

UDK 616.89-008.48:575.113
DOI 10.7251/SCEPED1902100M
COBISS-ID 8386072

CASE REPORT

SAY-BARBER-BIESECKER-YOUNG- SIMPSON SYNDROME - CASE REPORT

Nina Marić, Dario Đukić, Olivera Ljuboja, Stojislav Konjević, Ljilja Solomun

Children's Hospital of the University Clinical Centre of the Republic of Srpska, Bosnia and Herzegovina

Abstract

Introduction: Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson syndrome is a very rare hereditary disorder characterized by very distinctive facial features, multiple congenital anomalies, hypotonia, feeding difficulties, and global developmental delay. It is caused by a heterozygous mutation in the *KAT6B* gene and shares several phenotypic features with genitopatellar syndrome, another disorder associated with this gene. Twenty cases have been described in the literature so far.

Case report: Herein, we present a case of a boy with Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson syndrome which was recognized in early infancy at the Children's Hospital in Banja Luka and confirmed by genetic analysis at age one. The boy had a characteristic facial appearance with a mask-like facies, blepharophimosis, agenesis of the corpus callosum, cleft palate, atrial septal defect, genital and skeletal anomalies, hypotonia, breathing and feeding problems. Clinical exome sequencing identified a pathogenic heterozygous *frameshit* variant, c.4205_4206delCT of *KAT6B* gene, which was revealed by segregation analysis as *de novo* mutation. The results of genetic testing confirmed the clinical diagnosis of SBBYSS, which we found useful in anticipating and identifying other potential health and development issues in this boy. Also, we were able to give the parents information on the low family's recurrence risk.

Conclusion: This study highlights the importance of clinical and genetic testing used to confirm the diagnosis of this rare disorder and it also provides additional evidence for the correlation between *KAT6B* gene and Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson syndrome.

Key words: Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson syndrome, *KAT6B* gene, clinical exome sequencing, diagnosis

SAY-BARBER-BIESECKER-YOUNG-SIMPSON SINDROM - PRIKAZ SLUČAJA

Nina Marić, Dario Đukić, Olivera Ljuboja, Stojislav Konjević, Ljilja Solomun

Klinika za dječije bolesti, Univerziteti klinički centar Republike Srpske, Bosna i Hercegovina

Abstrakt

Uvod: Sindrom Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson je vrlo rijedak nasljedni poremećaj koji se odlikuje karakterističnim izgledom lica, višestrukim kongenitalnim anomalijama, hipotonijom, problemima hranjenja i globalnim razvojnim zaostajanjem. Uzrokovan je heterozigotnom mutacijom u *KAT6B* genu i dijeli mnoge fenotipske karakteristike sa genitopatelnim sindromom, drugim poremećajem povezanim sa ovim genom. Do sada je u literaturi opisano dvadeset slučajeva ovog sindroma.

Prikaz slučaja: Prikazan je slučaj dječaka sa sindromom Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson sindromom koji je klinički prepoznat u ranom dojenačkom uzrastu na Klinici za dječije bolesti u Banjoj Luci i potvrđen genetičkom analizom u dobi od godinu dana. Dječak ima tipičan izgled lica poput maske, blefarofimozu, ageneziju korpus kalezuma, rascjep nepca, atrijalni septalni defekt, anomalije genitalija, anomalije skeleta, hipotoniju, probleme sa disanjem i hranjenjem. Sekvenciranjem kliničkog egzoma kod njega je identifikovana patogena heterozigotna *frameshit* varijanta c.4205_4206delCT u genu *KAT6B* za koju je segregacionom analizom utvrđeno da je kod dječaka novonastala. Rezultati genetičkih analiza su potvrdili kliničku dijagnozu SBBYSS, pomogli su nam da predvidimo druge moguće zdravstvene i razvojne probleme kod ovog dječaka i damo roditeljima informaciju o niskom povratnom riziku.

Zaključak: Ovaj rad naglašava važnost kliničke i genetičke dijagnoze u slučaju vrlo rijetkog poremećaja i pruža dodatne dokaze o povezanosti gena *KAT6B* i Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson sindroma.

Ključne riječi: Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson sindrom, *KAT6B* gen, sekvenciranje kliničkog egzoma, dijagnoza

Uvod

Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson sindrom (SBBYSS) je vrlo rijedak autozomno dominantno nasljedni poremećaj koji se odlikuje karakterističnim izgledom lica, višestrukim kongenitalnim anomalijama, hipotonijom, problemima hranjenja i globalnim razvojnim zaostajanjem (1). U literaturi se prvi put spominje 1987. godine kada su ga

opisali Say i Barber i nezavisno od njih iste godine i Young i Simpson (2). Naredni opis ovog sindroma dao je 1991. godine Biesecker čije je ime takođe ušlo u njegov dugi naziv. SBBYSS je 2011. godine doveden u vezu sa *KAT6B* genom na hromozomu 10q22.2 (3). Ovaj sindrom dijeli mnoge fenotipske karakteristike sa genitopatelnim sindromom, drugim poremećajem povezanim sa genom *KAT6B* (4). Skoro svi slučajevi SBBYSS su rezultat novonastale mutacije.

Klinička sumnja na SBBYSS se postavlja na osnovu kliničke slike, a potvrđuje se genetičkom analizom. U velike kliničke znake ovog sindroma spadaju: dugi palčevi, lice poput maske, blefarofimoza ili ptoza, anomalije lakrimalnog kanala, hipoplazija ili agenezija patele. U male znake se ubrajaju: srčane mane, anomalije zuba, gluvoća, hipotireoza, rascjep nepca, kriptorhizam, hipotonija i psihomotorna retardacija. Postojanje dva velika ili jednog velikog i dva mala znaka su dovoljna za postavljanje kliničke sumnje i predstavljaju indikaciju za analizu *KAT6B* gena. Ostali znaci SBBYSS su: problemi hranjenja, miopija, ambliopija, mikrocefalija, agenezija korpus kalozuma, povećana elastičnost zglobova ruku, smanjena elastičnost zglobova nogu, talipes equinovarus, ciste u bubrežima i hidronefroza. Smatra se da jedna od milion osoba boluje od ovog sindroma, a do sada je u literaturi opisano dvadeset slučajeva (5).

U ovom radu želimo da prikazemo slučaj jednogodišnjeg dječaka kod koga smo postavili sumnju na SBBYSS u ranoj dojenačkoj dobi i kasnije je potvrdili genetičkom analizom. Ovo je, prema informacijama kojima raspolažemo, prvi opisani slučaj SBBYSS u našoj zemlji, a možda i šire, i sigurno jedan od najranije prepoznatih.

Prikaz slučaja

Dječak je prvo dijete zdravih nesrodnih roditelja iz prve trudnoće protekle bez komplikacija. Po rođenju je hospitalizovan na Klinici za dječije bolesti u Banjoj Luci zbog multiplih anomalija i dizmorfije kada je učinjena obrada pokazala da dijete ima hipotoniju, lice poput maske, blefarofimozu, pune obraze, tanke usne, mikrognatiju, nisko postavljene ušne školjke, svijetlu kožu i kosu (Slika 1), ageneziju korpus kalozuma, rascjep nepca, atrijski septalni defekt, hipospadiju, kriptorhizam, dugačke palčeve (Slika 2), kamptodaktiliju (Slika 3) i obostrani talipes equinovarus (Slika 4). U novorođenjačkom uzrastu je imao konvulzije i respiratorni distres. Hranjen je pomoću nazogastrične sonde do šestog mjeseca (Slika 1) kada mu je ugrađena perkutana endoskopska gastrostoma. Hipoton je i značajno kasni u razvoju. S obzirom na prisustvo tri velika i četiri mala znaka, kod njega smo postavili kliničku dijagnozu SBBYSS u dobi od dva mjeseca, a u dobi od godinu dana, sekvenciranjem kliničkog egzoma kod njega je identifikovana heterozigotna *frameshit* varijanta NM_012330: c.4205_4206delCT u *KAT6B* genu koja je prethodno klasifikovana kao patogena (6). Segregacionom analizom je dokazano da se ova varijanta gena *KAT6B* nalazi kod dječaka u heterozigotnom stanju i da nije prisutna kod njegovih roditelja, ukazujući da je ona kod njega novonastala. Rizik je, iz navedenog razloga, za naredno dijete roditelja mali, a postoji mogućnost i prenatalne dijagnostike. Već po postavljanju kliničke dijagnoze, kod dječaka su učinjene dodatne

pretrage u cilju otkrivanja drugih mogućih anomalija i započeto je liječenje koje imaju za cilj stimulaciju razvoja i rasta djeteta.

Diskusija

SBBYSS predstavlja vrlo rijedak genetski poremećaj. Prema Orphanetu, do sada je u literaturi objavljeno svega 20 slučajeva ovog sindroma. Ipak, bez obzira na njegovu rijetkost, zahvaljujući karakterističnom fenotipu, moguće ga je prepoznati i kod vrlo malog djeteta. Rano postavljanje dijagnoze daje nam mogućnost da predvidimo druge moguće zdravstvene i razvojne probleme kod bolesnog djeteta, rano započnemo liječenje i time poboljšano prognozu. Bolest se potvrđuje nalazom patogene varijante u *KAT6B* genu kod oboljele osobe, a analizom kod roditelja se otkriva njeno porijeklo i dobija informacija o povratnom riziku važnom za planiranje proširenja porodice. Ovaj rad daje doprinos i u određivanju fenotipa SBBYSS i pruža dodatne dokaze njegove povezanosti sa genom *KAT6B*. Za razliku od drugih opisanih slučajeva SBBYSS, kod ovog dječaka nisu nađene anomalije oka, gluvoća, hipotireoza, anomalije bubrega, agenezija patele i kašnjenje početka denticije.

Zaključak

Ovaj rad naglašava važnost kliničke i genetičke dijagnoze u slučaju vrlo rijetkog poremećaja i pruža dodatne dokaze povezanosti gena *KAT6B* i Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson sindroma.

Prilozi



SLIKA 1. Izgled lica i hranjenje pomoću sonde. Lice poput maske, blefarofimoza, puni obrazi, tanke usne, mikroretrognatija, nisko postavljene ušne školjke, svijetla koža i kosa



SLIKA 2. Dugačak palac



SLIKA 3. Kamptodaktilija petog prsta



SLIKA 4. Obostrani deformitet stopala

Literatura:

1. Campeau P. M, Lu J. T, Dawson B. C, Fokkema I. F, Robertson S. P, et al. The KAT6B-related disorders genitopatellar syndrome and Ohdo/SBBYS syndrome have distinct clinical features reflecting distinct molecular mechanisms. *Hum Mutat.* 2012;33:1520-1525.
2. Young I. D, Simpson K. Unknown syndrome: abnormal facies, congenital heart defects, hypothyroidism, and severe retardation. *J Med Genet.* 1987;24(11):715-6.
3. J. Clayton-Smith, J. O'Sullivan, S. Daly et al. Whole-exomesequencing identifies mutations in histone acetyltransferase gene *KAT6B* in individuals with the Say-Barber-Biesecker variant of Ohdo syndrome. *American Journal of Human Genetics.* 2011;89(5):675-681.
4. Radvanszky J, Hyblova M, Durovcikova D, Hikkelova M, Fiedler E, et al. Complex phenotypes blur conventional borders between Say-Barber-Biesecker-Young-Simpson syndrome and genitopatellar syndrome. *Clin Genet.* 2017;91:339-343.
5. Prevalence of rare diseases: Bibliographic data. Orphanet Report Series, Rare Diseases collection, January 2019, Number 1: Diseases listed in alphabetical order. [(accessed on 12 March 2019)]; Available online: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_diseases.pdf
6. Richards S, Aziz N, Bale S, Bick D, Das S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: a joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the association for molecular pathology. *Genet Med.* 2015;17(5):405-24.