

## 遺伝子検査を受けて良かったと思われることは何ですか？

### <0歳～3歳未満>

- ・ 複雑ですが、診断がついた事。
- ・ 私達の場合、検査の結果異常はなく、臨床的に見て間違いのない結果だったが、もし異常が見つかった場合、それはそれでハッキリわかって、受け入れられると思う。
- ・ まだ結果待ちですが、これから予測される病気が分かれば早期治療にいいと思う。

### <3歳～6歳未満>

- ・ 病名が確定して、こすもすの親の会に入ることができた。

### <6歳～12歳未満>

- ・ 他の症状があってもルビンちゃんだと思うこと、あと夢を見ない、現実として受けとめられた。
- ・ 検査をうけても結局異常なしと出ましたが、はっきりした証拠が欲しくて受けました。子供が何の病気かが知りたいと思っています。
- ・ 病名がはっきりした。
- ・ 結果がはっきりと出たことにより、今後の研究でこれから出てくるであろう弊害等の対処が見つかる事を期待します。

### <12歳～18歳未満>

- ・ 病名がわかったこと。

### <18歳～>

- ・ 特にありません。結果がでなかったの。
- ・ 良かったかどうか不明ですが、異常はありました。でもそうだからと言ってどういうことではありません。
- ・ なぜ、いろいろな異常が現れているのかがわかったので良かったです。
- ・ 姉の結婚で出産に心配することはありませんでした。(異常なしの診断でしたので)

## 遺伝子検査を受けてとまどったことはありますか？それは何ですか？

### <0歳～3歳未満>

### <3歳～6歳未満>

- ・ 私は外見を見てルビンに違いないと思ったのですが、1回目の遺伝子検査では異常がなく、「大丈夫ですよ」と言われたのでとまどった。その後別の方法の遺伝子検査で判明。
- ・ RUBINIについて決定打を確認する為ではなく他の障害を併せてる疑問があったので、Drはそれを調べたかったようです。(サラセミア)

### <6歳～12歳未満>

- ・ 遺伝子異常の場所で子供の重さが目で見てわかり、少しショックでした。(もちろん、これまで感じていたことですが)

### <12歳～18歳未満>

### <18歳～>

- ・ 障害を受け入れられなかった頃は子供のすべてに戸惑いました。医師の説明の仕方にさえも。
- ・ 別にありません。(何の利益もありません。)
- ・ 障害の原因が、はっきり分かったこと。兄弟の結婚の時にはっきりしていた方が良いのかな？良かったと思う気持ちと、原因不明と言う「あいまい」な方が良かったかなと思う気持ちもあります。
- ・ 30年近く、以前の検査方法、結果を100%信じることはできなくなっています。

## その他・自由記載

### <0歳～3歳未満>

- ・ ずっと先、私達がいなくなった時が不安です。早く安心できる福祉を整えてください。
- ・ 医療の進歩によってで染色体異常も治る世の中になって欲しいです。
- ・ この症候群のことを、もっと知って欲しい。

### <3歳～6歳未満>

- ・ 親の会の交流会に参加させてもらいましたが、もっと色々なタイプ(個性)のルビンシュタインの人のことを知りたいと言う気持ちが強くなりました。
- ・ 症候群の名前すら知らない人が多すぎるので、どこかに出掛けて行って、人に色々聞かれた時の説明に困ってしまうこともあります。
- ・ うちの子供のタイプや症状で協力できることがあれば協力したいです。一人でも子供のことでもヤモヤした悩みを抱えているお母さんが減って欲しいと思います。そのためには情報が多い方が良いと思います。

### <6歳～12歳未満>

- ・ ダウン症に比べて知られていないと感じます。病院でルビン顔の子を見て話しても、ご本人は「病名はない」と言われたり。
- ・ 合併症の治療が保険外になる場合がある。ルビン症が認められて医療を不自由することなく受けられるようになって欲しいと思います。
- ・ 我が家が母子家庭なので保険でできる範囲の検査を受けさせて下さいました。16番目の遺伝子だけ取り出して調べてもらいましたが、異常なしです。「たんぱく質の配列かも」と先生がおっしゃっていました。そういった検査が保険で受けられるように今後も研究を続けていただきたいと思います。
- ・ 私達は古いデータで歩く時期、IQ、合併症などの目安にしてきました。その頃にはなかった合併症や特徴、平均身長なども変わってきていると思うので、新しい情報が少しでもあればありがたいです。また、多くの医療機関、施設、学校などで活用していただきたいと思います。ぜひ、よろしくお願いします。
- ・ 結果は異常なしであったが、医師の判断により間違いないという事でRTSの診断でした。病状がはっきりわかる事がなにより安心しました。その後はもちろん落ち込みましたが、理由がわかればこそ受け入れる事もラクになりました。
- ・ ルビンという病気だからと諦めるのではなく日々見えてくる問題に対する選択肢があり、子供の状態に合わせより良い選択をしながら育てることができる環境であってほしいです。

### <12歳～18歳未満>

- ・ 以前は専門の医師がいなくて今となり診てもらいたくても年齢が小児科ではなく難しい。
- ・ 生まれて幼い頃は夢中で病院、病院となんとか育ててきたような気がする。学校選択も、地域で生きるという風潮の割には厳しいものがあつた。今後、学校を卒業後、どのように生活していけるか、親としてはとても不安に思う。親も地域発信して生活しやすいよう理解を求めたいと考える。

### <18歳～>

- ・ むやみに遺伝子検査を受けて夫婦間、家族間でいやな思いをひきずり生活するのはつらい。ありのままに受け入れられたら、そこで考えても遅くない。
- ・ 生後コーネリアデランゲ症候群と言われていました。13歳の頃ルービンと判定されましたが、早期に解れば成長にも良い情報を得られたのでは？と思いました。
- ・ 親でも医師でも自分の子の障害に詳しい人の助言はとても嬉しく必要性を感じました。
- ・ 安心して親なき後を暮らせるような社会を望んでいます。
- ・ 生まれた子が異常を持っている-それは親にとって大変ショッキングなことです。多方面から支えて頂ければありがたいです。

- ・ 先にも書きましたが、本人の障害はもう変えることができません。その中で育ってきた兄弟に今解明できていることは正確に伝えることが親の努めだと思っています。
- ・ 現在は、ほとんど親が病院・役所・関係各所を汗をかきながら飛び回って束ねている状態ですが、将来的には親の代わりにコーディネーターさんが色々してくれて親は子どもをただただ愛すればいいなんてことになったら楽チンかしらと思ったりして。
- ・ RTSかどうかの遺伝子検査は必要とは思いませんが検査で研究に貢献できることがあるのならば協力したい。
- ・ 研究班の皆様、大変お忙しい日々の中、とりまとめは大変な作業化と思いますが宜しく願いいたします。ご存知とは思いますが、H21年3月発行した「ルビンシュタインテイビ症候群思春期成人期冊子」もご検閲いただければと思います。
- ・ この子達の研究が進むことを期待します。多くの人に理解をしていただき、どの子も存在意義があり社会に認められればと思います。
- ・ この障害についての理解が少しでも進むことを願っています。こすもすが発行した「RTS思春期・成人期」もぜひ参考にされてください。もし、お手元になければHPの問い合わせから送信をお願いします。すぐに送らせていただきます。
- ・ 親の年齢が若い時には、障害の娘を育てていくのは大変でしたが、現在父70歳母65歳の頃には穏やかで大体の事柄が理解でき、指示が通る娘と生活する幸せを思いありがたい！と思う日も多いです。しかしあと10年先のことにふと思いを寄せると80歳75歳、どれ程の世話ができるのだろうと心配になります。やがては施設でお世話になることになるのでしょうか。ショートステイも嫌がらずに参加してくれています。娘の心の広さ大きさに頭が下がることも多くある現在です。娘はまだまだ成長し、いろいろ獲得しています。日常生活のことも一段と上手になったりして、ルビンの子供達は障害の人達の中でも扱い易いのでしょう。

## 患者・家族会へのアンケート

患者家族会「こすもす」(会員数約90名)を対象に、家族会のご協力を得て、現在の身体・医療状況や支援制度などについて、アンケート調査(郵送・無記名)を行った。

1111 小児多発性嚔腫性骨腫瘍の会  
Fujisawa-Taybi Syndrome Family Support Group Japan  
since 2009.9.16

性別/年齢	～3才	～6才	～12才	～18才	18～才	計
男	3	1	5	5	5	19
女	2	4	8	2	8	24
計	5	5	13	7	13	43

## 医療機関への受診頻度

年齢群	～3才	～6才	～12才	～18才	18～才
小児科	3ヶ月	4ヶ月	8ヶ月	10ヶ月	9.6ヶ月
小児科以外*	2.8ヶ月	3.6ヶ月	8.8ヶ月	5.9ヶ月	6.4ヶ月

\* 眼科、耳鼻科、整形外科、皮膚科、泌尿器科、内科、精神科、小児外科、形成外科、外科、脳神経外科、歯科、婦人科

難病に対する複数の科による「チーム外来」のニーズが顕在化

## 告知後、どのように疾患に関する情報を得ましたか？(複数回答可)

年齢群	～3才	～6才	～12才	～18才	18～才	計
主治医	1	3	7	5	10	26
親の会	5	4	8	4	4	25
インターネット	4	4	9	3	1	21
書籍	—	—	2	1	2	5
同病の子の親	—	2	2	—	5	9

n=43

ホームページ等を通じて、患者・家族への情報提供と小児科医への疾患の周知を進めている

## 一番、有用だった情報源は何ですか？(複数回答可)

年齢群	～3才	～6才	～12才	～18才	18～才	計
主治医	—	1	2	3	6	12
親の会	3	3	10	5	3	24
インターネット	2	1	3	2	1	9
書籍	—	—	—	1	2	3
同病の子の親	—	3	3	—	6	12

n=43

患者・家族会と医療者・医療機関との協力・連携が重要

## 遺伝子検査は有用と考えますか？

年齢群	～3才	～6才	～12才	～18才	18～才	計
はい	4	4	10	5	9	33
いいえ	1	—	3	1	1	5
わからない	—	—	—	—	1	1

保険による遺伝子検査の実施について  
いかがお考えですか？

n=43

年齢群	～3才	～6才	～12才	～18才	18～才	計
賛成	4	4	11	4	11	23
反対	—	—	—	—	—	—
わからない	1	1	2	3	1	8

## 2010.7.18 こすもす交流会



ルビンシュタイン・テイビ症候群児・者 親の会のサイトです。  
Rubinstein-Taybi Syndrome Family Support Group Japan

Since 2000.8.18

[English](#)

### Topics

★2010,7,18★

7月17日～18日に京都市「ふれあい会館」にて33家族97名が参加され今年度の交流会を開催いたしました。これは、『京都新聞社会福祉事業団』『神奈川新聞厚生文化事業団』の後援・助成を受けた事業です。

研修会では4名の先生に講演していただきました。（「」はテーマです。）

小崎里華先生(国立成育医療研究センター内科系診療部 遺伝診療科)と小崎健次郎先生(慶應義塾大学 小児科)は「Rubinstein-Taybi症候群の実態調査研究について」

沼部博直先生(京都大学医学部附属病院 遺伝子診療部)は「Rubinstein-Taybi症候群の遺伝」

岡本伸彦先生(大阪府立母子保健総合医療センター 遺伝診療科)は「ルビンスタイン・テイビ症候群の健康管理」

水野 誠先生(京都ルネス病院 リハビリテーション科 理学療法士)は「運動発達と低緊張について」

また、田中一史先生(京都市児童福祉センター診療所 児童精神科医)は残念ながら欠席でしたが、「自閉症特性への対応について」という資料を用意していただきました。

その後6つの分科会に分かれて活発に情報交換しました。（「RTS」「PT」「乳幼児期」「学童期」「成人期」「自閉症特性」）

笑顔の全員集合！



2011.7.23 こすもす(ルビンシュタイン・テイビ症候群児・者 親の会) 交流会に参加

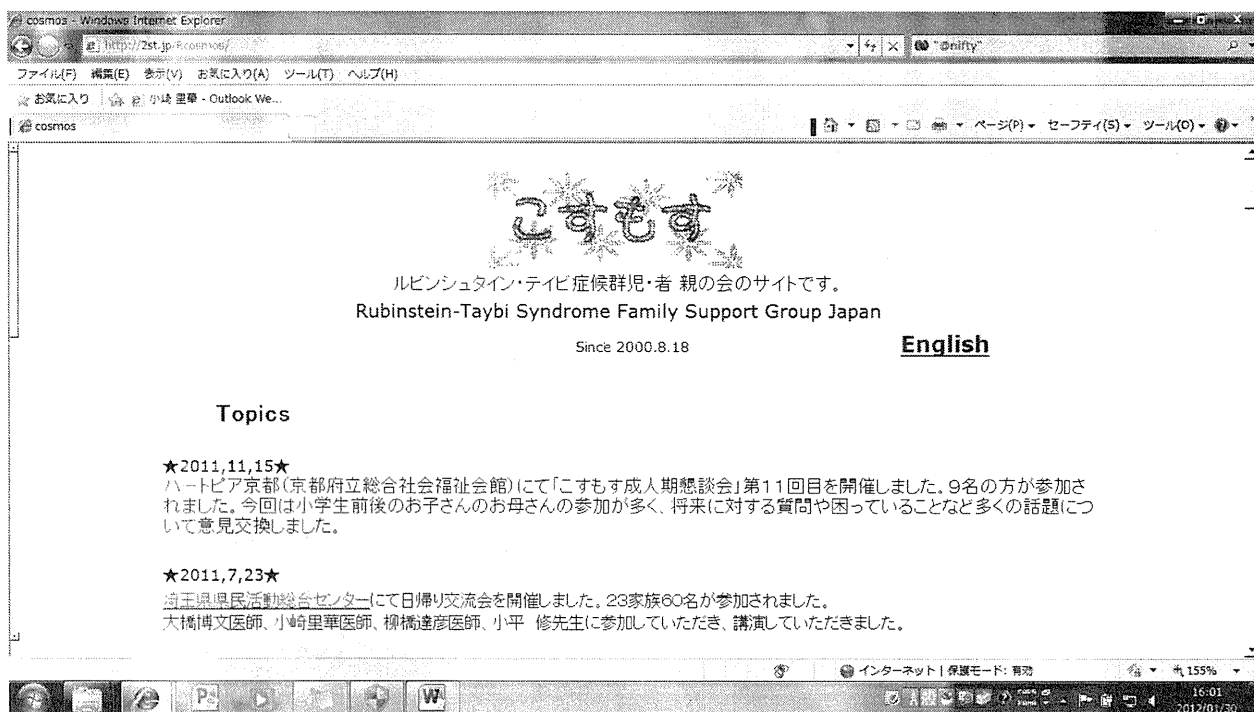
講演

小崎里華 国立成育医療研究センター 遺伝診療科 (主任研究者)

「平成 21～23 年度 厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業  
「Rubinstein-Taybi 症候群の臨床診断基準の策定と新基準にもとづく有病率の調査研究」班につ  
いて」

柳橋達彦 慶應義塾大学医学部 小児科 (分担研究者)

「ルビンスタイン・テイビ症候群の行動とこころの問題～アンケート調査から～」





# Rubinstein-Taybi症候群

厚生労働省難治性疾患克服研究事業

Rubinstein-Taybi症候群の臨床診断基準の策定と  
新基準にもとづく有病率の調査研究



[ホーム](#) [Rubinstein-Taybi症候群とは](#) [合併症の管理](#) [研究事業の概要](#) [研究成果](#) [研究班メンバー](#) [関連情報リンク集](#)

## コンテンツ

<a href="#">Rubinstein-Taybi症候群とは</a>	<a href="#">合併症の管理</a>	<a href="#">研究事業の概要</a>
<a href="#">研究成果</a>	<a href="#">研究班メンバー</a>	<a href="#">関連情報リンク集</a>

## 新着情報

■ Rubinstein-Taybi症候群 研究班のWebサイトをオープンしました。

2019年12月4日

検索

携帯電話をご利用の方はこちらから



## Two Patients With Rubinstein–Taybi Syndrome and Severe Pulmonary Interstitial Involvement

Rika Kosaki,<sup>1\*</sup> Shintaro Kikuchi,<sup>2</sup> Goro Koinuma,<sup>3</sup> Masataka Higuchi,<sup>2</sup> Chiharu Torii,<sup>3</sup> Kazuteru Kawasaki,<sup>2</sup> and Kenjiro Kosaki<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Division of Clinical Genetics & Molecular Medicine, National Center for Child Health & Development, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Division of Pulmonary Medicine, National Center for Child Health & Development, Tokyo, Japan

<sup>3</sup>Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Received 18 August 2009; Accepted 28 January 2010

### TO THE EDITOR:

Rubinstein–Taybi syndrome (RTS, OMIM 180849) is characterized by broad thumbs and halluces, a short stature, mental retardation, and distinctive facial features including downslanting palpebral fissures, and a columella extending below the nares [Hennekam, 2006]. The haploinsufficiency of *CBP*, and rarely of *EP300*, has been detected in patients with RTS. Both *CBP* and *EP300* confer a histone acetyltransferase activity [Petrij et al., 2001]. Here, we report on two patients with RTS who developed severe pulmonary interstitial involvement with elevated Kerbs von Lungren 6 antigen (KL-6) serum levels, a complication of RTS that has not been previously described.

KL-6 is a pulmonary epithelial high-molecular-weight mucin, which is an integral membrane glycoprotein expressed prominently during the regeneration of alveolar type II cells after alveolar injury [Kohno, 1999]. The serum levels of KL-6 are thought to reflect alveolar damage and are elevated in the majority of patients with different types of adult [Yokoyama et al., 2006] or pediatric [Ogihara et al., 2000] interstitial lung diseases and its elevation is a relatively sensitive and specific marker of interstitial involvement. According to one study comparing interstitial pneumonitis and alveolar pneumonia [Kohno et al., 1997], the sensitivity and specificity of elevated KL-6 values for the diagnosis of interstitial pneumonia were 80% and 100%, respectively.

Patient 1 was born after 38 weeks of gestation with a birth weight of 2,840 g. At an age of 6 weeks, he started to develop tachypnea and cyanosis accompanied by coughing and wheezing. Screening tests for pathogens were remarkable for positive serum cytomegalovirus (CMV) IgM antibody and positive blood CMV antigenemia. The serum C-reactive protein level was not elevated (i.e., <0.2 mg/dl), and cultures of blood and bronchial secretions were both negative for pathogenic bacteria. A nasopharyngeal aspirate respiratory syncytial virus antigen enzyme immunoassay was negative.

After a course of ganciclovir treatment, the blood CMV antigen level became negative. However, he remained oxygen-dependent and fine crackles were heard at the lung bases. At the age of 4 months,

### How to Cite this Article:

Kosaki R, Kikuchi S, Koinuma G, Higuchi M, Torii C, Kawasaki K, Kosaki K. 2010. Two patients with Rubinstein–Taybi syndrome and severe pulmonary interstitial involvement.

Am J Med Genet Part A 152A:1844–1846.

an X-ray revealed a hazy ground glass appearance (Fig. 1B) and a chest CT scan revealed interlobar septal thickening (Fig. 1C). These radiological features were suggestive of interstitial pneumonia. Hypocapnea (30 mmHg) and an elevated lactic dehydrogenase (386 IU/L) and KL-6 value of 3,200 U/ml further suggested interstitial involvement [Kohno, 1999]. A concomitant decrease in C4 (3 mg/dl) and an increase in anti-C3d antibody (>40.0 mcg/ml) suggested that the interstitial involvement might have been a consequence of the autoimmune process. After treatment with corticosteroids (prednisolone, 2 mg/kg/day), his respiratory status improved. The KL-6 level decreased by half (1,740 U/ml) over the course of 2 weeks and reached a level of 446 U/ml after 2 months.

A diagnosis of RTS was made based on the dysmorphic features including hirsutism, prominent forehead, thick eyebrows, micrognathia (Fig. 1A), and broad halluces. Direct sequencing of the *CBP* gene revealed that he was heterozygous for a complex mutation involving a 6-base deletion and an 11-base insertion that truncates the protein: 2829–2834 del ins TCGCAGCAACA (Q943H fs 999X).

Patient 2 was born after 37 weeks of gestation with a birth weight of 1,943 g. At birth, he exhibited patent ductus arteriosus, conges-

Grant sponsor: The Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.

\*Correspondence to:

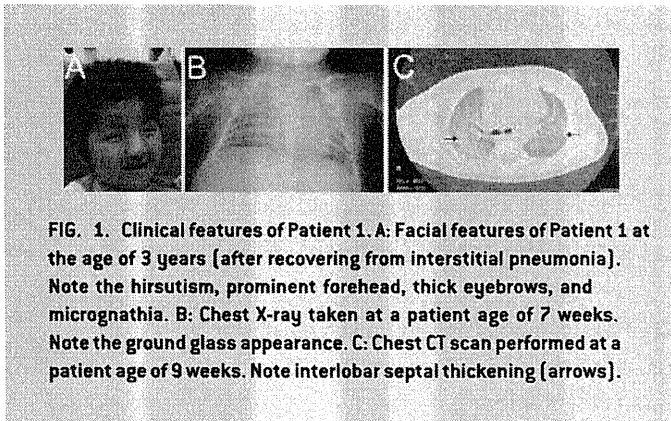
Rika Kosaki, M.D., Division of Clinical Genetics & Molecular Medicine, National Center for Child Health & Development, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan. E-mail: kosaki-r@ncchd.go.jp

Published online 23 June 2010 in Wiley InterScience

(www.interscience.wiley.com)

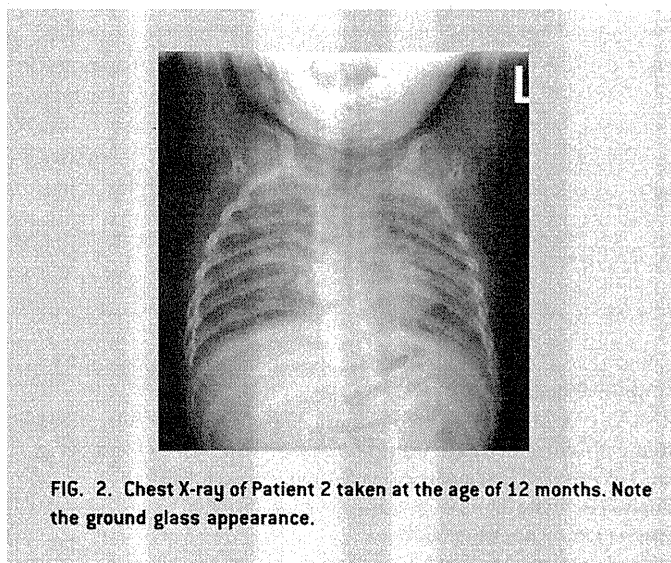
DOI 10.1002/ajmg.a.33382





**FIG. 1.** Clinical features of Patient 1. **A:** Facial features of Patient 1 at the age of 3 years (after recovering from interstitial pneumonia). Note the hirsutism, prominent forehead, thick eyebrows, and micrognathia. **B:** Chest X-ray taken at a patient age of 7 weeks. Note the ground glass appearance. **C:** Chest CT scan performed at a patient age of 9 weeks. Note interlobar septal thickening (arrows).

tive heart failure, and pulmonary hypertension. The dysmorphic features including hirsutism, prominent forehead, long eyelashes, hypertelorism, micrognathia, and radially deviated broad thumbs were compatible with a diagnosis of RTS. The patent ductus arteriosus was ligated at the age of 1 month. He developed methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) pneumonia after the ligation operation. At the age of 4 months, he aspirated milk and was hospitalized for 4 weeks. Afterwards, he experienced several episodes of pneumonia that required occasional ventilatory support. The interim X-ray findings were never completely resolved during this period. At the age of 10 months, an X-ray revealed a hazy ground glass appearance (Fig. 2). Based on the radiologic findings and presence of an elevated serum KL-6 level of 3,100 U/ml, a diagnosis of pulmonary interstitial involvement was made. After treatment with corticosteroids (prednisolone, 1.3 mg/kg/day), his respiratory status improved. However, after the prednisone dose was tapered, he experienced a relapse of his pulmonary status with an increase in KL-6 up to 10,000 U/ml at the age of 12 months. The patient continued to exhibit an elevated KL-6 level ranging from



**FIG. 2.** Chest X-ray of Patient 2 taken at the age of 12 months. Note the ground glass appearance.

10,000 to 20,000 U/ml despite corticosteroid treatment. The antibody titers for CMV, Epstein–Barr virus, *Chlamydia pneumoniae*, and pertussis did not increase appreciably. The patient died from respiratory failure at the age of 15 months.

Here, we have reported on two patients with RTS who developed severe pulmonary interstitial involvement following a triggering event: a CMV infection in Patient 1, and an MRSA infection and aspiration in Patient 2. Pulmonary interstitial involvement is a potentially fatal lung disease characterized by the destruction of the lung architecture and the loss of respiratory function. It can occur as a primary defect of the lung or can occur following precipitating events as observed in the two cases herein reported. To our knowledge, the development of pulmonary interstitial involvement in relation to RTS has not been previously reported. Hence, severe pulmonary interstitial involvement is probably not common among patients with RTS. Yet, it is intriguing to note that a causative association between defective histone acetylation and inflammatory lung disease has been suggested recently [Barnes et al., 2005; Coward et al., 2009]. Since patients with RTS have defects in proteins (*CBP* in most cases and *EP300* in rare cases) that exhibit histone acetylation activities [Bannister and Kouzarides, 1996; Ogryzko et al., 1996] and mice heterozygous for the *CBP* null mutation exhibit a reduction in histone acetylation [Alarcon et al., 2004], defective histone acetylation seems to be involved in the pathological processes of both RTS and inflammatory lung disease. Further epidemiologic studies are needed to determine whether RTS patients might be more susceptible to pathological defects in histone acetylation, including those associated with pulmonary inflammatory processes. Likewise, pathologic studies of biopsied or autopsied lung tissue are needed to confirm the presence of defective histone acetylation in lung tissue.

## REFERENCES

- Alarcon JM, Malleret G, Touzani K, Vronskaya S, Ishii S, Kandel ER, Barco A. 2004. Chromatin acetylation, memory, and LTP are impaired in *CBP*<sup>+/-</sup> mice: A model for the cognitive deficit in Rubinstein–Taybi syndrome and its amelioration. *Neuron* 42:947–959.
- Bannister AJ, Kouzarides T. 1996. The *CBP* co-activator is a histone acetyltransferase. *Nature* 384:641–643.
- Barnes PJ, Adcock IM, Ito K. 2005. Histone acetylation and deacetylation: Importance in inflammatory lung diseases. *Eur Respir J* 25:552–563.
- Coward WR, Watts K, Feghali-Bostwick CA, Knox A, Pang L. 2009. Defective histone acetylation is responsible for the diminished expression of cyclooxygenase 2 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Mol Cell Biol* 29:4325–4339.
- Hennekam RC. 2006. Rubinstein–Taybi syndrome. *Eur J Hum Genet* 14:981–985.
- Kohno N. 1999. Serum marker KL-6/MUC1 for the diagnosis and management of interstitial pneumonitis. *J Med Invest* 46:151–158.
- Kohno N, Yokoyama A, Hirasawa Y, Kondo K, Fujino S, Abe M, Hiwada K. 1997. Comparative studies of circulating KL-6, type III procollagen N-terminal peptide and type IV collagen 7S in patients with interstitial pneumonitis and alveolar pneumonia. *Respir Med* 91:558–561.

- Ogihara T, Hirano K, Morinobu T, Ogawa S, Hiroi M, Ban R, Ogihara H, Tamai H. 2000. KL-6, a mucinous glycoprotein, as an indicator of chronic lung disease of the newborn. *J Pediatr* 137:280–282.
- Ogryzko VV, Schiltz RL, Russanova V, Howard BH, Nakatani Y. 1996. The transcriptional coactivators p300 and CBP are histone acetyltransferases. *Cell* 87:953–959.
- Petrij F, Giles RH, Breuning MH, Hennekam RC. 2001. Rubinstein–Taybi syndrome. In: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, editors. *Molecular and metabolic bases of inherited disease*, 8th edition. New York: McGraw-Hill, pp 6167–6182.
- Yokoyama A, Kondo K, Nakajima M, Matsushima T, Takahashi T, Nishimura M, Bando M, Sugiyama Y, Totani Y, Ishizaki T, Ichiyasu H, Suga M, Hamada H, Kohno N. 2006. Prognostic value of circulating KL-6 in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 11:164–168.

# Monozygotic Twins of Rubinstein–Taybi Syndrome Discordant for Glaucoma

Rika Kosaki,<sup>1\*</sup> Hideki Fujita,<sup>1</sup> Hazuki Takada,<sup>1</sup> Michiyo Okada,<sup>1</sup> Chiharu Torii,<sup>2</sup> and Kenjiro Kosaki<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Division of Medical Genetics, National Center for Child Health and Development, Tokyo, Japan

<sup>2</sup>Department of Pediatrics, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan

Received 15 December 2010; Accepted 3 February 2011

## TO THE EDITOR:

Rubinstein–Taybi syndrome (RTS) is characterized by broad thumbs and toes, downward slanted palpebral fissures, a prominent nose with the nasal septum extending below the alae nasi, a hypoplastic maxilla with a narrow plate, thick eyebrows, long eyelashes, a short stature, and moderate intellectual disability [Hennekam, 2006]; its incidence is estimated to be 1 in 100,000. Most cases are sporadic, and about half of all cases have a heterozygous mutation in the *CREBBP* gene; rare cases have a heterozygous *EP300* mutation. Both genes encode histone acetyltransferases (HAT), which are transcriptional co-activators that play critical roles in epigenetic regulation through histone acetylation [Roelfsema and Peters, 2007]. Among the more than 600 cases of RTS reported to date, at least 11 sets of monozygotic twins [Pfeifer, 1968; Gorlin et al., 1976; Schinzel et al., 1979; Kajii et al., 1981; Baraitser and Preece, 1983; Widd, 1983; Ghanem and Dawod, 1990; Hennekam et al., 1990; Robinson et al., 1993; Preis and Majewski, 1995] have been documented.

Here, we present monozygotic twins concordant for the RTS phenotype. The monozygosity and RTS diagnosis were both confirmed using molecular methods. Interestingly, the twins were concordant for facial and limb features but were discordant for body size and the presence of congenital glaucoma. The discordance in the former characteristic (i.e., the body size) was ascribed to a twin-to-twin transfusion between the twins, whereas the discordance in the latter characteristic (i.e., the glaucoma) could not be explained.

The male twins were born to a 24-year-old Japanese G1P1-2 woman with no previous medical problems. Consanguinity or a family history of mental retardation was not present. The placentation was diamniotic and monochorionic. The pregnancy was remarkable for the disproportionate growth of the twins. An ultrasonographic diagnosis of twin-to-twin transfusion syndrome was made, and the vascular connection on the placenta between the twins was successfully disconnected using laser ablation.

The twins were delivered at 30 weeks of gestation. At birth, the weight of Twin A was 1,174 g and his length was 36 cm whereas the birth weight of Twin B was 960 g and his length was 34.5 cm. The postnatal courses of the twins were similar. Developmental

## How to Cite this Article:

Kosaki R, Fujita H, Takada H, Okada M, Torii C, Kosaki K. 2011. Monozygotic twins of Rubinstein–Taybi syndrome discordant for glaucoma.

Am J Med Genet Part A 155:1189–1191.

delays were apparent: the twins were able to hold their heads up at 10 months, to sit alone at around 18 months, to walk alone at 3–1/2 years, and to speak meaningful words at 7 years.

At the age of 16 months, the twins were referred to our genetic department because of developmental delays. Dysmorphic features (Fig. 1), which were all concordant between the twins, included broad thumbs and toe, downward slanting pleural fissures, a hypoplastic maxilla, a prominent nose with the nasal septum extending below the alae nasi, heavy eyebrows and long eyelashes, salmon patches, undescended testes, patent ductus arteriosus and a hearing impairment. However, only Twin A had bilateral congenital glaucoma and lens dislocations. A genotyping analysis using nine microsatellite markers (ALAS2, DXS1236, D7S527, D7S630, D9S1779, D9S15, D10S595, D10S2454, and D17S1705) confirmed the monozygosity of the twins. Chromosome analyses revealed normal karyotypes. Molecular screening of the *CREBBP* gene using denaturing high-performance liquid chromatography (DHPLC) was negative [Udaka et al., 2005].

Array comparative genomic hybridization using the Agilent 180K format CGH array designed by the International Standards for Cytogenomic Arrays Consortium (backbone resolution of 35 or 25 kb and 500 targeted regions including telomeres, centromeres, microdeletion/duplication regions, and X-linked mental retarda-

Grant sponsor: The Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.

\*Correspondence to:

Rika Kosaki, M.D., Division of Medical Genetics, National Center for Child Health and Development, 2-10-1 Okura, Setagaya-ku, Tokyo 157-8535, Japan. E-mail: kosaki-r@ncchd.go.jp

Published online 7 April 2011 in Wiley Online Library

(wileyonlinelibrary.com).

DOI 10.1002/ajmg.a.33967



FIG. 1. Facial features of monozygotic twins with Rubinstein-Taybi syndrome (left: Twin A and right: Twin B).

tion genes) revealed a loss in the copy number for the 16p13.3 region (Fig. 2). The size of the deletion was 210 kb, extending from 3,810,524 to 4,023,361 on 16p13.3 (hg18; NCBI Build 36.1). Genes within the deleted region included the 5' half of the *CREBBP* locus and its adjacent *ADCY9* locus. We further compared the genomic

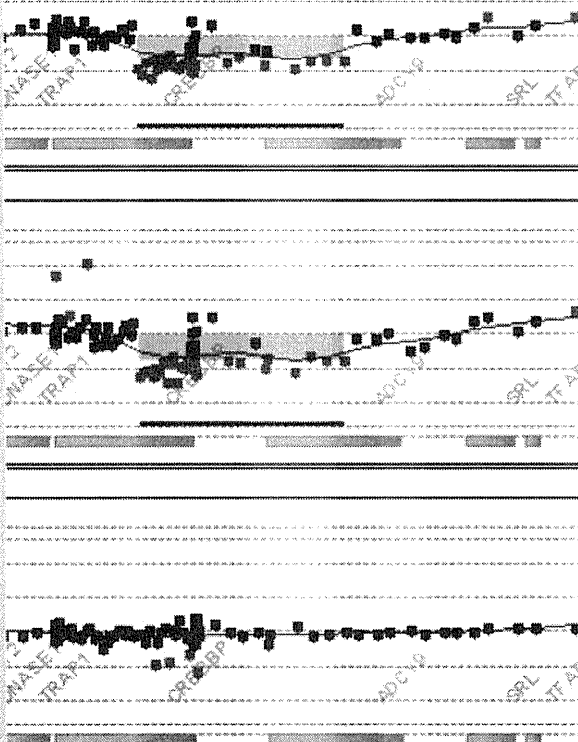


FIG. 2. Result of CGH array analysis (top: Twin A vs. control; middle: Twin B vs. control; bottom: Twin A vs. Twin B). The CGH array analysis revealed a 210 kb interstitial deletion of 16p13.3 involving *CREBBP* gene (top: gray area; middle: blue area).

DNA of Twin A and Twin B using the array, but no copy number differences were detected.

Here, we document a case of monozygotic twins concordant for the RTS phenotype. To our knowledge, this twin pair represents the first twins whose monozygosity and RTS diagnosis have been confirmed using molecular methods. The monozygosity and diagnosis of several twin pairs with genetically determined multiple congenital anomaly syndromes have been reported including those with Smith-Magenis syndrome [Kosaki et al., 2007], Crouzon syndrome, Alagille syndrome, Sotos syndrome, and 22q11.2 deletion syndrome. RTS can now be added to this list.

The twins had concordant facial and limb features but were discordant for the presence of congenital glaucoma. Three potential mechanisms are capable of explaining this discordance: first, the glaucoma phenotype may not be causally related to the deletion of the RTS locus and may have appeared by chance as a polygenetic trait [Libby et al., 2005]. However, the occasional documentation of glaucoma in other RTS cases [Hennekam, 2006] suggests that the glaucoma phenotype is likely to be associated with the RTS deletion. Second, only Twin A might have experienced a "second hit" in a genomic region(s) other than chromosome 16p. Indeed, array CGH genomic studies of monozygotic twin genomes have revealed occasional differences in copy numbers [Bruder et al., 2008]. However, we did not detect such differences in the presently reported twins (data not shown). Thirdly, the discordance in the severities of the twin pairs could be ascribed to chance-like variations in the pathogenetic actions of the mutated gene. Intriguingly, epigenetic regulation plays a critical role in the stochastic nature of embryonic development, and *CREBBP*, the causative gene in the presently reported twins, represents an epigenetic regulator of embryogenesis [Robinson et al., 1993]. Indeed, a previously reported difference in the neurodevelopment of twins with RTS may support such a notion [Pfeifer, 1968; Buchinger and Stroder, 1973; Preis and Majewski, 1995].

## REFERENCES

- Baraitser M, Preece MA. 1983. The Rubinstein-Taybi syndrome: Occurrence in two sets of identical twins. *Clin Genet* 23:318-320.
- Bruder CE, Piotrowski A, Gijsbers AA, Andersson R, Erickson S, Diaz de Stahl T, Menzel U, Sandgren J, von Tell D, Poplawski A, Crowley M, Crasto C, Partridge EC, Tiwari H, Allison DB, Komorowski J, van Ommen GJ, Boomsma DI, Pedersen NL, den Dunnen JT, Wirdefeldt K, Dumanski JP. 2008. Phenotypically concordant and discordant monozygotic twins display different DNA copy-number-variation profiles. *Am J Hum Genet* 82:763-771.
- Buchinger G, Stroder J. 1973. Rubinstein-Taybi syndrome of probably monozygotic twins and 3 other children. *Klin Padiatr* 185:296-307.
- Ghanem Q, Dawod S. 1990. Monozygotic twins concordant for Rubinstein-Taybi syndrome. *Clin Genet* 37:429-434.
- Gorlin RJ, Pindborg JJ, Cohen MM. 1976. Rubinstein-Taybi syndrome. In: Gorlin RJ, Pindborg JJ, Cohen MM, editors. *Syndromes of the Head and Neck*, 2e. New York: McGraw Hill, Inc. pp 657-660.
- Hennekam RC. 2006. Rubinstein-Taybi syndrome. *Eur J Hum Genet* 14:981-985.
- Hennekam RC, Stevens CA, Van de Kamp JJ. 1990. Etiology and recurrence risk in Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet Suppl* 6:56-64.

- Kajii T, Hagiwara K, Tsukahara M, Nakajima H, Fukuda Y. 1981. Monozygotic twins discordant for Rubinstein–Taybi syndrome. *J Med Genet* 18:312–314.
- Kosaki R, Okuyama T, Tanaka T, Migita O, Kosaki K. 2007. Monozygotic twins of Smith–Magenis syndrome. *Am J Med Genet Part A* 143A:768–769.
- Libby RT, Gould DB, Anderson MG, John SW. 2005. Complex genetics of glaucoma susceptibility. *Annu Rev Genomics Hum Genet* 6:15–44.
- Pfeifer RA. 1968. Rubinstein–Taybi syndrome in probably monozygotic twins. *Humangenetik* 6:84–87.
- Preis S, Majewski F. 1995. Monozygotic twins concordant for Rubinstein–Taybi syndrome: Changing phenotype during infancy. *Clin Genet* 48:72–75.
- Robinson TW, Stewart DL, Hersh JH. 1993. Monozygotic twins concordant for Rubinstein–Taybi syndrome and implications for genetic counseling. *Am J Med Genet* 45:671–673.
- Roelfsema JH, Peters DJ. 2007. Rubinstein–Taybi syndrome: Clinical and molecular overview. *Expert Rev Mol Med* 9:1–16.
- Schinzel AA, Smith DW, Miller JR. 1979. Monozygotic twinning and structural defects. *J Pediatr* 95:921–930.
- Udaka T, Samejima H, Kosaki R, Kurosawa K, Okamoto N, Mizuno S, Makita Y, Numabe H, Toral JF, Takahashi T, Kosaki K. 2005. Comprehensive screening of CREB-binding protein gene mutations among patients with Rubinstein–Taybi syndrome using denaturing high-performance liquid chromatography. *Congenit Anom (Kyoto)* 45:125–131.
- Widd S. 1983. Rubinstein–Taybi syndrome. *Nurse Times* 79:61–65.



