

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 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 Coffin-Siris syndroom gelden de volgende aandachtspunten:

- 1) Voedingsproblemen. Een belangrijk deel van personen met CSS heeft voedingsproblemen die soms lang aan kunnen houden. Een kinderarts die een kind met CSS behandelt moet hiervan goed op de hoogte zijn.
- 2) 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.
- 3) Epilepsie. Een deel van de personen met CSS heeft epilepsie. Bij onbegrepen klachten of gedrag is het goed hier rekening mee te houden.

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. Dit betekent dat veel van de informatie op het internet van vóór die tijd onvolledig of niet meer van toepassing is. Tot nu toe zijn alleen 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, SMARCA4, SMARCB1 en SMARCE1 en SOX11. 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.

Hoe erft het Coffin-Siris syndroom over?

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

In de oude literatuur en op het internet wordt vaak gesproken van autosomaal recessieve wijze van overerven, waarbij beide ouders drager zijn en de herhalingskans 25% is. Tot op heden heeft het DNA onderzoek bij mensen met CSS dit niet aangetoond. Alle tot nu toe gevonden mutaties zijn nieuw ontstaan bij de aangedane persoon, en worden niet teruggevonden bij (een van) de ouders. Bij een

nieuw ontstane verandering (mutatie) is er in principe geen kans op herhaling. Toch is er een uitzondering mogelijk, als één van de ouders een zogenaamde kiembaanmozaïek heeft. Hieronder wordt dit wat uitgebreider toegelicht.

Meestal ontstaat een nieuwe mutatie in één van de geslachtscellen (eicel of zaadcel) waaruit het kind is gegroeid, of de nieuw gevormde cel (samenkomst eicel en zaadcel). Er is dan geen kans op herhaling bij een volgende zwangerschap. De mutatie kan echter ook ontstaan zijn in een voorlopercel van de ei- of zaadcellen van een van de ouders. Dan kunnen meerdere eicellen of zaadcellen de mutatie bevatten; dit wordt ook wel een (kiembaan)mozaïek genoemd. De term mozaïek geeft dus aan dat alleen in een (klein) deel van de cellen de mutatie zit. Hierdoor kunnen we een kiembaanmozaïek met DNA onderzoek in bloed van de ouders nooit helemaal uitsluiten. De kans hierop is echter klein (meestal <1%). De ouder zelf heeft hierdoor vaak geen verschijnselen, maar kan wel opnieuw een kind krijgen die wel de aandoening heeft.

Wat betekent dit voor familieleden?

Familieleden van personen met Coffin-Siris syndroom zonder kenmerken van dit syndroom hebben geen verhoogde kans om zelf een kind met Coffin-Siris syndroom 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.

Mogelijkheden van onderzoek tijdens of voor een zwangerschap

Er zijn verschillende keuzemogelijkheden voor invulling van (eventuele) kinderwens. Een eerste mogelijkheid is het accepteren van het risico, proberen om zwanger te worden en geen onderzoek te laten doen. Andere mogelijkheden zijn onderzoek naar de erfelijke aandoening bij het ongeboren kind tijdens de zwangerschap (prenatale diagnostiek) of preïmplantatie genetische diagnostiek (PGD). Deze mogelijkheden worden hieronder verder toegelicht. Andere overwegingen zijn eicel- of spermadonatie, adoptie, of afzien van (verdere) kinderen. Zie ook:

<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.

Prenatale diagnostiek:

Prenatale diagnostiek kan uitgevoerd worden door middel van een vlokkentest vanaf de 12^{de} week van de zwangerschap, of een vruchtwaterpunctie vanaf 16 weken zwangerschapsduur. In de afgenomen cellen wordt DNA-onderzoek gedaan. De uitslag is na ongeveer twee weken bekend. De kans op een miskraam is ongeveer 0,2% (2 op 1000) bij de vlokkentest en ongeveer 0,1% bij de vruchtwaterpunctie (1 op 1000). Indien uit het onderzoek blijkt dat het ongeboren kind de aandoening heeft kunt u besluiten om de zwangerschap te beëindigen.

PGD: Preïmplantatie Genetische Diagnostiek (PGD)

Bij PGD vindt DNA-onderzoek plaats in het embryo, vóór de innesteling in de baarmoeder. Met andere woorden, voordat er sprake is van een daadwerkelijke zwangerschap. Hiervoor worden via reageerbuisbevruchting (IVF) meerdere embryo's tot stand gebracht. Alleen embryo's zonder de aanleg komen in aanmerking voor terugplaatsing. Voor meer informatie over PGD verwijzen wij u graag naar www.pgdnederland.nl.

Waar vind ik meer informatie?

Voor meer informatie kunt u terecht bij de het expertisecentrum Coffin-Siris syndroom in het LUMC. U kunt verwezen worden door een van de behandelend artsen van uw kind.

Voor lotgenotencontact kunt u het beste terecht bij de zeer actieve Engelstalige groep op Facebook over het Coffin-Siris syndroom. Hier zijn ook veel ouders van Nederlanders met Coffin-Siris syndroom te vinden.