**, e1791 (2021).
16. Cohen, J.L. et al. EP300-related Rubinstein-Taybi syndrome: Highlighted rare phenotypic findings and a genotype-phenotype meta-analysis of 74 patients. *Am. J. Med. Genet. A* **182**, 2926–2938 (2020).
17. Enomoto, Y. et al. Divergent variant patterns among 19 patients with Rubinstein-Taybi syndrome uncovered by comprehensive genetic analysis including whole genome sequencing. *Clin. Genet.* **101**, 335–345 (2022).
18. Spena, S. et al. Insights into genotype-phenotype correlations from CREBBP point mutation screening in a cohort of 46 Rubinstein-Taybi syndrome patients. *Clin. Genet.* **88**, 431–40 (2015).
19. Stevens, C.A., Pouncey, J. & Knowles, D. Adults with Rubinstein-Taybi syndrome. *Am. J. Med. Genet. A* **155**, 1680–1684 (2011).
20. Tekendo-Ngongang, C. et al. Rubinstein–Taybi syndrome in diverse populations. *Am. J. Med. Genet. A* **182**, 2939–2950 (2020).
21. Van Genderen, M.M., Kinds, G.F., Riemsdag, F.C.C. & Hennekam, R.C.M.\*. Ocular features in Rubinstein-Taybi syndrome: Investigation of 24 patients and review of the literature. *Br. J. Ophthalmol.* **84**(, 1177–1184 (2000). \*23/24 patients described in Van Genderen *et al* were subsequently molecularly confirmed as having RTS (personal communication RC Hennekam)
22. Yu S., et al. Clinical exome sequencing identifies novel CREBBP variants in 18 Chinese Rubinstein–Taybi Syndrome kids with high frequency of polydactyly. *Mol. Genet. Genom. Med.* **7**, 1–15 (2019).
23. Bruder, C., Kroese, B. & Bland S. The efficacy of interventions designed to prevent and protect people with intellectual disabilities from sexual abuse: A review of the literature. *J. Adult. Protect.* **7**, 4–18 (2005).
24. Fisher, M. H., Burke, M. M., & Griffin, M. M. Teaching young adults with disabilities to respond appropriately to lures from strangers. *J. Appl. Behav. Anal.* **46**, 528–533 (2013).
25. Fisher, M. H. Evaluation of a stranger safety training programme for adults with Williams syndrome. *J. Intellect. Disabil. Res.* **58**, 903–914 (2014).

## Recomendaciones

### R1

El diagnóstico clínico del SRT se basa en una combinación de signos y síntomas (Tabla 1) que permite que el diagnóstico clínico sea definitivo, probable, posible o improbable. Se llega a un diagnóstico definitivo independientemente de la presencia de una variante causal en un gen conocido como causante del SRT; un diagnóstico probable o posible necesita confirmación adicional mediante pruebas moleculares antes de poder realizar el diagnóstico definitivo.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

### R2

A la hora de evaluar las características físicas del SRT, deben tenerse en cuenta los parecidos familiares.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

### R3

Debería desarrollarse un conjunto de criterios basados en características físicas, cognitivas y conductuales, para indicar la gravedad del SRT, en colaboración con las familias de las personas con SRT. *Fuerza de la recomendación: A++*

### R4

Se recomienda la confirmación molecular del diagnóstico SRT, ya que puede obtenerse en el 75-80% de los individuos en los que clínicamente se espera el diagnóstico.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

### R5

Las familias de individuos con SRT deben ser conscientes de que el tipo y la localización de las variantes en *CREBBP* y *EP300* no se correlacionan con un fenotipo específico con respecto a la morfología externa, las malformaciones, la cognición o el comportamiento.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

### R6

Debe informarse a las familias de las personas con SRT de que el riesgo de recurrencia empírica tras el nacimiento de un niño con SRT se estima en un 0,5-1%. El riesgo de recurrencia para un individuo con SRT es del 50%.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R7**

Debe informarse a las familias de que es posible realizar estudios fiables de diagnóstico prenatal del SRT si en un niño afectado anteriormente se ha identificado una variante causal de *CREBBP* o *EP300*.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R8**

En la mitad de los recién nacidos con SRT la lactancia materna resulta posible, y ésta debe ser cuidadosamente evaluada y asistida por un asesor en lactancia materna.

*Fuerza de la recomendación: A++/B+*

**R9**

El uso de tablas de crecimiento específicas para individuos con SRT facilita la monitorización adecuada del crecimiento en cada lactante y niño con SRT.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R10**

Todo recién nacido del que se sospeche o se demuestre que padece SRT debe ser evaluado en cuestión de días para detectar posibles anomalías congénitas de los ojos, el corazón y los riñones.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R11**

Todos los recién nacidos con SRT que presenten síntomas como debilidad muscular, temblores o convulsiones deben someterse a pruebas de detección de hipoglucemia.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R12**

En todos los niños con SRT en los que el crecimiento difiere notablemente del patrón de crecimiento esperado, está indicado evaluar la posible presencia de un déficit de hormona del crecimiento. Si está presente, el tratamiento es el mismo que en la población general.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R13**

Debe ofrecerse una educación sexual adecuada al nivel de funcionamiento emocional y cognitivo a todos los adolescentes y adultos con SRT, y comentar las opciones anticonceptivas.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R14**

Los problemas de alimentación son frecuentes en los lactantes con SRT y deben tratarse de acuerdo con el tratamiento estándar. La participación de dietistas suele ser útil.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R15**

La enfermedad por reflujo gastroesofágico es frecuente en niños y adultos con SRT y requiere tratamiento nutricional y médico. Si persiste a pesar de un tratamiento adecuado, puede estar justificada la evaluación por un gastroenterólogo.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R16**

El estreñimiento crónico es muy frecuente en niños y adultos con SRT y debe tratarse preferentemente con dieta y laxantes osmóticos.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R17**

En el momento del diagnóstico, debe realizarse una evaluación cardiovascular que incluya una ecografía cardíaca.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R18**

La vigilancia de la hipertensión en adultos con SRT debe realizarse igual que en la población general.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R19**

Si se producen infecciones recurrentes inexplicables de las vías respiratorias inferiores en un individuo con SRT, están indicados otros estudios dirigidos a las microaspiraciones y al reflujo gastroesofágico.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R20**

Todas las personas con SRT deben someterse a un examen oftalmológico en el momento del diagnóstico debido a la alta frecuencia de anomalías oculares congénitas, algunas de las cuales necesitan tratamiento inmediato.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R21**

Es necesario realizar exámenes oculares periódicos a todas las edades, ya que los defectos de refracción, las cataratas y los cambios pigmentarios de la retina pueden manifestarse a cualquier edad.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R22**

La introducción gradual de las gafas en situaciones en las que un individuo con SRT se beneficia más de ellas, mejora las posibilidades de aceptación.

*Fuerza de la recomendación: A++*

**R23**

Todas las personas con SRT deben someterse a una evaluación periódica de la audición.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R24**

La apnea obstructiva del sueño en niños y adultos con SRT puede causar problemas de salud importantes y necesita una evaluación cuidadosa de los factores causales y tratamiento.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R25**

La evaluación del sueño en personas con SRT mediante un cuestionario validado para personas con discapacidad intelectual puede ser fundamental para ofrecer una atención óptima.

*Fuerza de la recomendación: A++/B+*

**R26**

Los profesionales sanitarios encargados de la anestesia deben ser conscientes de los problemas potenciales de la anestesia en niños y adultos con SRT, prestando especial atención al manejo de la vía aérea y a las implicaciones en los cuidados postoperatorios.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R27**

Debido al mayor riesgo que conlleva la anestesia, debe procurarse combinar los procedimientos no urgentes en un único acto anestésico para mitigar la posible morbilidad perioperatoria.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R28**

Los queloides se presentan en el 24% de las personas con SRT, son inevitables y pueden tener un impacto importante en la calidad de vida; ninguna estrategia de tratamiento tiene éxito universal y el tratamiento requiere una adaptación individual.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R29**

En el 17% de los individuos con SRT se producen pilomatricomas que pueden extirparse completamente en caso de molestias para el individuo.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R30**

Las personas con SRT, y especialmente las que presentan malformaciones de las extremidades distales, deben evitar los hábitos de cuidado de las uñas y los zapatos que puedan causar uñas encarnadas. El tratamiento es el mismo que en la población general.

*Fuerza de la recomendación: A++/B+*

**R31**

Todo individuo con SRT debe ser evaluado en el momento del diagnóstico mediante ecografía renal y obteniendo una medición de la presión arterial.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R32**

Las malformaciones renales o la hipertensión en un niño con SRT justifican la consulta de un nefrólogo pediátrico y/o un urólogo pediátrico.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R33**

La posición de los testículos debe evaluarse en el momento del diagnóstico mediante un examen físico en todos los varones con SRT.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

**R34**

La hipermenorragia o metrorragia en mujeres con SRT puede tratarse eficazmente con anticonceptivos hormonales.

*Fuerza de la recomendación: A++/B+*

**R35**

A veces está indicada la cirugía para corregir los pulgares con desviación radial en una persona con SRT, lo que puede determinarse mejor cuando la función de la mano puede evaluarse de forma fiable, a menudo a los 3-4 años de edad o más tarde. La cirugía debe ser realizada preferiblemente por un cirujano familiarizado con el procedimiento en individuos con SRT.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

### **R36**

La evaluación periódica de las habilidades motoras, incluido el análisis de la marcha, está indicada para las personas con STD. Si la marcha está alterada, debe tenerse especialmente en cuenta la inestabilidad rotuliana y la inflamación aséptica de la articulación de la cadera.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

### **R37**

La curvatura de la columna vertebral debe comprobarse al final de la infancia y en la pubertad en todas las personas con SRT. El tratamiento de la escoliosis sigue el de la población general.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

### **R38**

En individuos con SRT con fracturas recurrentes, están indicados los estudios de densidad ósea para comprobar si hay osteoporosis.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

### **R39**

En todos los recién nacidos o niños con SRT, el paladar debe examinarse detenidamente en el momento del diagnóstico mediante inspección y palpación.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

### **R40**

Debe prestarse especial atención a los talones cuspídeos en todas las personas con SRT, especialmente en la dentición permanente. El tratamiento está indicado si interfieren con la oclusión, el cierre de la boca o causan caries.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

### **R41**

Se recomienda encarecidamente a las personas con SRT que practiquen una higiene bucal diaria. Debe realizarse una evaluación dental profesional periódica, preferiblemente por un dentista especializado en necesidades especiales.

La evaluación y el tratamiento dental detallados pueden verse facilitados si se realizan bajo sedación o anestesia.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

#### **R42**

Si un niño con SRT presenta infecciones recurrentes inexplicables, debe realizarse un estudio inmunológico inicial. Si los resultados son anormales, está indicada la consulta con un inmunólogo.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

#### **R43**

La vacunación en individuos con SRT debe realizarse como en la población general, y obtiene el mismo nivel de protección.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

#### **R44**

La vigilancia oncológica de las personas con SRT debe seguir las normas sanitarias nacionales sin necesidad de vigilancia adicional.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

#### **R45**

Por lo general, la RM cerebral no contribuye a la atención médica habitual de los individuos con SRT y debe limitarse a aquellos en los que se establezca una indicación neurológica.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

#### **R46**

Si las personas con SRT desarrollan crisis epilépticas, el tratamiento y la vigilancia deben seguir las normas nacionales de atención sanitaria.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

#### **R47**

La evaluación temprana del funcionamiento del desarrollo de los niños con SRT permite un acceso adecuado y oportuno a servicios específicos que contribuyen a unos resultados óptimos del desarrollo.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

#### **R48**

La intervención temprana para desarrollar la comunicación, tanto en la etapa preverbal como en la verbal, facilita las interacciones sociales en los niños con SRT.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

#### **R49**

La evaluación periódica del desarrollo a lo largo de la vida facilita el cuidado de las personas con SRT.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

#### **R50**

La atención óptima para las personas con SRT implica la detección de la ansiedad mediante un cuestionario validado para personas con discapacidad intelectual. Las intervenciones para la ansiedad deben seguir las directrices de buenas prácticas para personas con discapacidad intelectual.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

#### **R51**

Las personas con SRT pueden beneficiarse de una evaluación exhaustiva de las características del autismo y del acceso a ayudas diseñadas para personas del espectro autista.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

#### **R52**

Las personas con SRT pueden beneficiarse del aprendizaje de habilidades adecuadas para gestionar situaciones sociales complejas, comprender las intenciones de los demás y reducir la impulsividad.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

#### **R53**

Los trastornos comunes de la edad adulta (hipertensión, diabetes mellitus, problemas cardiovasculares) se presentan con baja frecuencia en los individuos con SRT y deben tratarse igual que en la población general.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

#### **R54**

Debe proporcionarse educación sexual que incluya anticoncepción y asesoramiento familiar adaptado al nivel de desarrollo del adolescente o adulto con SRT.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

#### **R55**

Los padres y cuidadores deben ser informados de que no existe una cura específica global para las características físicas, de desarrollo y de comportamiento del SRT; las anomalías congénitas no pueden corregirse completamente después del nacimiento.

*Fuerza de la recomendación: A+++*

#### **R56**

La investigación futura debe centrarse en la patogénesis de la enfermedad y el posterior desarrollo de terapias que puedan mejorar las características postnatales del SRT.

*Fuerza de la recomendación: A+++*