

УДК: 616-007-053.1:575.224
DOI: 10.24061/2413-4260. XV.4.58.2025.32

Н. І. Токарчук¹, Т. В. Чеко́тун¹,
Л. С. Стари́нець²

Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова¹
КНП «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня ВОР»²
(м. Вінниця, Україна)

РІДКІСНЕ ГЕНЕТИЧНЕ ПОРУШЕННЯ, ЗУМОВЛЕНЕ МУТАЦІЄЮ КАТ6В: ФЕНОТИПОВІ ПРОЯВИ НА ПРИКЛАДІ КЛІНІЧНОГО ВИПАДКУ

Резюме.

Захворювання, спричинені патогенними варіантами лізнацетилтрансферази 6В (КАТ6В), гена розташованого на хромосомі 10q22.2 (розлади, пов'язані з КАТ6В), включають дві алельні сутності: Синдром Сея-Барбера-Бісекера-Янга-Сімпсона (SBBYSS), як варіант синдрому Охдо, та генітопателлярний синдром (GPS), які, як правило, зустрічаються у термінальних екзонах КАТ6В. Збільшення кількості випадків із перекриваючими фенотипами GPS/SBBYSS сприяє до необхідності перевизначити цю групу захворювань як розлади, пов'язані з КАТ6В, або розлади спектру КАТ6В. Особи з SBBYSS зазвичай мають аномалії обличчя, гіпотонію, слабкість суглобів, проблеми з харчуванням та довгі великі пальці рук/стоп; зазвичай включає проблеми зі скелетом, включаючи гіпоплазію надколінка. Генітопателлярний синдром (GPS), крім того, проявляється серйозною затримкою розвитку, генітальними особливостями. У статті представлено клінічний випадок та детальний фенотипічний аналіз хлопчика віком 11 місяців, із розладами, пов'язаними з КАТ6В, у якого було виявлено гетерозиготний патогенний варіант гена КАТ6В. Діагноз підтверджено молекулярно-генетичним методом дослідження. Описаний випадок демонструє дисморфізм обличчя, затримку розвитку та мовлення; гіпотонію, блефарофімоз; довгі великі пальці, дефекти скелета, вроджену аномалію нирок, судоми, спричинені місенс-варіантом гена КАТ6В. Пацієнт демонстрував фенотип, що поєднує фенотипи SBBYSS та GPS. Даний випадок опубліковано за згодою матері з дотриманням принципів біоетики.

Висновок. Аномалії, які виявлені у дитини, відповідають критеріям SBBYSS та GPS та підтверджують ширший спектр фенотипу захворювання. Аналіз клінічної варіабельності серед пацієнтів із SBBYSS та GPS потребує подальшого дослідження з метою встановлення діапазону розладів, пов'язаними з КАТ6В.

Ключові слова: дитина грудного віку; дисморфізм; генітопателлярний синдром; синдром Сея-Барбера-Бісекера-Янга-Сімпсона; ген КАТ6В; розлад пов'язаний з КАТ6В.

Вступ

Моноалельні патогенні варіанти гена КАТ6В (лізин ацетилтрансфераза 6В; МІМ *605880) пов'язані з двома алельними нейророзвитковими розладами з аутосомно-домінантним типом успадкування: генітопателлярним синдромом (genitopatellar syndrome (GPS), ОМІМ # 606170) та синдромом Сея-Барбера-Бісекера-Янга-Сімпсона (Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson (SBBYSS), ОМІМ # 603736, ОРНА: 3047, варіант синдрому Охдо). У 2008 році англійська література описує вісім пацієнтів із діагнозом синдрому Охдо (тип SBBYSS) [1]. Раніше термін «синдром Охдо» використовувався для позначення пацієнтів із синдромом блефарофімозу із розумовою відсталістю. Синдром Сея-Барбера-Бісекера-Янга-Сімпсона є надзвичайно рідкісним аутосомно-генетичним захворюванням, спричиненим гетерозиготними патогенними варіантами гену КАТ. Синдром SBBYSS вперше був описаний у 1987 році Янгом та Сімпсоном, які представили пацієнта з блефарофімозом, вродженими вадами серця, гіпотиреозом та інтелектуальною недостатністю [2, 3, 4].

Синдром Сея-Барбера-Бісекера-Янга-Сімпсона (SBBYSS) – це множинна вроджена аномалія з гетерогенним проявом, але зазвичай характеризується специфічними рисами обличчя та дефектами скелета (включаючи довгі великі пальці рук та ніг), а також затримкою розвитку/інтелектуальною недостатністю та труднощами з годуванням, аномаліями слізної протоки, статевих органів, надколінка (аплазія/гіпоплазія),

щитовидної залози та зубів (гіпопластичні зуби та/або затримка прорізування зубів), втратою слуху [5].

Мутації КАТ6В також можуть призвести до більш серйозного прояву – генітопателлярного синдрому (GPS, ОМІМ: 606170, ОРНА: 85201). Змінна експресія та ширший фенотипічний спектр, пов'язані з GPS або SBBYSS, пов'язаними з КАТ6В, отримують все більше визнання [3, 6]. Нещодавно було зареєстровано кілька випадків, що описують проміжний фенотип між GPS та SBBYSS [7, 8, 9, 10].

Хоча генітопателлярний синдром (GPS) та синдром Барбера-Янга-Сімпсона (SBBYSS) історично розглядалися як окремі нозологічні форми, з огляду на зростаючу кількість повідомлень про фенотипове перекриття, нині їх трактують як спектр єдиної патології, відомої під загальною назвою «розлади КАТ6В» [5, 11, 12, 13].

Синдром Сея-Барбера-Бісекера-Янга-Сімпсона – це рідкісне генетичне захворювання, що характеризується маскоподібним виглядом обличчя, блефарофімозом, птозом, довгими великими пальцями рук або ніг, гіпоплазією або агенезією надколінка та аномаліями слізної протоки. Цей стан зазвичай пов'язаний із інтелектуальною недостатністю, затримкою рухових етапів та значним порушенням мовлення. Натомість, GPS поєднується із дефектами мозку (агенезією або гіпоплазією мозолистого тіла), мікроцефалією, тяжкою психомоторною відсталістю, аномаліями геніталій, гіпоплазією або агенезією надколінка, аномаліями нирок та контрактурями. Окрім когнітивних порушень, клі-

нічні ознаки, описані при обох захворюваннях, включають також вроджені вади серця, аномалії піднебіння та гіпотонію. Обидва розлади є надзвичайно рідкісними захворюваннями. Орієнтовна поширеність SBBYSS становить менше одного на мільйон осіб [5, 14, 15].

Клінічні дані оцінюють за наявності основних та другорядних ознак, що вказують на GPS або SBBYSS. Основними ознаками, що вказують на синдром SBBYSS, є: довгі великі пальці/великі пальці ніг, нерухоме маскоподібні риси обличчя, блефарофімоз/птоз, виступаючі щокі, низько посаджені та повернуті назад вуха, нахилені вниз очні щілини, плоске та широкі перенісся, трубчастий або цибулиноподібний ніс, довгий фільтр, тонку верхню губу, зменшене червоне забарвлення губи та мікрогнатію або ретрогнатію, аномалії слізної протоки, гіпоплазія/агенезія надколінка. Другорядними ознаками є: вроджена вада серця, зубощелепні аномалії (гіпопластичні зуби та/або затримка прорізування зубів), втрата слуху, аномалії щитовидної залози, розщеплення піднебіння, аномалії статевих органів (хлопчики: крипторхізм), гіпотонія, загальна затримка розвитку/інтелектуальна недостатність [5].

Основними ознаками, що вказують на GPS, є: аномалії статевих органів (дівчатка – клітормегалія та/або гіпоплазія малих або великих статевих губ; хлопчики – крипторхізм та гіпоплазія мошонки), гіпоплазія або агенезія надколінка, згинальні контрактури в стегнах та колінах (включаючи клишоногість), агенезія мозолистого тіла з мікроцефалією, гідронефроз та/або множинні кісти нирок. Другорядними ознаками є: вроджена вада серця, зубощелепні аномалії (затримка прорізування зубів), втрата слуху, аномалії щитовидної залози, анальні аномалії, гіпотонія, загальна затримка розвитку/інтелектуальна недостатність [5, 16, 17].

Пацієнти з двома основними ознаками або однією основною ознакою та двома другорядними ознаками, ймовірно, мають захворювання, пов'язані з мутацією в гені KAT6B [18].

Окрім вище наведених основних та другорядних клінічних ознак мутації гена KAT6B, згідно даних літератури, зустрічаються поведінкові розлади, включаючи гетероагресивну поведінку, розлад уваги, тривожний розлад та проблеми зі сном [19, 20, 21].

Аномалія мозолистого тіла, а саме його гіпоплазія, описана лише у одного пацієнта із клінічними ознаками, що відповідають проміжному фенотипу мутації гена KAT6B. Наведений клінічний прояв є непритаманним для пацієнтів із SBBYSS (10%), тоді як він є поширеною ознакою при GPS (94%), [22].

Аксіальна гіпотонія – ознака, яка зустрічається у 78% пацієнтів із SBBYSS та 36% пацієнтів із GPS [20].

Мікроцефалія – клінічна ознака, яка частіше спостерігається у пацієнтів із GPS (73%) у порівнянні із пацієнтами з SBBYSS (32%). Судоми є рідкісним клінічним проявом як у хворих із SBBYSS (8%), так і у хворих із GPS (21%). Вроджені вади серця були описані у 86 зі 152 (56%) зареєстрованих пацієнтів із патогенним варіантом гена KAT6B, включаючи дефекти міжпередсердної перегородки у 25 пацієнтів, дефект міжшлуночкової перегородки у 18, відкрити артеріальну протоку у 16 дітей. Аномалії зубів та під-

небіння: діастеми зубів, розщелина губи та піднебіння, високе готичне піднебіння, які спостерігаються приблизно однаково у пацієнтів з GPS (24%) та SBBYSS (30%), [22, 23].

Ознаки опорно-рухового апарату, описані як аномалії та контрактури надколінка, є ключовими характеристиками GPS [5]. Інші ознаки опорно-рухового апарату: ротовані всередину стопи, кисті рук з міжпальцевими складками, вузьке зап'ястя, радіальне відхилення першого пальця лівої руки та камптодактилія. Аномалії скелета також включають сколіоз грудного відділу хребта, асиметричну щитоподібну грудну клітку та вальгусну деформацію коліна з гіпоплазією та вивихом надколінка [24].

Ендокринологічні особливості, а саме затримка статевого дозрівання, ураження щитовидної залози з вродженим гіпотиреозом, субклінічний гіпотиреоз та проблеми зі шлунково-кишковим трактом та годуванням були задокументовані у 57% осіб. Анальні аномалії (атрезія ануса), зустрічаються зрідка при SBBYSS – 3%. Серед аномалій очей найчастіше зустрічаються астигматизм, ністагм, тяжка міопія. Шкірні аномалії не є характерною ознакою для розладів, асоційованих із мутаціями гена KAT6B. Згідно з даними літератури, вони були описані лише у поодиноких випадках – зокрема у двох пацієнтів, у яких спостерігали гіпопигментовані макули [5, 22].

Аналіз ідентифікованих патогенних варіантів KAT6B.

У науковій літературі описано 89 випадків молекулярно підтверджених порушень, асоційованих із мутаціями гена KAT6B, зокрема 18 – із фенотипом, характерним для GPS, 58 – для SBBYSS та 13 – із проміжним фенотипом [1]. Відповідно даним літератури, проведений аналіз загалом 89 варіантів гена KAT6B (36 місенс/нонсенс, 4 сплайсингу, 29 малих делецій, 14 малих інсерцій, 2 малі індели, 3 макроделеції, 1 складна перебудова), які охарактеризовані в Базі даних мутацій генів людини (HGMD) [11, 25]. Згідно з поточною версією HGMD 2022.2, 111 зі 156 варіантів гена KAT6B пов'язані з фенотипом SBBYSS/GPS, включаючи місенс/нонсенс варіанти – 36 (із 65 зареєстрованих); варіанти сплайсингу – 4 (із 7 зареєстрованих); малі інсерції – 17 (із 20 зареєстрованих); малі делеції – 46 (із 53 зареєстрованих); малі інсерції – 3; великі інсерції (дуплікації) – 2 (із 3 зареєстрованих) та великі делеції – 3 (із 4 зареєстрованих).

Ідентифіковано варіанти c.3401del; c.3202_3203delAG у гені KAT6B (NM_012330.4), [20]. Ідентифіковані варіанти включали одну невелику внутрішньогенну делецію (c.3202_3203delAG), одну невелику внутрішньогенну дуплікацію (c.3998dup), одну внутрішньогенну інсерцію (c.4721_4722insCTACACC) та чотири одонуклеотидні варіанти (c.3401del; c.4993A>G; c.5876T>A; c.3664 + 1G>A). На рівні білка ці варіанти склалися із чотирьох варіантів зі зсувом рамки зчитування (p.Arg1577fs*24; p.Gly1134ValfsTer11; p.S1068QfsX2; p.Ser1334LysfsTer8), одного нонсенс-варіанта (p.Leu1959*), одного місенс-варіанта (p.Ser1665Gly) та одного варіанта, який, за прогнозами, впливає на сплайсинг. Чотири варіанти були розташовані в екзоні 18, два – в екзоні 17 та один – в екзоні 16, [26, 27].

Було підтверджено, що всі варіанти є *de novo*, і вони були класифіковані як ймовірно патогенні/патогенні згідно з критеріями Американського коледжу медичної генетики та геноміки (ACMG) [28, 29].

Відносні відмінності та подібності між цими двома станами залежать від конкретного розташування причинного варіанту в гені *KAT6B*. У разі ураження кодонів 1-1205, переважає варіант SBBYSS, для кодонів 1205-1350 це фенотип GPS, тоді як для кодонів 1350-1520 це може бути GPS, SBBYSS або проміжний фенотип, тоді як для кодонів від 1520 до принаймні 1935 (останній уражений кодон, найближчий до С-кінця) це зазвичай SBBYSS [11, 20, 25, 30]. Передбачається, що відмінності в клінічних проявах зумовлені різним молекулярним патомеханізмом порушеного гена *KAT6B*. Дефектні транскрипти, що виходять з процесу нонсенс-опосередкованого розпаду мРНК та утворюють усичений білок зі зниженою активністю гістонацетилази, спричиняють більш виражений фенотиповий спектр GPS [23, 31].

Генетичні варіанти, що спричиняють деградацію мРНК через нонсенс-опосередкований розпад (переважно локалізовані ближче до С-кінцевої ділянки гена, не залученої до критичних сайтів зв'язування білка), частіше асоціюються з фенотипом SBBYSS [9]. Натомість мутації, що призводять до гаплонедостатності гена *KAT6B* (зокрема, зміни в ділянках ініціації трансляції або делеції всього гена), як правило, зумовлюють м'якший клінічний перебіг. Це дає підстави припускати, що синдром GPS розвивається внаслідок механізму посилення функції або домінантно-негативного ефекту, тоді як для SBBYSS характерна патогенна дія втрати функції гена [4, 7, 8, 31, 32, 33].

Мета дослідження. З метою розширення клінічного спектру та молекулярного різноманіття, пов'язаних з варіаціями гена *KAT6B*, ми повідомляємо як про клінічні, так і про молекулярні особливості пацієнта з діагнозом розладів, пов'язаних з *KAT6B*. Крім того, ми порівняли клінічні особливості дитини з тими, у яких молекулярно підтверджений діагноз розладу, пов'язаного з *KAT6B* (за даними літератури).

Клінічний випадок

Публікація клінічного випадку здійснена за інформованою згодою матері, без демонстрації фотозображень дитини, відповідно до етичних принципів та вимог біоетики.

У цьому дослідженні взяла участь дитина із клінічним та молекулярним діагнозом розладів, пов'язаних з мутацією гена *KAT6B*. Дитина мала клінічні ознаки, що свідчать про розлад, пов'язаний з мутацією гена *KAT6B*, та пройшла клінічне екзомне секвенування. Генетичне тестування проводилося після генетичного консультування та підписання інформованої згоди. Молекулярно-генетичне дослідження проводилося методом NGS в Лабораторії діагностичного тестування INVITAE (м.Сан-Франциско, США).. Клінічні дані були зібрані з медичних записів, оцінено наявність основних та другорядних ознак, що вказують на GPS або SBBYSS.

Крім того, клінічні прояви у даної дитини порівнювали із раніше описаними особами з молекулярно підтвердженими фенотипами, пов'язаними з мутацією гена *KAT6B*. Пошук статей, що містять детальну інформацію про таких пацієнтів, проводили в PubMed за ключовими словами: «*KAT6B*, SBBYSS, GPS, варіант *KAT6B*».

На нашу думку, представлений клінічний випадок може бути корисним для педіатрів у встановленні діагнозу, прогнозу та покращенні клінічного ведення пацієнтів, а також може допомогти в наданні своєчасного генетичного консультування.

Хлопчик, віком 11-ть місяців, перша дитина молодих, здорових та неспоріднених батьків. Вагітність перша, ускладнена анемією легкого ступеня, МВВР плода (ВВР ЦНС: агенезія мозолистого тіла; ВВР сечостатевої системи: гідронефротичні зміни обох нирок; порушення диференціації статевих органів; вальгусна деформація правої стопи. Синдром МВВР з найбільшою вірогідністю хромосомної етіології).

Дитина народилася від перших фізіологічних пологів, доношена, на 39 тижні вагітності, з масою тіла 2940 г (50-90-й перцентиль), зростом 51 см (90-97-й перцентиль) та потилично-лобовою окружністю 33 см (90-й перцентиль). Дитина через 2 год. після народження переведена у ВІТН та на 2-у добу життя – на II етап виходжування новонароджених, де перебувала протягом 4-х місяців. За період перебування у стаціонарі у дитини виникли труднощі з годуванням, що й обумовило вигодовування через назогастральний зонд протягом 3-х місяців життя; діагностована вроджена ларингомаляція; вроджений двобічний вивих стегна.

У періоді новонародженості у хлопчика розвинувся судомний синдром із епізодами десатурації, які були успішно контрольовані лікуванням фенобарбіталом.

Фізикальне обстеження дитини виявило дисморфічні ознаки: блефарофімоз, цибулиноподібний ніс, виступаючі щокі, повернуті назад вуха, довгий фільтр, тонка верхня губа; високе готичне піднебіння; довгі великі пальці, диспластичні нігті, п'ятково-вальгусна деформація правої стопи.

Неврологічне обстеження виявило зниження загальної рухової активності; активні рухи кінцівками обмежені; тонус м'язів знижений; голову не утримує, не перевертається; до іграшок не тягнеться, однак за іграшкою слідкує, повертає голову в межах горизонтальної поверхні; зрідка вимовляє голосні звуки. У дитини спостерігалися ознаки генералізованої психомоторної затримки, включаючи грубу/дрібну моторику та соціальні, харчові, мовленнєві та когнітивні навички.

Урологічне обстеження виявило двобічний крипторхізм, агенезію калитки; порушення статевого диференціювання; вроджений гідронефроз.

Дитині проведено МРТ головного мозку, яке виявило множинні аномалії його розвитку: агенезія мозолистого тіла, кільцецефалія, згладження кортикального малюнку в лобних частках – пахігірія; атипова конфігурація гіпофізу.

Результати ехокардіограми: відкрите овальне вікно.

Затримка фізичного розвитку дитини у віці 11 місяців: маса тіла 6100 г (– 3SD), зріст – 80 см (+2SD), маса тіла /до зросту (–3SD).

У хлопчика діагностовано також гіпотиреоз.

Проведено дослідження полісомнографію, яка виявила синдром апное-гіпноное важкого ступеня за апное-гіпноное індексом.

Дитина неодноразово потрапляла до закладів охорони здоров'я (у хлопчика були інфекції верхніх дихальних шляхів).

Дитині проведено цитогенетичне дослідження: 46, XY (нормальний чоловічий каріотип).

Молекулярно-генетичне дослідження: патогенний варіант (с. 3788_3789del(p.lys1263Argfs*7)) ідентифіковано у KAT6B. KAT6B асоційований з аутосомно-домінантним генітопателлярним синдромом і синдромом Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson.

Дитина продовжує перебувати під наглядом мультидисциплінарної команди, до якої увійшли педіатр, невролог, ортопед, уролог, офтальмолог, ендокринолог, генетик, ЛОР.

Згідно з характерними особливостями SBBYSS та GPS, наш пацієнт продемонстрував дуже серйозну затримку розвитку.

У доступних літературних джерелах клінічне перекриття між зазначеними синдромами описано лише у семи випадках [8, 11, 30, 34].

Згідно з даними літератури, клінічні та молекулярно-генетичні характеристики пацієнтів з фенотиповими ознаками, що перекриваються між синдромами SBBYSS та GTPTS, асоціюються з типовими варі-

антами мутацій гена KAT6B. У зв'язку з цим пропонується використовувати узагальнене поняття «розлади спектра KAT6B» або «KAT6B-асоційовані розлади» замість окремих класифікацій SBBYSS та GTPTS» [11, 35].

Наші результати підкреслюють унікальний фенотип варіантів KAT6B та свідчать про складні механізми, що лежать в основі кореляції генотип-фенотип при розладах, пов'язаних з KAT6B.

Висновки. Отже, наведений клінічний випадок є цінним та важливим як для педіатрів з метою обізнаності, так і для пацієнтів та їхніх сімей з метою розуміння причини захворювання. Генетичне тестування є ключем до точного діагнозу, який необхідний, хоча варіанти лікування недоступні. Крім того, результати дослідження також дають інформацію для розрахунку ризику рецидиву в сім'ї.

Перш ніж розглядати можливість проведення генетичного тестування, важливо зібрати інформацію про сімейний анамнез, щоб врахувати тип успадкування та фенотип пацієнта, провести пошук у літературі та базах даних, а також переконатися, що пацієнт/сім'я отримує попереднє генетичне консультування.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Фінансування: самофінансування.

Література:

1. Ura H, Togi S, Hatanaka H, Niida Y. Establishment of a human induced pluripotent stem cell line, KMUGMCi008-A, from a patient with a Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson variant of Ohdo syndrome bearing heterozygous frameshift mutation in the KAT6B gene. *Stem Cell Res.* 2025;84:103671. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.scr.2025.103671>. PMID: 39986017.
2. Klaniewska M, Bolanowska-Tyszko A, Latos-Bielenska A, Jezela-Stanek A, Szczaluba K, Krajewska-Walasek M, et al. Clinical heterogeneity of polish patients with KAT6B-related disorder. *Mol Genet Genomic Med.* 2023;11: e2265. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.2265>. PMID: 37658610; PMCID: PMC10724496.
3. Lonardo F, Lonardo MS, Acquaviva F, Della Monica M, Scarano F, Scarano G. Say-barberBiesecker-young-Simpson syndrome and Genitopatellar syndrome: Lumping or splitting? *Clinical Genetics.* 2019;95(2):253-61. DOI: <https://doi.org/10.1111/cge.13127>. PMID: 28857140.
4. Niida Y, Mitani Y, Kuroda M, Yokoi A, Nakagawa H, Kato A. A Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson variant of Ohdo syndrome with a KAT6B 10-base pair palindromic duplication: A recurrent mutation causing a severe phenotype mixed with genitopatellar syndrome. *Congenital Anomalies.* 2017;57:86-8 DOI: <https://doi.org/10.1111/cga.12196>. PMID: 27696664.
5. Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, editors: GeneReviews®. University of Washington, Seattle 1993-2025 [Internet]. 1992[update 2012 Des 13; cited 2025 Sep 8]. Lemire G, Campeau PM, Lee BH, Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al. KAT6B Disorders. Available from: [cophy.com/med.com/wp-content/uploads/2023/03/181.pdf](https://www.cophy.com/med.com/wp-content/uploads/2023/03/181.pdf)
6. Cantero MJP, Turron Jf, Freire SF, Rodriguez A M. The KAT6B-related disorders: Burying Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson and genitopatellar syndrome. *An Pediatr (Engl Ed).* 2021;95(5):384-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2020.11.006>. PMID: 33478850.
7. Campeau PM, Kim JC, Lu JT, Schwartzentruber JA, Abdul-Rahman OA, Schlaubitz S, et al. Mutations in KAT6B, Encoding a Histone Acetyltransferase, Cause Genitopatellar Syndrome. *Am J Hum Genet.* 2012; 90:282-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.11.023>. PMID: 22265014; PMCID: PMC3276659.
8. Gannon T, Perveen R, Schlecht H, Ramsden S, Anderson B, Kerr B, et al. Further delineation of the KAT6B molecular and phenotypic spectrum. *Eur J Hum Genet.* 2015;23:1165-70. DOI: <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.248>. PMID: 25424711; PMCID: PMC4351891.
9. Kim YR, Park JB, Lee YJ, Hong MJ, Kim HT, Kim HJ. Identifying the KAT6B mutation via diagnostic exome sequencing to diagnose SayBarber-Biesecker-Young-Simpson syndrome in three generations of a family. *Ann Rehabil Med.* 2017;41(3):505-10. DOI: <https://doi.org/10.5535/arm.2017.41.3.505>. PMID: 28758091; PMCID: PMC5532359.
10. Murakami H, Enomoto Y, Tsurusaki Y, Sugio Y, Kurosawa K. A female patient with X-linked Ohdo syndrome of the Maat-Kievit-Brunner phenotype caused by a novel variant of MED12. *Congenit Anom (Kyoto).* 2020;60(3):91-3. DOI: <https://doi.org/10.1111/cga.12350>. PMID: 31322785.
11. Radvanszky J, Hyblova M, Durovcikova D, Hikkelova M, Fiedler E, Kadasi L, et al. Complex phenotypes blur conventional borders between say-barber-Biesecker-young-Simpson syndrome and genitopatellar syndrome. *Clinical Genetics* 2017;91(2):339-43. DOI: <https://doi.org/10.1111/cge.12840>. PMID: 27452416.
12. Davarnia B, Panahi M, Rahimi B, Anari H, Farajollahi R, Rodbane EA, et al. De novo KAT6B mutation causes Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson variant of Ohdo syndrome in an Iranian boy: a case report. *J Med Case Rep.* 2024;18(1):4. DOI: <https://doi.org/10.1186/s13256-023-04237-w>. PMID: 38178270; PMCID: PMC10768154.

13. Campeau PM, Lu JT, Dawson BC, Fokkema IF, Robertson SP, Gibbs RA, et al. The KAT6B related disorders genitopatellar syndrome and Ohdo/SBBYS syndrome have distinct clinical features reflecting distinct molecular mechanisms. *Human Mutation*. 2012;33(11):15205. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.22141>. PMID: 22715153; PMCID: PMC3696352.
14. Zhong X, Liu M, Gao Q, Li M, Shiguo Liu S. A Novel De Novo KAT6B Mutation Causes Hypospadias in a Chinese Fetus at 29 Weeks Gestation. *Reprod Sci*. 2025;22:1456-62. DOI: <https://doi.org/10.1007/s43032-025-01860-4>. PMID: 40263164.
15. Mendez R, Delea M, Dain L, Rittler M. A novel pathogenic frameshift variant of KAT6B identified by clinical exome sequencing in a newborn with the Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson syndrome. *Clin Dysmorphol*. 2020;29(1):42-5. DOI: <https://doi.org/10.1097/mcd.0000000000000270>. PMID: 30921092.
16. Back W, Mierzwa A, Mahfooz N. Genitopatellar Syndrome With a Novel Variant in the KAT6B Gene: Supporting Spectrum Delineation. *Cureus*. 2024;16(9): e69989. DOI: <https://doi.org/10.7759/cureus.69989>. PMID: 39445296; PMCID: PMC11497820.
17. Maglione V, Pizzuti A, Mastromoro G, Cresta E, Favata P, Cristina M, et al. Phenotypic Characterization of Seven Pediatric Patients Diagnosed With KAT6B-Related Disorders: Case Series and Review of the Literature. *Am J Med Genet A*. 2025;197(9): e64100. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.64100>. PMID: 40277451.
18. Yilmaz R, Belez-Meireles A, Price S, Oliveira R, Kubisch C, Clayton-Smith J, et al. A recurrent synonymous KAT6B mutation causes say-barber-Biesecker/young-Simpson syndrome by inducing aberrant splicing. *Am J Med Genet A*. 2017;167A(12):3006-10. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.37343>. PMID: 26334766.
19. Fernandez-Mayoralas DM, Calleja-Perez B, Alvarez S, Fernandez-Jaen A. De novo KAT6B mutation, Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson syndrome, and specific language impairment. *Neurologia (Engl Ed)*. 2020;35(8):601-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2019.05.006>. PMID: 31326210.
20. Zhang LX, Lemire G, Gonzaga-Jauregui C, Molidperee S, Galaz-Montoya C, Liu DS, et al. Further delineation of the clinical spectrum of KAT6B disorders and allelic series of pathogenic variants. *Genetics in Medicine*. 2020;22(8):1338-47. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-020-0811-8>.
21. Park S, Kim J, Song T-Y, Jang D-H. Case Report: The success of face analysis technology in extremely rare genetic diseases in Korea: Tatton-Brown-Rahman syndrome and Say-Barber -Biesecker-Young-Simpson variant of ohdo syndrome. *Front Genet*. 2022;13:903199. DOI: <https://doi.org/10.3389/fgene.2022.903199>. PMID: 35991575; PMCID: PMC9382078.
22. Lundsgaard M, Le VQ, Ernst A, Laugaard-Jacobsen HC, Rasmussen K, Pedersen IS, et al. De novo KAT6B Mutation Identified with Whole-Exome Sequencing in a Girl with Say-Barber/Biesecker/Young-Simpson Syndrome. *Mol Syndromol*. 2017;8(1):24-9. DOI: <https://doi.org/10.1159/000452258>. PMID: 28232779; PMCID: PMC5260604.
23. Bergamasco MI, Ogier JM, Garnham AL, Whitehead L, Rogers K, Smyth GK, et al. Loss of KAT6B causes premature ossification and promotes osteoblast differentiation during development. *Dev Biol*. 2025;520:141-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2025.01.012>. PMID: 39832706.
24. Turkyilmaz A, Ozden A. A novel frameshift variant in proximal exon 18 of KAT6B gene associated with an overlapping genitopatellar/say barber Biesecker-youngSimpson syndrome phenotype. *Clinical Dysmorphology*. 2021;30(4):197-200. DOI: <https://doi.org/10.1097/mcd.0000000000000376>. PMID: 34074951.
25. Marangi G, Di Giacomo MC, Lattante S, Orteschi D, Patrizi S, Doronzio PN, et al. A novel truncating variant within exon 7 of KAT6B associated with features of both Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson syndrome and genitopatellar syndrome: Further evidence of a continuum in the clinical spectrum of KAT6B-related disorders. *Am J Med Genet A*. 2018;176(2):455-9. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38571>. PMID: 29226580.
26. Levy MA, McConkey H, Kerkhof J, Barat-Houari M, Bargiacchi S, Biamino E, et al. Novel diagnostic DNA methylation epismarkers expand and refine the epigenetic landscapes of Mendelian disorders. *HGG Advances*. 2021;3(1):100075. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2021.100075>. PMID: 35047860 PMCID: PMC8756545.
27. Chen J, Tong G, Wang Y, Ye F, Shi L, Li H. Diagnosis of a child with Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson syndrome due to variant of KAT6B gene. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2022;39(12):1370-4. DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn511374-20210830-00705>. PMID: 36453961.
28. Miller SA, Solari AP, Alberto G, Benitez Medina AC, García Ayre BM, Parisini D, et al. Novel variant in the KAT6B gene associated with Say Barber Biesecker Young Simpson. *Clin Dysmorphol*. 2023;32(4):175-9. DOI: <https://doi.org/10.1097/mcd.0000000000000469>. PMID: 37646730.
29. Vlckova M, Simandlova M, Zimmermann P, Stranecky V, Hartmannova H, Hodanova K, et al. A patient showing features of both SBBYSS and GPS supports the concept of a KAT6B-related disease spectrum, with mutations in mid-exon 18 possibly leading to combined phenotypes. *European Journal of Medical Genetics*. 2020;58(10):550-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2015.09.004>. PMID: 26370006.
30. Brea-Fernandez A, Dacruz D, Eiris J, Barros F, Carracedo A. Novel truncating variants expand the phenotypic spectrum of KAT6B-related disorders. *Am J Med Genet*. 2019;179(2):290-4. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.60689>. PMID: 30569622.
31. Sadikovic B, Levy MA, Kerkhof J, Aref-Eshghi E, Schenkel L, Stuart A, et al. Clinical epigenomics: Genome-wide DNA methylation analysis for the diagnosis of Mendelian disorders. *Genetics in Medicine*. 2021;23(6):1065-74. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41436-020-01096-4>. PMID: 33547396; PMCID: PMC8187150.
32. Nishimura N, Enomoto Y, Kumaki T, Murakami H, Ikeda A, Goto T, et al. Delineation of a Phenotype Caused by a KAT6B Missense Variant Not Resembling Say-BarberBiesecker-Young-Simpson and Genitopatellar Syndromes. *Mol Syndromol*. 2022;13(3):221-5. DOI: <https://doi.org/10.1159/000520134>. PMID: 35707592; PMCID: PMC9149453.
33. Rasmussen NB, Gregersen PA, Nielsen T, Lyngdorf LG, Nielsen CK, Kruse C, et al. Variable expressivity of a transmitted pathogenic KAT6B variant. *Eur J Med Genet*. 2025;76:105020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2025.105020>. PMID: 40441421.
34. Yabumoto M, Kianmahd J, Singh M, Palafox MF, Wei A, Elliott K, et al. Novel variants in KAT6B spectrum of disorders expand our knowledge of clinical manifestations and molecular mechanisms. *Mol Genet Genomic Med*. 2021;9(10): e1809. DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.1809>. PMID: 34519438; PMCID: PMC8580094.

A RARE GENETIC DISORDER CAUSED BY A KAT6B MUTATION: PHENOTYPIC MANIFESTATIONS BASED ON A CLINICAL CASE

N. Tokarchuk¹, T. Chekotun¹, L. Starynets², V. Antonets¹, L. Stanislavchuk¹

**National Pirogov Memorial Medical University¹
Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital²
(Vinnytsia, Ukraine)**

Summary.

Disorders associated with pathogenic variants in the lysine acetyltransferase 6B (KAT6B) gene, located at chromosome 10q22.2, constitute a clinically heterogeneous group, historically divided into two allelic syndromes: Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson syndrome (SBBYSS), regarded as a variant of Ohdo syndrome, and genitopatellar syndrome (GPS). Both conditions typically arise from heterozygous pathogenic variants in the terminal exons of KAT6B. As the number of reported cases with overlapping SBBYSS/GPS phenotypes has increased, these entities are now collectively classified as KAT6B-related disorders or the KAT6B spectrum. Individuals with SBBYSS commonly present with characteristic facial dysmorphic features, generalised hypotonia, joint hypermobility, feeding difficulties, and long thumbs and great toes. Skeletal anomalies, particularly patellar hypoplasia, are frequently observed. Genitopatellar syndrome (GPS) is distinguished by severe developmental delay and genital anomalies.

This report describes an 11-month-old male diagnosed with a KAT6B-related disorder following identification of a heterozygous pathogenic missense variant in the KAT6B gene, confirmed by molecular genetic testing. The phenotype included craniofacial dysmorphism, developmental delay and speech impairment, hypotonia, blepharophimosis, long thumbs, skeletal anomalies, a congenital renal anomaly, and seizures. The clinical presentation exhibited a blend of features characteristic of both SBBYSS and GPS.

Publication of this case was authorised by written informed consent from the patient's mother and conducted in accordance with bioethical principles.

Conclusion. The constellation of anomalies observed in this patient fulfils clinical criteria for both SBBYSS and GPS, reinforcing the concept of a continuous phenotypic spectrum within KAT6B-related disorders. Further genotype-phenotype correlation studies are warranted to delineate the full clinical variability and refine diagnostic criteria across this spectrum.

Keywords: Infant; Dysmorphism; Genitopatellar Syndrome; Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson Syndrome; KAT6B gene, Disorder, KAT6B-related.

Контактна інформація:

Токарчук Надія Іванівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри педіатрії N1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)
e-mail: nadia_tokarchuk@ukr.net
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6868-6596>
Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-4036-2017>

Чекотун Тетяна Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри педіатрії N1 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова (м. Вінниця, Україна)
e-mail: <mailto:tchecotun@gmail.com>
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8858-7659>
Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABE-5777-2020>

Старинець Людмила Сергіївна – педіатр, завідувач ІБВ Комунального некомерційного підприємства «Вінницька обласна дитяча клінічна лікарня» Вінницької обласної ради
e-mail: <mailto:starlyuda32@gmail.com>
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-0784-0277>
Researcher ID: <https://researchid.co/rid65797>

Contact information:

Nadiia Tokarchuk – Doctor of Medical Science, Full Professor, Professor of the Department of Pediatrics N1 of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsa, Ukraine)
e-mail: nadia_tokarchuk@ukr.net
ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0001-6868-6596>
Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/U-4036-2017>

Tetiana Chekotun – Md, PhD, ass. Prof. of the Department of Pediatrics N1 of the National Pirogov Memorial Medical University (Vinnitsa, Ukraine)
e-mail: tchecotun@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8858-7659>
Resercher ID: <http://www.researcherid.com/rid/ABE-5777-2020>

Liudmila Starynets – pediatrician, Head of Infectious Diseases Box Department, Municipal Non-Commercial Enterprise «Vinnytsia Regional Children's Clinical Hospital of Vinnytsia Regional Council», (Vinnitsa, Ukraine)
e-mail: starlyuda32@gmail.com
ORCID ID: <https://orcid.org/0009-0005-0784-0277>
Researcher ID: <https://researchid.co/rid65797>



Надійшло до редакції 15.07.2025 р.
Підписано до друку 27.11.2025 р.