

Материал поступил в редакцию: 07-05-2015

Материал принят к печати: 07-07-2015

УДК: 616.8-008.6-053.2

Rubinstein-Taybi syndrome in the practice of children's neurologist

Yevgeniy Lisovskyy¹, Kenzhe Kussainova¹, Aida Raissova², Meiramgul Kenzhebekova², Galymzhan Zhylkybaev²

¹«Republican Children's Rehabilitation Centre» JSC, Department of Science and Education, Astana, Kazakhstan

²«Republican Children's Rehabilitation Centre» JSC, Neuropsychiatric Department, Astana, Kazakhstan

The clinical case of Rubinstein-Taybi syndrome was observed in psycho neurological department of Republican Children's Rehabilitation Center. The syndrome was passing behind a mask of the atonic-astatic form of children's cerebral palsy. The main signs of this syndrome are the following: stagnation of patients in psychomotor and speech development, craniofacial dismorphism, anomalies in development of fingers. Different symptoms of other organs and systems lesion were described basing on the literature review. Data of genetic researches concerning Rubinstein-Taybi syndrome are submitted.

Keywords: Rubinstein-Taybi syndrome – monogenic diseases – mental retardation.

J Clin Med Kaz 2015; 2(36):39-43

Автор для корреспонденции: Лисовский Евгений Владимирович, АО «Республиканский детский реабилитационный центр», Астана, Казахстан, Тел.: +7(702) 584-17-41. E-mail: lisovski67@gmail.com

БАЛАЛАР НЕВРОПАТОЛОГЫНЫҢ ТӘЖІРИБЕСİNДЕГІ РУБИНШТЕЙН-ТЕЙБИ СИНДРОМЫ

Лисовский Е.В.¹, Құсaiнoвa К.К.¹, Раисова А.М.² Кенжебекова М.О.², Жылқыбаев Г.Л.²

¹«Республикалық балаларды оңалту орталығы» АҚ, ғылым мен білім бөлімі, Астана, Қазақстан

²«Республикалық балаларды оңалту орталығы» АҚ, психоневрологиялық бөлім, Астана, Қазақстан

«Республикалық балаларды оңалту орталығы» АҚ психоневрологиялық бөлімшесінде БЦП-ның атониялық-астатикалық формасының аясында болатын Рубинштейн-Тейби синдромының клиникалық жағдайын бақыладық. Синдромның негізгі белгілеріне психомоторлық сөйлеудің дамуы, бассүйек-бет дисморфиясы, саусақтарының дамуының аномалиясы мен баланың дамуының артта қалуы жатады. Әдеби деректерді шолу негізінде басқа да дене мүшелер мен жүйелері зақымдау симптомдары сипатталған. Рубинштейн-Тейби синдромы кезіндегі генетикалық зерттеулердің нәтижелері бойынша деректер көрсетілген.

Маңызды сөздер: Рубинштейн-Тейби синдромы - моногенді аурулар -ақыл-ой кемістігі.

СИНДРОМ РУБИНШТЕЙНА-ТЕЙБИ В ПРАКТИКЕ ДЕТСКОГО НЕВРОПАТОЛОГА

Лисовский Е.В.¹, Кусайнова К.К.¹, Раисова А.М.² Кенжебекова М.О.², Жылқыбаев Г.Л.²

¹АО «Республиканский детский реабилитационный центр», отдел науки и образования, Астана, Казахстан

²АО «Республиканский детский реабилитационный центр», психоневрологического отделения «Қадам», Астана, Казахстан

В условиях психоневрологического отделения АО «Республиканский детский реабилитационный центр» наблюдали клинический случай синдрома Рубинштейна-Тейби, протекавшего под маской атонически-астатической формы ДЦП. Основными признаками синдрома являются отставание пациентов в психомоторном и речевом развитии, комплекс черепно-лицевых дисморфий, аномалии развития пальцев. На основании обзора литературных источников описаны симптомы поражения других органов и систем. Приведены данные результатов генетических исследований при синдроме Рубинштейна-Тейби.

Ключевые слова: синдром Рубинштейна-Тейби - моногенные болезни - умственная отсталость.

Введение

В детской популяции врожденная и наследственная патология распространена достаточно широко: согласно некоторым исследованиям, общее количество неблагоприятных летальных и сублетальных мутаций в генофонде популяции (т.н. «генетический груз» популяции по концепции John Haldane) составляет 50-70 на 1000 новорожденных, т.е. 5-7% детей ежегодно рождаются с наследственной патологией. Из общего количества родившихся с наследственными заболеваниями на долю врожденных пороков развития приходится 2-5%, наследственные болезни составляют 1,5%, болезни с выраженной наследственной предрасположенностью – 3-3,5% [1].

Вопрос о своевременной диагностике генетических заболеваний остается актуальным и в наши дни, несмотря на то, что в Казахстане с каждым годом растут профессионализм и опыт врачей [2]. В раннем возрасте различные по

этиологии и патогенезу неврологические заболевания проявляются сходной клинической симптоматикой, что может представлять значительные трудности для дифференциальной диагностики. Многие составляющие синдрома детского церебрального паралича (двигательные нарушения, проявляющиеся изменениями мышечного тонуса, парезами, гиперкинезами; умственная отсталость в ее различных проявлениях; судорожные приступы) и даже весь синдром в целом, встречаются и при генетических болезнях, врожденных нарушениях обмена веществ, аномалиях развития мозга. При проведении дифференциальной диагностики этих заболеваний необходима тщательная оценка имеющихся клинических проявлений, использование вспомогательных лабораторных и инструментальных методов исследования с последующим медико-генетическим консультированием семей больных детей [3].

Синдром Рубинштейна-Тейби (СРТ; в англоязычной литературе – Rubinstein-Taybi syndrome (RSTS); OMIM 180849) представляет собой комплекс множественных

врожденных аномалий и характеризуется умственной отсталостью, постнатальной задержкой роста, микроцефалией, пороками развития дистальных фаланг пальцев и дисморфичными чертами лица. Синонимы: синдром широкого I пальца конечностей (Broad Thumbs-Hallux Syndrome). Синдром описан Джеком Рубинштейном и Хушангом Тейби в 1963 году.

Популяционная частота СРТ составляет 1 случай на 1:100000-125000 новорожденных. Существенных гендерных различий нет. Тип наследования – аутосомно-доминантный. Большинство случаев заболевания являются спорадическими.

Вплоть до 90-х годов XX века диагноз СРТ оставался исключительно клиническим и радиологическим (рентгенография кистей и стоп). Генетическая основа была впервые определена в 1991 г., когда была обнаружена реципрокная *de novo* транслокация с расположением в 16p13.3 участке хромосомы у некоторых пациентов [4]. В последующем поврежденный участок был проанализирован с использованием FISH-анализа. В шести случаях гибридационный сигнал присутствовал только на одном аллеле локуса 16p13.3. Тем самым, было показано, что отсутствие именно этого участка приводит к развитию СРТ. Дополнительные исследования привели к открытию мутаций в гене, кодирующем стимулирующий белок, присоединяющийся к циклическому АМР-регулятору (CREBBP) в 16p13.3 участке у пациентов с СРТ. Мутации в CREBBP-гене были зарегистрированы приблизительно у 50% пациентов с СРТ [5,6]. CREBBP-ген и его гомолог – протеин p300 (EP300) – на 22 хромосоме кодируют гистоновые ацетилтрансферазы, которые являются транскрипционными кофакторами, участвующими в регуляции роста, дифференцировки, репарации ДНК, апоптоза, экспрессии многих генов и в опухолевой супрессии [7]. Поскольку CREBBP-ген и EP300 вовлекаются одновременно, были проведены исследования, изучающие действительно ли мутация в EP300 тоже ассоциирована с СРТ. В результате сиквенс-анализа EP300 в группе из 6 объектов обнаружено 3 мутации [8]. В последующем наличие EP300-мутации было зарегистрировано в 5-8% случаев [9,10]. В итоге, 55-70% случаев клинически диагностированного СРТ синдрома подтверждены при генетическом тестировании [11]. При этом доля мутаций в гене EP300 составляет не более 3%. При СРТ зарегистрирован широкий спектр мутаций – от истинных генных (точковых), которые приводят к образованию преждевременного стоп-кодона или обрыву цепи митохондриальной РНК, до крупных делеций всего гена. При этом крупные делеции сайта-сплайсинга составляют 10-20%, при помощи сиквенс-анализа мутации обнаруживают еще в 30-50% случаев [12].

Для СРТ характерны задержка роста - весовых показателей пациента (начиная с первых лет жизни), микроцефалия, дисморфические черты лица, толстые большие пальцы, большие стопы. Пренатальное развитие нормальное со средними или близкими к нормальным параметрам при рождении. В раннем постнатальном периоде диаграмма развития соответствует нижней границе нормы. В подростковом периоде наблюдается тенденция к избыточному весу и ожирению (у мужчин раньше, чем у женщин) [13].

Черты лица характеризуются низкой линией лба, толстыми аркообразными бровями, опущенными глазными щелями, крючковидным носом с кончиком ниже крыльев носа, диспластичными и низко посаженными ушами,

дугообразным небом, слабовыраженной микрогнатией, аномалиями зубов и атипичной улыбкой (в виде гримасы) с почти закрытыми глазами. На руках и ногах обычно увеличены большие пальцы, характерна клинодактилия пятых пальцев; полидактилия наблюдается редко. Другие аномалии скелета включают укороченные большие пальцы, аномалии позвоночника, слабость связок, тяжелое и длительное асептическое воспаление головки бедренной кости, аномалии сходные с болезнью Пертеса (3%) [14]. Некоторые авторы отмечают высокий риск аномалий шейного отдела позвоночника (нестабильность С1-С2, гипоплазия «зуба» С2, сросшиеся шейные позвонки), возможный стеноз краниовертебрального перехода, который может привести к развитию шейной миелопатии [15]. Нуждается в изучении возможность ассоциации с СРТ таких нейрорадиологических находок, как дисгенезия мозолистого тела (17%) [11], мальформация типа Chiari I с и без синингомиелии [16], мальформация Dandy-Walker и гидроцефалия [17]. Описаны при СРТ и цереброваскулярные аномалии, такие как спонтанное расслоение прецеребральных артерий [18].

Считается, что у пациентов с СРТ могут поражаться любые органы и системы: возможны проводниковая и/или нейро-сенсорная глухота [19], рецидивирующие инфекции среднего уха, рецидивирующие респираторные инфекции, иммунодефициты [20], неспецифические изменения на ЭЭГ (57-66%) и судороги (25%) [21], катаракта, одно- или двухсторонняя колобома радужки (9-11%), глаукома, закупорка слезовыводящих протоков (38-47%), нарушения рефракции (41-56%), страбизм (60-71%) [22]; стоматологические проблемы (острые выступающие зубы (73%), гипоплазия эмали) [23]; врожденные пороки сердца (дефект межпредсердной и межжелудочковой перегородки, коарктация аорты, стеноз легочной артерии, патология клапанов, стеноз аорты, декстрокардия, нарушения проводимости (24-38%) [24].

Сообщается при СРТ о почечных мальформациях (52%) и крипторхизме (78-100%) [25]; эндокринных расстройствах (врожденный гипотиреоз, гипоплазия щитовидной железы) [26]; гастро-интестинальных нарушениях (гастроэзофагеальный рефлюкс, запоры (40-74%), мегаколон (болезнь Гиршпрунга) [25,27]; обструктивном ночном апное, осложнениях при анестезии и интубации [28]; возможном развитии опухолей, особенно невральное происхождения (нейробластома, медуллобластома, олигодендроглиома, менингиома, феохромоцитом, рабдомиосаркома, лейомиосаркома, семинома и др.) [29,30]. Возможно развитие лейкемии и лимфом [30].

Задержка психического развития с различными степенями умственной отсталости наблюдается у пациентов с СРТ с самого раннего возраста. Коэффициент интеллекта (IQ), оцененный у пациентов в неонатальном периоде, как правило, колеблется от 25 до 79 (в среднем: 36-51) [31]. В 2009 году Galéra С. et al. описали три кардинальные особенности СРТ: неспособность к длительной концентрации внимания, двигательные стереотипии и плохая координация [32]. Кроме того, отмечается, что, хотя пациенты с СРТ обычно имеют дружелюбный и общительный характер, у них могут наблюдаться поведенческие расстройства, перепады настроения и обсессивно-компульсивное расстройство, особенно, в период полового созревания [31,33].

Описание клинического случая

Пациент А., 2 года 6 мес. поступил в психоневрологическое отделение АО «Республиканский детский реабилитационный центр» в марте 2015 года.

Диагноз при поступлении: ДЦП, атонически-астатическая форма, задержка темпов моторного и психо-речевого развития.

Ребенок от II беременности, протекавшей на фоне токсикоза I половины, анемии. Роды в срок 38 недель; масса тела при рождении 3180,0; оценка по шкале Апгар 9/10 баллов. В возрасте 3-х месяцев родители заметили задержку темпов моторного развития (ребенок не удерживал головку). В этом же возрасте было проведено НСГ: ПВК 1-2 ст., субэпидемальные псевдокисты левого бокового желудочка. Неврологом выставлен диагноз «последствия перинатальной гипоксически - ишемической энцефалопатии, синдром двигательных нарушений». Голову начал удерживать в 6 мес., переворачиваться – в 8 мес., сидеть в 2 года. В возрасте 1 года выставлен диагноз ДЦП.

МРТ головного мозга: признаки умеренных постгипоксических глиозных изменений в перивентрикулярных зонах полушарий большого мозга. Киста прозрачной перегородки.

ЭЭГ: зарегистрирована продолженная эпилептиформная активность диффузного характера в виде комплексов острая - медленная волна и полипик - волна высокой амплитуды до 250-400 мкВ. Получает депакин-хроносфера по 250 мг 2 раза в день.

В неврологическом статусе: сознание ясное. Продуктивному контакту не доступен (по диагнозу задержка

психо-речевого развития): обращенную речь не понимает, инструкции не выполняет. Внимание неустойчивое. Речь не сформирована. Окружность головы 45,0 см, окружность грудной клетки 52,0 см.

Функция черепно-мозговых нервов: глазные щели, зрачки равны, фотореакция зрачков живая. Взгляд фиксирует, за предметом следит, сходящееся косоглазие, горизонтальный нистагм в крайних отведениях. Лицо симметричное. Язык по средней линии, мягкое небо подвижное, глоточный рефлекс живой.

Моторное развитие: контроль головы удовлетворительный, переворачивается самостоятельно, в положении на животе – опора на прямые руки, сидит с опорой, встает на четвереньки, встает из положения сидя с поддержкой, стоит у опоры. Ходит с поддержкой за 1 руку, широкая база опоры при ходьбе. Плосковальгусная установка стоп. Объем активных движений в конечностях полный. Тонус мышц диффузно снижен. Сухожильные рефлексы равномерно повышены. Положительные стопные знаки с двух сторон. Координаторные пробы не выполняет. Нарушена мелкая моторика рук. В течение всего осмотра наблюдаются периодические стереотипии в виде похлопывания в ладоши.

При осмотре обращает на себя внимание: опущены наружные углы глаз (антимонголоидный разрез), гипертелоризм, эпикант, некоторый птоз век (фото 1А), специфическая форма носа – с опущенным кончиком и гипоплазией крыльев носа, низкопосаженные ушные раковины, микрогнатия (фото 1Б), низкая граница роста волос; специфическая форма дистальной фаланги I пальца – укороченная, уплощенная и расширенная (фото 2).



Фото 1 А,Б - Пациент А.
Лицевой полиморфизм



Фото 2 Пациент А.
Специфическая форма дистальной фаланги I пальца кисти

При обследовании у ребенка выявлены следующие синдромы: синдром задержки психо-речевого развития; синдром задержки моторного развития, синдром двигательных нарушений (в виде мышечной гипотонии); атактический синдром; множественные стигмы дизэмбриогенеза. По данным МРТ обнаружены умеренные постгипоксические глиозные изменения в перивентрикулярных зонах полушарий большого мозга. На ЭЭГ зарегистрирована эпилептиформная активность диффузного характера в виде комплексов острая-медленная волна и полипик-волна.

При этом описанные на МРТ изменения не могут привести к формированию гипотонического и атактического синдромов, т.е. атонически-астатической или атактической форм ДЦП; скорее должна была бы развиваться картина спастической формы ДЦП (диплегия). Ребенку выставлен предположительный диагноз: энцефалопатия вследствие моногенной патологии – синдром Рубинштейна-Тейби в виде синдрома двигательных нарушений, атактического синдрома, задержки темпов моторного развития, синдром когнитивной дисфункции.

Рекомендована консультация генетика. Заключение:

моногенная патология – синдром Рубинштейна-Тейби; показано наблюдение психиатра, невролога, генетика; симптоматическая терапия по показаниям.

Обсуждение

На наш взгляд, применение агрессивной терапии интеллектуальной недостаточности и задержки темпов моторного развития с использованием ноотропных и вазоактивных препаратов представляется сомнительным из-за недостаточного понимания молекулярных и биохимических механизмов реализации клинических проявлений синдрома Рубинштейна-Тейби с одной стороны и возможностью провокации эпилептических припадков с другой.

Следует отметить, что психологи характеризуют детей с СРТ как благодушных, дружелюбных, открытых для общения. Учитывая тот факт, что эти дети отличаются повышенной внушаемостью, в большинстве случаев у них оказывается возможным сформировать нормы поведения, соответствующие принятым в обществе. Вместе с тем обучение детей с СРТ возможно далеко не всегда и только по специально адаптированным учебным программам.

Наиболее оправданным у детей с СРТ является применение терапии, направленной на профилактику осложнений (инфекционных заболеваний, желудочно-

кишечных нарушений и др.), симптоматическая терапия (например – противосудорожная), рациональное питание, систематические занятия с логопедом и обучение по индивидуальным программам, а из физических методов реабилитации – массаж и лечебная физкультура.

Выводы

Подводя итог, следует отметить, что моногенные заболевания представляют серьезную проблему для диагностики в силу следующих причин: относительно низкая встречаемость в популяции и отсутствие диагностической настороженности среди врачей.

Данный клинический пример наглядно демонстрирует возможность течения синдрома Рубинштейна-Тейби под маской различных заболеваний, в том числе и ДЦП. При этом ранняя диагностика этого синдрома позволяет достоверно уточнить медицинский и социальный прогноз для пациента, и, что самое главное, осуществить возможную пренатальную диагностику с целью предотвращения повторного рождения ребенка с генетической патологией в семье больного.

Этические соображения

Письменное информированное согласие от родителей пациента для публикации этой статьи и фотографий получено.

Литература

1. Bochkov N.P., Klinicheskaja genetika (Clinical genetic), *M: Gjeotar-Med*, 2001, 448 p.
2. Geneticheskie zabelevanija u detej v nevrologicheskoy praktike, osobennosti ih diagnostiki i nasledovanija (Genetic disorders in children's neurological practice, features of diagnostic and inheritance), *Zdorov'e Kazahstana*, 2015, No.3 (34), pp. 6-7.
3. Badaljan L.O., Zhurba L.T., Timonina O.V. Detskie cerebral'nye paralichi (Children's Cerebral Palsy), *Kiev, Zdorov'ja*, 1998, 328 p.
4. Tommerup N., van der Hagen C., 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), *Am. J. Med. Genet. A.*, 1992, No.44, pp.237-241.
5. Coupury I., Roudaut C., Stef M. et al. Molecular analysis of the CBP gene in 60 patients with Rubinstein-Taybi syndrome, *J. Med. Genet.*, 2002, No.39, pp. 415-421.
6. Bentivegna A., Milani D., Gervasini C. et al. Rubinstein-Taybi syndrome: spectrum of CREBBP mutations in Italian patients, *BMC Med. Genet.*, 2006, No.7, p.77.
7. Goodman R., Smolik S. CBP/p300 in cell growth, transformation, and development, *Genes Dev.*, 2000, No.14, pp.1553-1577.
8. Roelfsema J., White S., Ariyürek Y. et al. Genetic heterogeneity in Rubinstein-Taybi syndrome: mutations in both the CBP and EP300 genes cause disease, *Am. J. Hum. Genet. A.*, 2005, No.76, pp.572-580.
9. Woods S., Robinson H., Kohler L. 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. A.*, 2014, No.164 A, pp.251-258.
10. 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.*, 2014, doi:10.1111/cge.12348.
11. Tajir M., Fergelot P., Lancelot G. et al. Germline mosaicism in Rubinstein-Taybi syndrome, *Gene*, 2013, No.518, pp.476-478.
12. Milani D., Manzoni F., Pezzani L. et al. Rubinstein-Taybi syndrome: clinical features, genetic basis, diagnosis, and management, *Italian Journal of Pediatrics*, 2015, No.41:4, doi:10.1186/s13052-015-0110-1.
13. Beets L., Rodriguez-Fonseca C., Hennekam R. Growth charts for individuals with Rubinstein-Taybi syndrome, *Am. J. Med. Genet. A.*, 2014, No.164, pp. 2300-2309.
14. Shah H., Singh G., Vijayan S., Girisha KM. Second report of slipped capital femoral epiphysis in Rubinstein-Taybi syndrome, *Clinical Dysmorphology*, 2011, No.20, pp.55-57.
15. Marzuillo P., Grandone A., Luongo C. et al. Brain magnetic resonance in the routine management of Rubinstein-Taybi syndrome (RTS) can prevent lifethreatening events and neurological deficits, *Am. J. Med. Genet. A.*, 2014, No.164, pp. 2129-2132.
16. Parsley L., Bellus G., Handler M., Tsai A. Identical twin sisters with Rubinstein-Taybi syndrome associated with Chiari malformations and syrinx, *Am. J. Med. Genet. A.*, 2011, No.155, pp.2766-2770.
17. Giussani C., Selicorni A., Fossati C. The association of neural axis and craniovertebral junction anomalies with scoliosis in Rubinstein-Taybi syndrome, *Child Nerv. Syst.*, 2012, No.28, pp.2163-2168.
18. Fischer S., Bänzner H., Henkes H. Cervical artery dissection in a young patient with Rubinstein-Taybi syndrome, *Clin. Neuroradiol.*, 2013, No.23, pp.41-44.
19. Penaranda A., Cerón M.: Rubinstein-Taybi syndrome and mixed bilateral hypoacusia case report, *Otol. Neurotol.*, 2007, No.28, pp.501-503.
20. Naimi D., Munoz J., Rubinstein J., Hostoffer R. Rubinstein-Taybi syndrome: an immune deficiency as a cause for recurrent infections, *Allergy Asthma Proc.*, 2006, No.27, pp.281-284.

21. Schorry E., Keddache M., Lanphear N.etal.Genotype-phenotype correlations in Rubinstein-Taybi syndrome, *Am. J. Med. Genet.A.*, 2008, No.146A, pp. 2512-2519.
22. Van Genderen M., Kinds G., Riemsdag F., Hennekam R. Ocular features in Rubinstein-Taybi syndrome: investigation of 24 patients and review of the literature, *Br. J.Ophthalmol.*, 2000, No.84, pp.1177-1184.
23. Bloch-Zupan A., Stachtou J., Emmanouil D. et al. Oro- dental features as useful diagnostic tool in Rubinstein-Taybi syndrome, *Am. J. Med. Genet.A.*, 2007, No.143, pp.570-573.
24. Stevens C., Bhakta M. Cardiac abnormalities in the Rubinstein-Taybi syndrome, *Am. J. Med. Genet. A.*, 1995, No.59. pp. 346-348.
25. Hennekam R. Rubinstein-Taybi syndrome. In *Management of genetic syndromes*. 3rd edition, Edited by Cassidy S., Allanson J., Wiley-Blackwell. Hoboken, NJ., 2010, pp.705-715.
26. Kurtoglu S., Akcakus M., Gunes T. et al.Congenital hypothyroidism associated with Rubinstein-Taybi syndrome, *J.Pediatr. Endocrinol. Metab.*, 2003, No.16, pp.457-459.
27. Isidor B., Podevin G., Camby C.et al.: Rubinstein-Taybi syndrome and Hirschsprung disease in a patient harbouring an intragenic deletion of the CREBBP gene, *Am. J. Med. Genet. A.*, 2010, No.152A, pp.1847-1848.
28. Choi H. Pulmonary hypertension due to obstructive sleep apnea in a child with Rubinstein-Taybi syndrome, *Korean J.Pediatr.*, 2012, No. 55, pp. 212-214.
29. DeKort E., Conneman N., Diderich K.A case of Rubinstein-Taybi syndrome and congenital neuroblastoma, *Am. J. Med. Genet. A.*, 2014, No.164A, pp.1332-1333.
30. Bourdeaut F., Miquel C., Richer W.et al.: Rubinstein-Taybi syndrome predisposing to non-WNT, non-SHH, group 3 medulloblastoma, *Pediatr. Blood Cancer*, 2014, No.61, pp.383-386.
31. Yagihashi T., Kosaki K., Okamoto N.et al.Age-dependent change in behavioral feature in Rubinstein-Taybi syndrome, *Congenit. Anom.*, 2012, No.52, pp.82-86.
32. Galéra C., Taupiac E., Fraise S.et al. Socio-behavioral characteristics of children with Rubinstein-Taybi syndrome, *J. Autism. Dev. Disord.*, 2009, No.39, pp.1252-1260.
33. Stevens C., Pouncey J., Knowles D.Adults with Rubinstein-Taybi syndrome, *Am. J. Med. Genet. A.*, 2011, No.155, pp.1680-1684.