



~彰化基督教醫院罕見疾病電子報~

第四十七期

發行單位：彰基罕見疾病照護委員會，彰基罕病關懷暨研究小組，遺傳諮詢中心，罕病防治中心，彰基原力醫學院

「彰化基督教醫院罕見疾病電子報」為彰基罕見疾病委員會版權所有，未經同意，不可翻印。

【彰基罕見疾病照護委員會-訊息分享】：

►院內訊息:

1. 彰基罕病防治暨照護中心照護網頁，歡迎大家分享，瀏覽觀看
網址：<http://www2.cch.org.tw/trdrc/index.aspx>
2. 國健署罕見疾病照護服務計畫，新增聘一位定期專案個案管理師王慧如(連絡分機:4749)，成為二位，與罕病照護團隊成員，增進罕病病友照護服務。

►會議訊息:

2021 台灣神經免疫醫學會及台灣神經罕見疾病學會年度會員大會暨聯合學術研討會

- (一)日期：110/10/30-31 日(週六~日)
- (二)主辦單位：台灣神經免疫醫學會/台灣神經罕見疾病學會
- (三)地點：台北新板希爾頓酒店-宴會樓(新北市板橋區縣民大道二段 10 號)
- (四)報名網址：<https://reurl.cc/NZG6zn>

2021 臺灣粒線體醫學暨研究學會年會暨學術研討會

- (一)日期：110/11/13 日(六)
- (二)主辦單位：臺灣粒線體醫學暨研究學會，國立台灣大學
- (三)地點：台北新板希爾頓酒店
- (四)報名網址：
http://www.tsmrm.com/ugC_News_Detail.asp?hidPage1=1&hidNewsCatID=1&hidNewsID=84



◎疾病名稱：**Rubinstein-Taybi 症候群 (Rubinstein-Taybi syndrome)**

◎ICD-10-CM 診斷代碼：**Q87.2**

彰化基督教醫院諮詢顧問醫師：兒童遺傳科 趙美琴醫師

疾病影音介紹：<https://www.youtube.com/watch?v=nsaot1q3Lx8>

疾病介紹與病因

彰化基督教醫院
血管暨基因體研究中心 鄭文玲 研究助理

Rubinstein-Taybi 症候群 (RSTS; OMIM #180849, OMIM #613684)，又稱為「大拇趾症候群」，是一種罕見的神經發育遺傳異常，其主要特徵是出生後生長遲緩、特徵性面部畸形、大拇指和拇趾以及智力缺陷和許多其他表型特徵[1, 2]。

目前已知兩種基因導致 RSTS，CREBBP 和 EP300，分別在約 55% 和 8% 的臨床診斷病例中發生突變。

編碼 cAMP response element-binding protein (CREB) binding protein (NM_600140) CREBBP 的基因位於 16p13.3 [3]，該 CREBBP 基因提供了用於製備蛋白質，可以幫助控制許多其他基因。這種稱為 CREB 結合蛋白的蛋白質在調節細胞生長和分裂方面起著重要作用，對出生前的正常發育至關重要。這種蛋白質含量的減少會破壞出生前後的正常發育。大腦發育異常被認為是 RSTS 患者智力障礙的基礎[4]。

而編碼 EA1-associated protein p300 (NM_602700) EP300 的基因位於 22q13 [5]。與 CREBBP 基因一樣，該基因為製造有助於控制其他基因活動的蛋白質，提供指令。它似乎對出生前後的發育也很重要。EP300 基因突變導致每個細胞中該基因的一個功能拷貝丟失，干擾正常發育並導致 RSTS 的典型特徵。由 EP300 基因突變引起的這種疾病的體徵和症狀通常比由 CREBBP 基因突變引起的症狀要輕 [4]。

迄今為止，已報告了 500 個 CREBBP 基因的致病變異和 118 個 EP300 的致病變異[6]。這兩個基因普遍表達並編碼 acetyltransferases，在 histone acetylation 及

chromatin remodeling 和染色質重塑中起主要作用，尤其與神經元可塑性和認知有關[5, 7]。

1957 年，Michail 等人首次報導了這種具有徑向偏差的寬拇指綜合徵[8]。然而，直到 1960 年，兒科醫生 JH Rubinstein 和放射科醫生 H. Taybi 報告了 7 名大拇指和拇趾、面部輕微和智力障礙的兒童，這種症候群仍然相對不為人知 [2]。從那時起，這種症候群被確定為胚胎發育階段的嚴重異常[6]。

此疾病的遺傳模式為體染色體顯性遺傳，儘管已有一些家族性病例，但大多數病例 (~99%) 都是偶發的突變病例，非遺傳自父母任一方，故下一胎再生育同一疾病的小孩機率很低。

根據國外的統計，疾病的發生率為 1/100,000~125,000[9]。

診斷與評估

RSTS 的診斷在懷孕期間也很少被提及，因為只有少數產前體徵。可能會注意到中度宮內發育遲緩 (IUGR) 以及羊水過多。然而，攜帶 *EP300* 致病性變異的胎兒在懷孕期間發生先兆子癇和高血壓的發生率較高 (約 23% - 33%，而一般人群中為 5% - 8%)，3D 超音波可以提提高的典型的的面部特徵的檢測，但異常四肢似乎仍然是主要的診斷標準。此外，大腦異常，尤其是小腦發育不全和膽囊異常(約 22%)似乎是產前標誌物[6]。通常透過觀察出生時或兒童出生後生長遲緩、特徵性面部畸形、大拇指和拇趾以及智力障礙的典型症狀來做出診斷。

圖一 (A) 表型從出生到成年的演變。

眉間血管瘤通常在兒童時期消失。臉裂向下和向外。鼻部特徵更明顯，鼻子突出，小柱突出。Lacombe 等人先前報導了左側的患者在 2 個月大時，可以注意到特徵性的鬼臉微笑，臉裂閉合，雙側和不對稱的眼瞼下垂[10]。迄今為止，中間和右側的患者分別為 4 歲和 33 歲。

圖一(B) 具有寬大拇指和拇趾的遠端肢體異常。

短而寬的手的特徵方面，寬大的拇指帶有徑向偏差，最後的指骨呈鏟狀。

圖一(C) 其他典型症狀。

我們可以注意到心臟手術胸骨切開術後癍痕疙瘩的形成；上顎高度圓拱，有四顆上切牙的爪尖和前磨牙的齶齒；多毛症和青春期超重或肥胖的風險。



圖一 RSTS 患者的身體特徵[6]

此外透過 X 光檢查顯示 RSTS 特有的手腳骨骼畸形，可以進一步支持診斷。基因檢測 (FISH 或序列分析) 可以確認 RSTS，包括 CREBBP 基因(在 50%-60% 的受影響個體中鑑定)或 EP300 基因(在 3%-8% 的 RSTS 個體中鑑定)中的致病變異或缺失[11]。

治療與管理

RSTS 沒有特定的治療方法，通常針對每個人的症狀做治療。可能需要專家團隊的協調努力，包括兒科醫生、診斷和治療心臟異常的醫生(心臟病專家)、骨骼異常(骨科醫生)、聽力問題(聽力師/耳鼻喉科醫師)、泌尿道異常(泌尿科醫生)、腎功能不全(腎臟科醫生)，以及牙科專家、物理治療師、語言治療師、營養師和/或其他醫療保健專業人員。生長參數應定期監測。每年應進行眼部和聽力評估，並定期監測心臟、牙齒和腎臟異常。

骨科手術、物理治療和/或其他支持技術可能有助於治療可能與 RSTS 相關的某些骨骼異常，例如脊柱側彎。在某些情況下，可能會在手和/或腳上進行手術，特別是當有多餘的(多餘的)手指和/或腳趾時，或者當手指嚴重錯位時。受影響的個體可能需要早期干預以預防和/或監測呼吸和餵養困難。也可以推薦特殊教育計劃、職業培訓、言語和/或行為治療[11]。



預後

長期展望(預後) 對於患有 RSTS 的人來說總體存活率良好，但它可能會因可能存在的健康問題的範圍和嚴重程度而有所不同。大多數患者有發育遲緩和智力殘疾但大多數 6 歲以上的患者都能學會閱讀。預期壽命一般不會受到影響，但患有複雜心臟(心臟)缺陷的兒童除外。癌症呼吸道感染是最常見的死亡原因 [12]。

Rubinstein-Taybi Syndrome 中醫觀

彰化基督教醫院
中醫部 邱重閔兼任醫師
中國醫藥大學中西醫結合研究所博士班

RSTS 的生長發育遲緩、肌肉骨骼異常、智力低下等症狀，中醫描述為"五遲、五軟"。中醫認為這一類的遲緩、肌張力不足，甚至肥胖的症狀，都要強化脾、心、腎的功能，脾指的是小腸的吸收營養、心指的是營養物質的分配與利用、腎指的是腦下垂體調控生長荷爾蒙以及骨骼肌肉的生長發育，這三者的連鎖供應能量必須不間斷而且順暢，才能提供一般人的生長發育正常。這一些 RSTS 症狀，中醫理論即必須持續強化脾、心、腎的能量，才能輔助減少病友的先天基因異常造成的缺陷功能。

脾、心、腎三者都是身體很有能量、充滿陽氣的臟腑，因此最忌寒涼、冰冷的食物或飲品，包括冰的牛奶、豆漿、優酪乳等，為了鞏固人體陽氣，飲食上也要避免過多的蔬菜、水果，少量且常溫的水果比較不會破壞心脾腎的能量。運動、曬太陽也是能補充陽氣的良好生活習慣，要避免久坐、用 3C 太久、久居室內或冷氣房。

RSTS 患者常有微笑、喜笑的情緒或表情，中醫理論認為此舉可能也是人體代償反應，患者不自覺喜笑，來代償心的能量不足（內經云："心在志為喜"）。總之中醫角度觀察 RSTS 患者諸多症狀，能夠因人而異的建議合適的生活保養原則，改善生活品質。



參考文獻:

1. Rubinstein, J., *Broad thumb-hallux (Rubinstein-Taybi) syndrome 1957–1988*. American Journal of Medical Genetics, 1990. **37**(S6): p. 3-16.
2. Rubinstein, J.H. and H. Taybi, *Broad thumbs and toes and facial abnormalities: a possible mental retardation syndrome*. American journal of diseases of children, 1963. **105**(6): p. 588-608.
3. Petrif, F., et al., *Rubinstein-Taybi syndrome caused by mutations in the transcriptional co-activator CBP*. Nature, 1995. **376**(6538): p. 348-351.
4. *Rubinstein-Taybi syndrome*. Available from:
<https://medlineplus.gov/genetics/condition/rubinstein-taybi-syndrome/#synonyms>.
5. Roelfsema, J.H., et al., *Genetic heterogeneity in Rubinstein-Taybi syndrome: mutations in both the CBP and EP300 genes cause disease*. The American Journal of Human Genetics, 2005. **76**(4): p. 572-580.
6. Van Gils, J., et al., *Rubinstein-Taybi syndrome: a model of epigenetic disorder*. Genes, 2021. **12**(7): p. 968.
7. Lopez-Atalaya, J.P., L.M. Valor, and A. Barco, *Epigenetic factors in intellectual disability: the Rubinstein–Taybi syndrome as a paradigm of neurodevelopmental disorder with epigenetic origin*. Progress in molecular biology and translational science, 2014. **128**: p. 139-176.
8. Michail, J., J. Matsoukas, and S. Theodorou, *Arched, clubbed thumb in strong abduction-extension & other concomitant symptoms*. Revue de chirurgie orthopedique et reparatrice de l'appareil moteur, 1957. **43**(2): p. 142-146.
9. Hennekam, R.C., *Rubinstein–Taybi syndrome*. European journal of human genetics, 2006. **14**(9): p. 981-985.
10. Lacombe, D., et al., *Confirmation of assignment of a locus for rubinstein-taybi syndrome gene to 16p13. 3*. American journal of medical genetics, 1992. **44**(1): p. 126-128.
11. Stevens, C.A. *Rubinstein Taybi Syndrome*. Available from:
<https://rarediseases.org/rare-diseases/rubinstein-taybi-syndrome/>.
12. *Rubinstein-Taybi syndrome*. 5/29/2017; Available from:
https://rarediseases.info.nih.gov/diseases/7593/rubinstein-taybi-syndrome#ref_7955.