

Informatie over het Coffin-Siris syndroom

Wat is het Coffin-Siris syndroom?

Het Coffin-Siris syndroom (CSS) is in 1970 voor het eerste beschreven door de artsen Coffin en Siris. Personen met dit syndroom hebben een milde tot ernstige ontwikkelingsachterstand en achterblijvende spraakontwikkeling. Daarnaast zijn er vaak enkele opvallende uiterlijke kenmerken, zoals dunne beharing op het hoofd (maar op latere leeftijd soms juist heel dik haar), overbeharing op de rest van het lichaam, een korte pink of kleine teen en kleine nagels. Soms worden ook aangeboren afwijkingen aan de inwendige organen, zoals hart- of nierafwijkingen, of afwijkingen op de hersenscan (meestal van de hersenbalk -corpus callosum) gezien. Bij jongens zijn de teelballen vaak niet ingedaald.

Welke medische adviezen zijn er?

Voor personen met CSS gelden de volgende aandachtspunten:

- 1) Gezichtsvermogen. Een deel van de personen met CSS is ernstig bijziend (soms tot -20 dioptrie). Het gezichtsvermogen van iedereen met CSS moet daarom gecontroleerd worden gedurende de kinderjaren en wanneer er twijfels over het gezichtsvermogen ontstaan.
- 2) Epilepsie. Een deel van de personen met CSS heeft epilepsie. Bij onbegrepen klachten of gedrag is het goed hier rekening mee te houden.
- 3) Scoliose. Een deel van de personen met CSS ontwikkelt een scoliose (soms is hier een operatie voor nodig). Een kinderarts van een kind met CSS moet hiervan op de hoogte zijn om zo de rug tijdens de groei in de gaten te houden.
- 4) Specifiek voor kinderen met een *ARID1A* mutatie is, vanwege mild verhoogde risico op een hepatoblastoom (3-5%), het advies om vanaf geboorte elke 3 maanden een echo van de buik te maken tot leeftijd van 4 jaar.

Daarnaast adviseren wij dat personen met de diagnose CSS een keer een echo van het hart en de nieren krijgen, om eventuele aangeboren afwijkingen op te sporen. Ook is het belangrijk alert te zijn op gehoorproblemen: behalve de controle die elk kind voor het eerste levensjaar krijgt zijn extra controles in de jaren erna zinnig. Ook fysiotherapie, ergotherapie en logopedie zijn zinvol, met name wanneer er een motorische ontwikkelingsachterstand, spraakachterstand of voedingsproblemen zijn.

Wat is de oorzaak?

De genetische oorzaak van CSS is sinds 2012 bekend. Tot nu toe zijn met name mutaties (veranderingen) in stukken coderend erfelijk materiaal (genen) die gerelateerd zijn aan eiwitten van het zogenaamde BAF-complex gevonden als oorzaak. Dit complex bestaat uit vele eiwitten en heeft als belangrijkste functie het toegankelijk maken van DNA in de cel. Tot nu toe zijn veranderingen gevonden in de genen *ARID1A*, *ARID1B*, *ARID2*, *DPF2*, *SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMARCC2*, *SMARCE1* en *SOX11*. De genen *BICRA*, *SMARCD1* en *SOX4* worden ook genoemd bij CSS omdat deze een relatie hebben met het BAF-complex. Echter, patiënten met een mutatie in deze genen zijn vaak minder typisch aangedaan m.b.t. uiterlijke kenmerken en soms ook ontwikkeling dan patiënten met een mutatie in eerder genoemde genen. Het is nog onduidelijk hoe de mutaties in het BAF-complex nu precies tot de verschijnselen van CSS leiden. Wel wordt steeds duidelijker dat afhankelijk van in welk gen de mutatie gevonden wordt, bepaalde kenmerken vaker of minder vaak

voorkomen. Zo worden bij personen met een *SMARCB1*-mutatie vaker scoliose en epilepsie gezien dan bij personen met een mutatie in één van de andere genen.

Personen met een mutatie in hetzelfde gen kunnen onderling erg van elkaar verschillen. De ene persoon kan typisch CSS-achtig beeld laten zien met opvallende uiterlijke kenmerken en korte pinken, terwijl dit bij een ander niet aanwezig hoeft te zijn. Dit is vooral duidelijk onder *ARID1B* patiënten, waarbij patiënten met een ernstige verstandelijk beperking bekend zijn en patiënten met een IQ-score in de normale range. De variatie in (uiterlijke) kenmerken maakt het dat er soms niet van CSS wordt gesproken, maar bijvoorbeeld over 'ARID1B-related disorder' wat letterlijk vertaald aan *ARID1B*-gerelateerde aandoening betekent. Bovenstaand voorbeeld is mogelijk ook van toepassing op de andere CSS genen.

Hoe erft het Coffin-Siris syndroom over?

Alle tot dusver bekende vormen van het CSS erven autosomaal dominant over. Bij deze vorm van overerving kunnen zowel mannen als vrouwen zijn aangedaan. Kinderen van een ouder met CSS of een mutatie in één van de CSS genen hebben ieder een kans van 50% (1 op 2) om de aanleg voor de aandoening te erven. Dit geldt voor zowel zonen als dochters.

De aanleg voor CSS ontstaat meestal nieuw bij een kind ('de novo'), op het moment van de vorming van de eicel of de zaadcel. Er komt dan een verandering in de leescode van het gen. Waardoor dat precies komt weten we niet. Een aanleg die bij het kind nieuw is ontstaan, vinden we niet terug in het bloed van de ouders. De kans op herhaling bij een volgend kind is wel iets hoger dan normaal. Dit komt door de mogelijkheid van kiembaanmozaïcisme. Bij kiembaanmozaïcisme is de aanleg bij één van de ouders aanwezig in een groepje eicellen of zaadcellen. Daarnaast heeft die ouder ook ei- of zaadcellen zonder de aanleg. Als bij een volgende zwangerschap opnieuw een ei- of zaadcel mét de aanleg betrokken is, zal het kind opnieuw CSS hebben. Uit ervaring blijkt dat de kans hierop echter heel klein is.

Bij een eventueel toekomstige zwangerschap is in sommige gevallen prenatale diagnostiek mogelijk (vlokkentest of vruchtwaterpunctie en onderzoek naar de erfelijke aanleg, of uitgebreid echoscopisch onderzoek). De technieken blijven in ontwikkeling. Daarom is het advies om bij een actuele kinderwens of zwangerschap contact op te nemen met de klinisch geneticus.

Wat betekent dit voor familieleden?

Familieleden van personen met CSS zonder kenmerken van dit syndroom hebben geen verhoogde kans om zelf een kind met CSS te hebben. Dit geldt alleen niet voor hun ouders, zoals hierboven uitgelegd. De klinisch geneticus kan aan de hand van het erfelijkheidsonderzoek informatie geven over de kans op herhaling en de betekenis voor familieleden.

Wat zijn de mogelijkheden bij een kinderwens?

Meer informatie over een erfelijke aandoening en kinderwens staat op

<https://www.erfelijkheid.nl/kinderwens/wat-als-je-een-erfelijke-ziekte-kunt-doorgeven>.

Voor informatie over de kans op herhaling en de mogelijkheden bij een kinderwens kan een afspraak worden gemaakt bij een klinisch geneticus.

Waar vind ik meer informatie?

Voor meer informatie kunt u terecht bij de het [expertisecentrum CSS](#) in het LUMC. U kunt verwezen worden door een van de behandelend artsen van uw kind.

Voor contact met ouders/verzorgers van personen met het CSS kunt u het beste terecht bij de zeer actieve Engelstalige groep op Facebook over het CSS. Hier zijn ook veel Nederlandse mensen actief. Er is overigens ook een Nederlandstalige groep.

22 nov 2022.