Coffin Siris syndroom

Samenvatting n.a.v. referaat 04-11-2024

Opleiding arts VG en klinische genetica Erasmus MC

Anne Groen (AIOS VG), Fariza Jesserun (AIOS KG), Iris Smits (AIOS VG) & Margot Vinke (AIOS VG)

1. Introductie

Coffin Siris syndroom (CSS) werd voor het eerst beschreven in 1970 door de artsen Coffin en Siris.[1] Tot op heden zijn er ongeveer 250 patiënten met dit syndroom beschreven[2]. De diagnose werd vroeger gesteld op basis van klinische criteria, waaronder een korte vijfde vinger en hypoplasie van de vijfde vingernagel of teennagel. Het syndroom was vanwege deze kenmerken bekend als het 'fifth digit syndrome'. Pas in 2012 werden de eerste genetische oorzaken van CSS bekend[3]. Tot nu toe zijn met name mutaties gerelateerd aan het zogenaamde BAF-complex gevonden als oorzaak. Het BAF-complex bestaat uit vele eiwitten en heeft als belangrijkste functie het toegankelijk maken van het DNA in de cel voor transcriptiefactoren[4]. Veranderingen in het BAF-complex kunnen leiden tot verschillende ziektebeelden, waar CSS er één van is.

Dankzij de komst van next generation sequencing wordt veelvuldig breed genetisch onderzoek ingezet. Dit leidt ertoe dat er meer kennis is ontstaan over de variabiliteit van het fenotype bij een bepaald genotype.[5] Waar men vroeger de diagnose CSS alleen stelde op basis van klinische criteria, zien we nu dat mutaties die we kennen als oorzaak van CSS ook gevonden worden bij patiënten met een fenotype dat net anders is dan de klassieke beschrijving van CSS.[6] Zo hebben de meeste patiënten die voldoen aan de klassieke beschrijving van CSS een pathogene variant in het *ARID1B*-gen. Andersom wordt van alle patiënten met pathogene variaties in het *ARID1B*-gen slechts een deel door de behandelaar gekenmerkt als CSS patiënt. Onderzoek liet echter zien dat het verschil tussen *ARID1B* patiënten die klinisch wel en niet gediagnosticeerd worden met CSS zeer gering is.[7] Het verschil berustte met name op een verschil in dysmorfe kenmerken, terwijl in andere klinische kenmerken geen significant verschil gevonden werd. Er wordt daarom geadviseerd deze patiënten vergelijkbaar te behandelen.
Voorgaand voorbeeld laat zien dat CSS dankzij de ontwikkelende technieken steeds meer een diagnose is geworden gebaseerd op genotype met daarbij een fenotypisch spectrum in plaats van een diagnose op basis van één klassiek fenotype.

2. Etiologie

De mutaties die CSS veroorzaken zijn gerelateerd aan het zogenaamde BAF-complex. Hiermee behoort CSS tot de groep van de BAFopathieën. BRG1-BRM-associated factor (BAF) is een ATP-afhankelijk chromatine remodeling complex. De mutaties die optreden bij CSS zijn autosomaal dominant en treden meestal de novo op. Ze zijn doorgaans volledig penetrant.[3,8] Er zijn verschillende mutaties die CSS kunnen veroorzaken. Meestal is er sprake van een mutatie in *ARID1B*. Bij mensen met CSS wordt bij ongeveer 37% een mutatie in dit gen gevonden. Overige verklarende mutaties in genen zijn: *SMARCA4* (7%), *SMARCB1* (7%), *ARID1A* (<5%), *SMARCE1* (2%), *SMARCA2* (2%) en *SOX11* (2%). Mutaties in *ARID2*, *DPF2*, *SMARCC2*, *SOX4* zijn zeer zeldzaam. Bij ongeveer 40% van de

patiënten met CSS wordt er geen genetische oorzaak gevonden.[9] De diagnose wordt dan gesteld op basis van klinische kenmerken.

3. Diagnostiek

Voordat de genetische mutaties bekend werden de criteria van Fleck gebruikt als minimale criteria om CSS te kunnen stellen. De hoofdcriteria bestonden uit de aanwezigheid van een ontwikkelingsachterstand, hypertrichose, grove gelaatskenmerken, hypoplastische of afwezige nagel van de vijfde vinger en een hypoplastische vijfde vinger.[10] Ondersteunende criteria zijn voedingsproblemen, frequente infecties, vertraagde tandontwikkeling en cardiale defecten.

De genetische diagnose CSS kan op verschillende manieren gesteld worden. In het Leids Medisch Centrum bestaat er een genpanel voor CSS. Verder kan CSS middels een WES/WGS: MCA/ID genpanel aangetoond worden. Daarnaast kan in het Amsterdam UMC een Episignature verricht worden. Er is een overkoepelend signatuur voor BAFopathie (Coffin Siris syndroom en Nicolaides-Baraitser syndroom), Als de overkoepelende signatuuranalyse positief is, kan een subsignatuuranalyse verricht worden om onderscheid te maken tussen de verschillende genen. Deze subsignaturen zijn minder specifiek. Indien er geen pathogene variant is aangetoond voor CSS, kan een karyogram overwogen worden om structurele chromosomale afwijkingen aan te tonen.

4. Genotype-fenotype correlatie

Over het algemeen kan gesteld worden dat de verschillende genotypen leiden tot een redelijk vergelijkbaar fenotype, waarbij geldt dat significante verschillen lastig aan te tonen zijn door de kleine patiënten aantallen.[12] Een afwijking in het *ARID1B*-gen, de meest voorkomende oorzaak, geeft doorgaans een wat milder fenotype terwijl *SMARCB1* leidt tot een ernstiger fenotype.[9] Bij *SMARCB1* worden onder meer frequent groeiretardatie, hypotonie, epilepsie en een ernstige verstandelijke beperking gezien. Op Genereviews worden de volgende fenotypische kenmerken beschreven bij de genetische oorzaken:[9]

- *ARID2*: Doorgaans geen congenitale afwijkingen.
- *SMARCA4*: Ernstige ontwikkelingsproblemen zijn beschreven maar met name gedragsproblemen zijn karakteristiek. Milde tot matige groeiachterstand na de geboorte wordt beschreven. Vrijwel altijd zijn er voedingsproblemen. Qua uiterlijk is het gelaat minder grof.
- *SMARCE1*: Vaak is er sprake van een ernstige verstandelijke beperking. Vaak is er sprake van kleine lengte en ernstige microcefalie. Verder komen congenitale hartafwijkingen, voedingsproblemen en epilepsie voor.
- *SOX4*: Bij ernstig aangedane patiënten kan sprake zijn van neurologische complicaties zoals hypotonie, spastische tetraplegie en epilepsie.
- *SOX11*: Ontwikkelingsstoornissen staan meer op de voorgrond dan somatische aandoeningen.

De gezondheidsproblemen bij CSS zullen verderop in deze samenvatting uitgebreider beschreven worden, inclusief relevante verschillen bij de diverse genotypen.

5. Differentiaal diagnose

De volgende syndromen staan in de differentiaal diagnose van CSS:[9]

- Nicolaides-Baraitser syndroom. Er is overlap in dysmorfe kenmerken waaronder lange wimpers, hypertrichose, spaarzaam hoofdhaar, vinger/teen afwijkingen
- Borjeson-Forssman-Lehmann syndroom
- Foetaal alcohol spectrum
- Mozaïek trisomie 9
- BOD syndroom (Brachymorphism-onychodysplasia-dysphalangism)
- DOORS syndroom (Deafness, Onychodystrophy, Osteodystrophy, mental Retardation and Seizures)
- Foetaal hydantoïnesyndroom
- Mabry syndroom
- 4q deletie syndroom
- BICRA-verwante aandoeningen
- Cornelia de Lange syndroom
- SMARCD1-related disorder

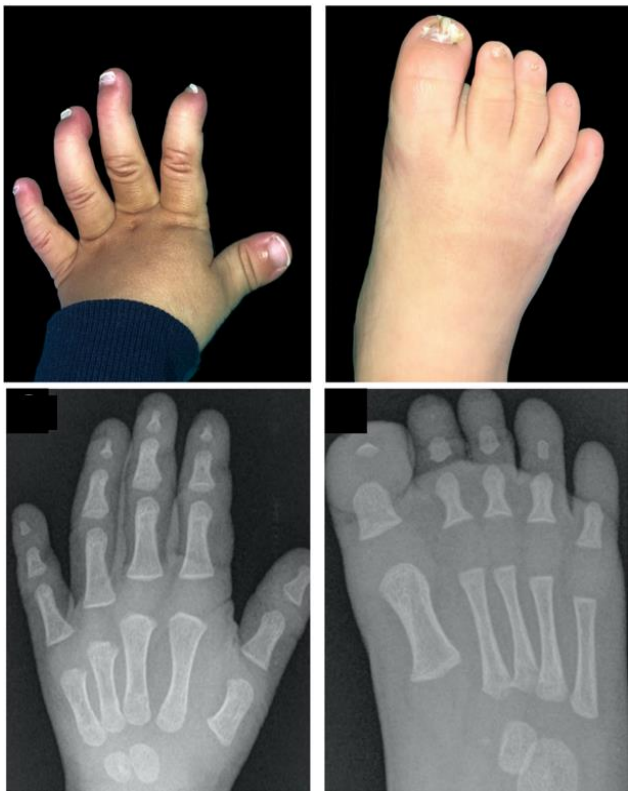
Bovenstaande syndromen staan in de differentiaal diagnose omdat er enige overlap is met de dysmorfe kenmerken die gezien worden bij CSS. De differentiaal diagnose is nog uitgebreider wanneer een ontwikkelingsachterstand meer op de voorgrond staat dan de uiterlijke kenmerken.

6. Klinische kenmerken

Algemene klinische kenmerken

Kenmerken die kunnen wijzen op CSS zijn als volgt:[6,9]

- Hypoplasie of aplasie van de nagel van de vijfde vinger (76% van de patiënten) of van de distale falanx van de vijfde vinger (65%). Andere vingers of tenen kunnen ook aangedaan zijn. Zie afbeelding 1 uit het artikel van Navaro-Bielsa.[11]
- Ontwikkelingsachterstand of verstandelijke beperking (98%)
- Faciale dysmorfe kenmerken waaronder een wijde mond (72%) met volle lippen, een brede neusbrug, dikke wenkbrauwen (92%) en lange wimpers (82%).
- Centrale hypotonie (83%).
- Hirsutisme/hypertrichose: overmatige haargroei op atypische plekken zoals op de armen, rug of het gezicht (93%).
- Weinig hoofdhaar, met name in de kindertijd in de temporale gebieden (63%).



Figuur 1. *Hypoplasie en aplasie van de nagels, hypoplasie van de distale falanx (Bielsa et al[11]).*

De mate van ontwikkelingsachterstand en verstandelijke beperking is variabel binnen het CSS spectrum. Andere symptomen die voor kunnen komen zijn onder meer voedingsproblemen, visusstoornissen, hypermobiliteit, frequente infecties, vertraagde tandontwikkeling en cardiale defecten. Hier zal in het hoofdstuk gezondheidsproblemen dieper op ingegaan worden. Dan zullen ook eventuele verschillen in symptomatologie tussen de verschillende genetische varianten die CSS veroorzaken uitgebreider besproken worden.

Dysmorfe kenmerken

De belangrijkste dysmorfe kenmerken van CSS zijn hypertrichose (93%), weinig hoofdhaar (61%), dikke wenkbrauwen (92%), lange wimpers (82%), dikke neusvleugels (74%), een grote mond (72%), volle onderlip (83%), malformatie van de oren (63%), een korte vijfde vinger (65%) en onderontwikkelde nagels (76%).[6] Weinig hoofdhaar wordt met name bij jonge kinderen gezien, dit verbetert in de loop van de kindertijd. Ook microcefalie wordt in de literatuur beschreven bij CSS.[13] Tabel 1 toont een cohort waarin is gekeken naar het voorkomen van dysmorfe kenmerken bij CSS per genetische variant.[6] Hierbij moet vermeld worden dat de patiënten aantallen klein zijn waardoor hier geen definitieve conclusies aan verbonden kunnen worden. Er werd gezien dat hypertelorisme en een opgewipte neuspunt vaker voorkwamen bij *ARID1B*-patiënten. Bij patiënten met *ARID1A* was er geen sprake van opvallend weinig hoofdhaar. Microcefalie kwam vaker voor bij *SMARCA4* en *SMARCB1*-patiënten, evenals kleine lengte.

Dysmorfe kenmerken	**Geen mutatie**	***ARID1B***	***ARID1A***	***SMARCA4***	***SMARCB1***	***SMARCE1***
Hypertrichose	83 (15/18)	93 (26/28)	75 (3/4)	100 (4/4)	100 (4/4)	100 (1/1)
Dikke wenkbrauwen	67 (12/18)	89 (24/27)	50 (2/4)	25 (1/4)	100 (4/4)	100 (1/1)
Weinig hoofdhaar	72 (13/18)	64 (18/28)	0 (0/4)	25 (1/4)	75 (3/4)	0 (0/1)
Lange wimpers	67 (12/18)	82 (23/28)	100 (2/2)	50 (2/4)	100 (4/4)	-
Vlakke neusbrug	67 (12/18)	59 (16/27)	100 (3/3)	25 (1/4)	100 (2/2)	100 (1/1)
Dikke neusvleugels	72 (13/18)	74 (20/27)	67 (2/3)	50 (2/4)	100 (4/4)	100 (1/1)
Opgewipte neuspunt	61 (11/18)	52 (14/27)	100 (4/4)	50 (2/4)	75 (3/4)	0 (0/1)
Breed filtrum	88 (15/17)	76 (19/25)	66 (2/3)	25 (1/4)	66 (2/3)	100 (1/1)
Volle onderlip	71 (12/17)	92 (22/24)	66 (2/3)	75 (3/4)	50 (2/4)	100 (1/1)
Grote mond	94 (16/17)	78 (21/27)	33 (1/3)	75 (3/4)	75 (3/4)	0 (0/1)
Malformatie van de oren	50 (9/18)	50 (14/28)	100 (3/3)	75 (3/4)	100 (4/4)	100 (1/1)
Afwezige of dysfunctionele traanbuis	13 (1/8)	20 (5/25)	33 (1/3)	33 (1/3)	0 (0/2)	0 (0/1)

Tabel 1. *Dysmorfe kenmerken bij Coffin Siris syndroom. Getallen zijn percentages. Tussen haakjes staat genoteerd: aantal patiënten met dit kenmerk/totaal aantal patiënten (Santen et al[6]).*

Dysmorfe kenmerken van de extremiteiten						
Hypoplastische nagels	80 (12/15)	68 (19/28)	100 (4/4)	100 (4/4)	75 (3/4)	0 (0/1)
Hypoplasie of afwezigheid van de 5e distale falanx	24 (4/17)	23 (5/22)	50 (2/4)	66 (2/3)	66 (2/3)	0 (0/1)
Algehele brachydactylie	53 (9/17)	46 (11/24)	66 (2/3)	50 (2/4)	25 (1/4)	0 (0/1)
Brachydactylie 5e vinger	69 (11/16)	64 (16/25)	66 (2/3)	50 (2/4)	75 (3/4)	100 (1/1)
Prominente distale falanx	20 (3/15)	38 (8/21)	0 (0/2)	0 (0/3)	100 (3/3)	100 (1/1)
Prominente interfalangeale gewrichten	27 (4/15)	35 (7/20)	0 (0/2)	33 (1/3)	50 (2/4)	100 (1/1)

Tabel 1 (vervolg). *Dysmorfe kenmerken bij Coffin Siris syndroom. Getallen zijn percentages. Tussen haakjes staat genoteerd: aantal patiënten met dit kenmerk/totaal aantal patiënten (Santen et al[6]).*

7. Gezondheidsproblemen

Ontwikkeling en gedrag

Nagenoeg alle mensen met CSS hebben een verstandelijke beperking. De mate van de verstandelijke beperking is variabel. Een observationeel onderzoek bij 63 mensen met CSS vond dat 14% een licht verstandelijke beperking had, 46% een matige verstandelijke beperking en 41% een ernstige verstandelijke beperking. Mensen met CSS met een mutatie in het *ARID1B*-gen bleken een minder ernstige verstandelijke beperking te hebben.[6] Kinderen met CSS hebben een grotere kans dat ze de ontwikkelingsmijlpalen vertraagd bereiken. Ongeveer een derde van de kinderen is later met rollen, kruipen en zitten en ongeveer de helft van de kinderen is later met het zeggen van de eerste woordjes en lopen. Hierin zijn milde verschillen tussen individuen met verschillende genotypen. Er is gebleken dat individuen met *SMARC1B* een grotere achterstand in de ontwikkeling hebben dan de andere groepen.[12, 14] Ook op latere leeftijd blijft de spraak een probleem. Een observationeel onderzoek bij 284 mensen met CSS vond dat slechts 26% sprake was van een normale taalontwikkeling en dat bij 12% van de mensen non-verbaal zijn en niet spreken.[15]

Over het gedrag bij mensen met CSS is weinig bekend. Cohortonderzoeken beschrijven een hoge prevalentie van gedragsproblemen van 86 tot 94%.[7,16] De meest frequent genoemde gedragsproblemen zijn hyperactiviteit, concentratieproblemen en angst. De diagnose ADHD en ASS worden ook relatief vaak gesteld.[7,9,16]

Groei

Bij kinderen met CSS is er vaak sprake van een groeiachterstand.[8,17] Het gewicht en de lengte liggen meestal onder het 50e percentiel. Bij 20% liggen deze onder het 5e percentiel. Prenataal worden er meestal geen problemen gesignaleerd. Bij de geboorte zijn het geboortegewicht en de lengte normaal. Na de geboorte ontwikkelt zich een achterstand in zowel gewicht als lengte. Er zijn verschillende hypothesen over de vertraagde groei. Het lijkt aannemelijk dat problemen met voeding

en zuigen een rol spelen in de groeiachterstand.[17] Daarnaast zijn er aanwijzingen dat de pathogene mutaties in het BAF-pathway een rol spelen in de postnatale groei. Zo worden bij mensen met een *ARID1B*-mutatie zonder CSS ook problemen met de groei gezien. Dit impliceert dat ARID1B een kleine lengte zou kunnen veroorzaken. Tot slot zouden afwijkingen in het endocriene systeem een rol kunnen spelen.[17] In het stuk over endocrinologie wordt hier verder op ingegaan. Daarnaast heeft 40% van de mensen met CSS een achterlopende botleeftijd. Deze loopt gemiddeld 2 tot 3 jaar achter op de kalenderleeftijd.[9]

Zintuigen

Er zijn een aantal zintuiglijke problemen die worden beschreven bij CSS. Wat betreft het gehoor wordt gehoorverlies beschreven bij 28-45% van de patiënten met CSS.[9,12] Mogelijk is het gehoorverlies te verklaren door frequente bovenste luchtweginfecties.[6] Kijkend naar de verschillende genetische oorzaken van CSS werd geen significant verschil gevonden in het voorkomen van gehoorverlies tussen de pathogene varianten die CSS veroorzaken.[12] Hierbij moet vermeld worden dat het om kleine patiëntengroepen gaat waardoor significante verschillen moeilijker aan te tonen zijn.

Wat betreft visuele problemen worden ptosis (14%-50%), strabismus (32%-50%) en myopie (20%) beschreven bij CSS.[2,9,12,18] In het artikel van Santen wordt genoemd dat visusproblemen in het algemeen voorkomen bij 62% van de CSS patiënten waarbij ernstige myopie het meest voorkomend was.[6] Ook hierbij werden geen significante verschillen gevonden in prevalentie tussen de verschillende genetische oorzaken voor CSS.[12]

Cardiaal

Bij patiënten met CSS is er relatief vaak sprake van een congenitale hartafwijking. In de literatuur worden percentages tussen de 20-46% beschreven.[9,13,16,19,20] Afwijkingen die worden beschreven variëren van mild tot zeer complex, het betreft onder andere ventriculaire en atriale septumdefecten, tetralogie van Fallot, persisterende ductus arteriosus/foramen ovale, coarctatio aortae, pulmonaire/aorta stenose, dextrocardie en hypoplastisch linkerhartsyndroom.[9,16,21-23] Veel van deze hartafwijkingen kunnen prenataal al worden gezien middels echografie. De prenatale cardiale afwijkingen die gezien worden bij CSS verschillen significant van de gerapporteerde postnatale afwijkingen. Dit verschil kan meest waarschijnlijk worden verklaard door een hoger percentage zwangerschapsafbreking bij de meer ernstige hartafwijkingen en de grotere kans op intra-uteriene vruchtdood en neonatale sterfte.[22]

Respiratoir

De volgende respiratoire problemen zijn beschreven bij CSS: OSAS (10%), tracheamalacie (14%) en laryngomalacie (12%).[12] Ook het artikel van Santen beschrijft dat laryngo- en tracheamalacie in enkele gevallen beschreven zijn bij CSS maar geeft hierbij geen percentages.[6] Om eerdere percentages in perspectief te plaatsen: Onder de Nederlandse bevolking is de prevalentie van OSAS zo'n 4% bij mannen en 2% bij vrouwen. Tracheamalacie is zeldzaam en komt voor bij ongeveer 1 op de 2100 kinderen. Laryngomalacie komt bij ongeveer 1 op de 1500 pasgeborenen voor waarbij een deel van de kinderen er overheen groeit.

Gastro-intestinaal

Er zijn verschillende gastro-intestinale problemen die kunnen voorkomen bij CSS. Zoals eerder beschreven hebben veel kinderen last van voedingsproblemen. Obstipatie komt voor bij ongeveer 40% van de patiënten.[16] Ook reflux komt veel voor. Naast deze veel voorkomende problemen worden er ook meer zeldzame afwijkingen van het maag-darmkanaal beschreven, zoals hernia diafragmatica, pylorusstenose, gastric outlet obstructie, darminvaginaties/-malrotaties en gastro-intestinale malformaties. Ook ulcera zijn beschreven.[13,21,23]

Bij CSS komen ook anorectale malformaties voor. Voorbeelden hiervan zijn anale atresie of een te ver naar voren aangelegde anus. In de literatuur wordt een mogelijke correlatie gezien met het *ARID1A*-genotype.[22,24]

Urogenitaal

Bij CSS komen verschillende renale en urogenitale malformaties voor. Bij 33-50% van de mannelijke patiënten is er sprake van cryptorchidisme.[9,13,116] Andere afwijkingen die gezien worden zijn hypospadie, renale agenesie of hoefijzernier en hydronefrose[13,22,23]. De nierafwijkingen lijken vaker voor te komen bij het *ARID1A-, SMARCE1-, SMARCB1*-genotype en minder bij *ARID1B*.[12] In de literatuur is een enkele case-reports beschreven van een afwijkend aangelegde uterus (uterus bicornis en Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser).[24,25]

Neurologie

Afwijkingen aan het centrale zenuwstelsel zijn een frequent verschijnsel bij mensen met CSS. Ze zijn echter niet specifiek voor het syndroom. De meest beschreven afwijking is dysgenesie of agenesie van het corpus callosum. Andere beschreven afwijkingen zijn: afwijkingen aan de witte stof, ventriculomegalie, hydrocefalus en onderontwikkeling van de kleine hersenen die een variant van het Dandy Walker syndroom veroorzaken.[6,9,14]

Bij mensen met CSS komt epilepsie voor. Prevalentiecijfers van verschillende onderzoek verschillen in hoge mate van 12 tot 37%.[6,12,14,15] Meestal is er sprake van focale epilepsie. Gegeneraliseerde epilepsie wordt minder vaak beschreven in de literatuur. De epilepsie reageert meestal goed op medicatie. Gezien de ernst van de afwijkingen in het centrale zenuwstelsel is dit een onverwacht fenomeen wat niet goed is te verklaren. Epilepsiesyndromen lijken ook vaker voor te komen. In een cohortonderzoek met 36 mensen met CSS wordt gesproken over 1 patiënt met het syndroom van Lennox-Gastaut en 1 patiënt waarbij mogelijk ook sprake is van het syndroom van Lennox-Gastaut.[26]

Endocrinologie

Er zijn aanwijzingen dat endocrinologische problemen vaker voorkomen bij mensen met CSS met een mutatie in *ARID1B*. Bij mensen met CSS een mutatie in een ander gen is hier weinig over bekend. Een onderzoek vond dat 15,8 procent van de mensen met CSS op basis van een *ARID1B*-mutatie hypothyreoïdie ontwikkelde gedurende het leven. Ze vonden dat de schildklierproblemen met name op latere leeftijd voorkwamen.[7] Een ander onderzoek bij volwassenen met CSS vond een kleiner percentage van hypothyreoïdie. Twee van de 35 mensen met CSS was gediagnosticeerd met hypothyreoïdie.[16] Daarnaast lijkt een groeihormoondeficiëntie vaker voor te komen. Een onderzoek bij mensen met CSS op basis van *ARID1B* beschrijft een percentage van 18,2%.[7] Er zijn enkele casussen beschreven waarin behandeling met groeihormoon een positief effect heeft op de

groei.[17,27] Het bewijs is echter nog beperkt. Tot slot zijn er aanwijzingen dat diabetes mellitus, hyperinsulinemie en een vertraagde puberteit.[7,16]

Bewegingsapparaat

De volgende problemen van het bewegingsapparaat zijn beschreven bij CSS:

- Scoliose (17%).[12] Bij CSS patiënten op basis van een pathogene mutatie in ARID1B werd scoliose nog frequenter gevonden, namelijk bij 27% van de patiënten.[6]
- Hypermobiliteit (66-76%).[6,9,18]

In een cohort van volwassen *ARID1B*-patiënten werden opvallend vaak recidiverende patella luxatie (32%) en pes planovalgus (67%) gevonden.[28] Dit cohort betrof patiënten uit het *ARID1B*-spectrum, waaronder patiënten met CSS. Eerder onderzoek toonde aan dat het spectrum van *ARID1B*-patiënten erg vergelijkbaar is met patiënten met CSS, behoudens de dysmorfe kenmerken.[7] Patella luxatie en pes planovalgus zijn daardoor relevante gezondheidsproblemen om in de gaten te houden bij de CSS patiënten op basis van een *ARID1B*-mutatie.

Maligniteiten

Zoals eerder beschreven zijn er verschillende mutaties in het BAF-complex beschreven bij patiënten met CSS. Het BAF-complex speelt een belangrijke rol in tumorsuppressie en mutaties binnen dit complex worden veel gezien bij verschillende maligne aandoeningen zoals maligne rhabdoïde tumoren en schwannomatose.[19] Het is nog onduidelijk waarom een mutatie in deze genen in sommige gevallen CSS kan veroorzaken en in andere gevallen verschillende soorten tumoren. Gedacht wordt dat het type mutatie (missense mutaties/in-frame deleties bij CSS vergeleken met een getrunceerde mutatie bij tumoren) van invloed is.[29,30] In de literatuur is een aantal case-reports beschreven waarbij sprake was van tumorgroei bij een patiënt met CSS. Er worden totaal drie patiënten beschreven met een hepatoblastoom, allen hadden een *ARID1A*-mutatie. Van der Sluijs et al adviseert, op basis van deze case reports, drie maandelijkse echo controles van de lever bij patiënten tot de leeftijd van 4 jaar. Hierbij benoemen zij een geschat risico van 3-5% voor het optreden van een hepatoblastoom bij deze mutatie.[31] Over het exacte risico op deze en andere tumoren is nog weinig bekend. Van Santen et al. stelt wel dat een verhoogd risico op tumoren bij CSS niet kan worden uitgesloten. Hiervoor is meer onderzoek nodig.[32]

Soort tumor
Hepatoblastoom[31,33,34]
Schwannomatose/NF[35,36,37]
Sertoli-Leydig-celtumor en temporale glioneurale tumor[7]
Neuroblastoom[38]
Medulloblastoom[39]
Ovariomcarcinoom[29]
ALL[40]
Anaplastisch astrocytoom[41]

Tabel 2. *Overzicht van gepubliceerde case reports*

Tandheelkunde

Afwijkingen aan het gebit komen frequent voor bij mensen met CSS. Kenmerkend voor mensen met CSS is dat de tandontwikkeling vertraagd is. Dit wordt bij ongeveer 40 procent van de mensen beschreven. Andere veel voorkomende afwijkingen zijn crowding (tanden staan dicht bij elkaar), spacing (tanden staan ver bij elkaar vandaan), een abnormale vorm van de tanden en verminderde kwaliteit van het glazuur.[6,14,16,42]

Huid

Naast het veel voorkomende hirsutisme/hypertrichose zijn er in de literatuur enkele case-reports beschreven over huidproblemen bij patiënten met CSS. Hierbij worden vitiligo en hypopigmentatie, maar ook eczeem en gewone moedervlekken beschreven.[43,44,45]

Immunologie

- Frequente infecties worden met name op de kinderleeftijd beschreven (60%)8. Wat voor soort infecties dit betreft is slecht onderzocht maar het betreft vaak virale bovenste luchtweginfecties.

8. Health watch programma

Het Leids Universitair Medisch Centrum (LUMC) is expertisecentrum betreffende CSS. Er is een multidisciplinaire CSS polikliniek waarbij een klinisch geneticus, kinderarts, revalidatiearts, logopedist en psycholoog betrokken zijn. Er wordt geadviseerd om patiënten met CSS naar het LUMC te verwijzen indien zij daar nog niet bekend zijn. De health watch op de volgende pagina is gebaseerd op de gezondheidsproblemen die in het algemeen het meest voorkomen bij CSS. In het LUMC is expertise aanwezig om te beoordelen of er per pathogene variant aanvullende adviezen zijn. Dit is nog een actueel onderwerp van onderzoek en daardoor kunnen de adviezen per pathogene variant nog veranderen.

Health Watch

Te evalueren	Bij diagnose	0-18 jaar	18+	Frequentie en opmerkingen
Congenitaal				
Aangeboren afwijkingen (hart, nieren en cryptorchisme)	D	P	P	Echo cor en echo nieren, controle op cryptorchisme bij lichamelijk onderzoek.
Ontwikkeling en gedrag				
Motorische ontwikkeling/verlies van vaardigheden	D	X	P	Bij elk bezoek.
Taalontwikkeling/verlies van vaardigheden	D	X	P	Bij elk bezoek.
Cognitieve ontwikkeling	D	X	P	Bij elk bezoek.
Gedragsproblemen en sociale ontwikkeling	D	X	X	Bij elk bezoek. Zo nodig diagnostiek naar ADHD en/of ASS.
Seksuele ontwikkeling	P	P	P	
Gastro-intestinaal				
Voedingsproblemen	D	X	X	Bij elk bezoek.
Obstipatie	D	X	X	Bij elk bezoek.
Endocrien				
Glucose controle	P	P	P	
Groei en gewicht	D	X	X (gewicht)	Bij elk bezoek. Bij achterlopende groei onderzoek door kinderarts.
Schildklier controle (TSH/T4 controle)	D	P	P	
Puberteitsontwikkeling	P	P	-	
Neurologie en zintuigen				
Epilepsie	D	X	X	
Visus	D	X	X	Volgens richtlijn JGZ indien jonger dan 2 jaar. Daarna elke 2 à 3 jaar visuscontrole.
Gehoor	D	X	X	Bij elk bezoek anamnestisch, audiologisch onderzoek volgens NVAVG richtlijn.
Overig				
Scoliose	D	X	P	In ieder geval jaarlijks controle tot einde groei.
Frequente infecties	P	P	P	Zo nodig overleg kinderarts/internist over noodzaak immunologische screening.
Gebit/dentale conditie	D	X	X	Door tandarts tenminste 2x per jaar.

Tabel 3. *Health watch. D = Bij diagnose, X = Herhaaldelijk (zie frequentie in kolom 3), P = Bij problemen, dus op indicatie.*
Geadviseerd wordt zo nodig een specialist te betrekken zoals een orthopeed, revalidatiearts, kinderarts, oogarts of uroloog

9. Referenties

1. Coffin GS, Siris E. Mental retardation with absent fifth fingernail and terminal phalanx. Am J Dis Child. 1970 May;119(5):433-9.
2. Hollander N, Ten Tusscher GW. Coffin-Siris syndrome: Clinical description of two cases. Clin Case Rep. 2022 Dec 15;10(12):e6598.
3. Santen GW, Aten E, Sun Y, Almomani R, Gilissen C, Nielsen M, et al. Mutations in SWI/SNF chromatin remodeling complex gene ARID1B cause Coffin-Siris syndrome. Nat Genet. Mar 18 2012;44(4):379-80.
4. Vereniging Klinische Genetica Nederland. Informatie over het Coffin-Siris syndroom. [Internet]. Beschikbaar via: https://www.vkgn.org/files/11737/Bijlage%20Coffin-Siris%20syndroom_nov22.pdf. [Geraadpleegd op 13 november].
5. Hennekam RC, Biesecker LG. Next-generation sequencing demands next-generation phenotyping. Hum Mutat. 2012 May;33(5):884-6.
6. Santen GW, Aten E, Vulto-van Silfhout AT, Pottinger C, van Bon BWM, van Minderhout IJHM, et al. Coffin-Siris syndrome and the BAF complex: genotype-phenotype study in 63 patients. Hum Mutat. 2013 Nov;34(11):1519-28.
7. van der Sluijs PJ, Jansen S, Vergano SA, Adachi-Fukuda M, Alanay Y, AlKindy A, et al. The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome. Genet Med. 2019 Jun;21(6):1295-1307.
8. Bögershausen N, Wollnik B. Mutational Landscapes and Phenotypic Spectrum of SWI/SNF-Related Intellectual Disability Disorders. Front Mol Neurosci. 2018 Aug 3:11:252.
9. Schrier Vergano S, Santen G, Wieczorek D, Wollnik B, Matsumoto N, Deardorff MA, et al. Coffin-Siris Syndrome. 2013 Apr 4 [Updated 2021 Aug 12]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2024.
10. Fleck BJ, Pandya A, Vanner L, Kerkering K, Bodurtha J. Coffin-Siris Syndrome: Review and Presentation of New Cases From a Questionnaire Study. Am J Med Genet. 2001 Feb 15;99(1):1-7.
11. Navarro-Bielsa A, Ruiz-de-Larramendiz DR, Abenia-Usón P, Gracia-Cazaña T, Gilaberte Y. Nail dysplasia and digital hypoplasia – Coffin-Siris syndrome. An Bras Dermatol. 2024 Sep-Oct;99(5):749-752.
12. Vasko A, Drivas TG, Schrier Vergano SA. Genotype-Phenotype Correlations in 208 Individuals with Coffin-Siris Syndrome. Genes (Basel). 2021 Jun 19;12(6):937.
13. Schrier SA, Bodurtha JN, Burton B, Chudley AE, Chiong MA, D'avanzo MG, et al. The Coffin-Siris syndrome: a proposed diagnostic approach and assessment of 15 overlapping cases. Am J Med Genet A. 2012 Aug;158A(8):1865-76.
14. Mannino EA, Miyawaki H, Santen G, Schrier Vergano SA. First data from a parent-reported registry of 81 individuals with Coffin–Siris syndrome: Natural history and management recommendations. Am J Med Genet A. 2018 Nov;176(11):2250-2258.
15. Vasko A, Schrier Vergano SA. Language Impairments in Individuals With Coffin-Siris Syndrome. Front Neurosci. 2021; 15: 802583.
16. Schmetz A, Lüdecke HJ, Surowy H, Sivalingam S, Bruel AL, Caumes R, et al. Delineation of the adult phenotype of Coffin-Siris syndrome in 35 individuals. Hum Genet. 2024 Jan;143(1):71-84.
17. McCague EA, Lamichhane R, Holt N, Schrier Vergano SA. Growth charts for individuals with Coffin-Siris syndrome. Am J Med Genet A. 2020 Oct;182(10):2253-2262.
18. Santen GW, Clayton-Smith J; ARID1B-CSS consortium. The ARID1B phenotype: what we have learned so far. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2014 Sep;166C(3):276-89.

19. Kosho T, Miyake N, Carey JC. Coffin-Siris syndrome and related disorders involving components of the BAF (mSWI/SNF) complex: historical review and recent advances using next generation sequencing. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2014 Sep;166C(3):241-51.
20. Vergano SS, Deardorff MA. Clinical features, diagnostic criteria, and management of Coffin-Siris syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2014 Sep;166C(3):252-6.
21. Levy P, Baraitser M. Coffin-Siris syndrome. J Med Genet. 1991 May;28(5):338-41.
22. van der Sluijs PJ, Joosten M, Alby C, Attié-Bitach T, Gilmore K, Dubourg C, et al. Discovering a new part of the phenotypic spectrum of Coffin-Siris syndrome in a fetal cohort. Genet Med. 2022 Aug;24(8):1753-1760.
23. Kosho T, Okamoto N; Coffin-Siris Syndrome International Collaborators. Genotype-phenotype correlation of Coffin-Siris syndrome caused by mutations in SMARCB1, SMARCA4, SMARCE1, and ARID1A. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2014 Sep;166C(3):262-75.
24. Alharbi R, Suchet-Dechaud A, Harzallah I, Touraine R, Ramond F. Expanding the clinical spectrum of Coffin-Siris syndrome with anorectal malformations: Case report and review of the literature. Eur J Med Genet. 2024 Jun;69:104948.
25. Goyal D, Yadav DK, Shukla U, Sethi SK. Coffin-Siris syndrome with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: a case report. J Med Case Rep. 2010 Nov 8;4:354.
26. Ciliberto M, Skjei K, Vasko A, Vergano SA. Epilepsy in Coffin-Siris syndrome: A report from the international CSS registry and review of the literature. Am J Med Genet A. 2023 Jan;191(1):22-28.
27. Celen C, Chuang JC, Luo X, Nijem N, Walker AK, Chen F et al. Arid1b haploinsufficient mice reveal neuropsychiatric phenotypes and reversible causes of growth impairment. eLife. 2017; 6: e25730.
28. van der Sluijs PJ, Gösgens M, Dingemans AJM, Steenbeek D, Rybak T, Santen GWE, et al. ARID1B-related disorder in 87 adults: Natural history and self-sustainability. GIM open. 2024; 2: 101873.
29. Errichiello E, Mustafa N, Vetro A, Notarangelo LD, de Jonge H, Rinaldi B, et al. SMARCA4 inactivating mutations cause concomitant Coffin-Siris syndrome, microphthalmia and small-cell carcinoma of the ovary hypercalcaemic type. J Pathol. 2017 Sep;243(1):9-15.
30. Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Mizuno S, Matsumoto N, Makita Y, et al. Coffin-Siris syndrome is a SWI/SNF complex disorder. Clin Genet. 2014 Jun;85(6):548-54.
31. van der Sluijs PJ, Vergano SA, Roeder ER, Jongmans MCJ, Santen GWE. Recommending revised hepatoblastoma surveillance in children with a pathogenic ARID1A variant. Reply to "Cancer in ARID1A-Coffin-Siris syndrome: Review and report of a child with hepatoblastoma" by Cárcamo et al. 2022. Eur J Med Genet. 2023 Feb;66(2):104694.
32. Gijs W.E. Santen, Kriek M, van Attikum H. SWI/SNF complex in disorder: SWItching from malignancies to intellectual disability. Epigenetics. 2012 Nov;7(11):1219-24.
33. Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, Kosho T, Imai Y, Hibi-Ko Y, et al. Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. Nat Genet. 2012 Mar 18;44(4):376-8.
34. Cárcamo B, Masotto B, Baquero-Vaquer A, Ceballos-Saenz D, Zapata-Aldana E. "Cancer in ARID1A-Coffin-Siris syndrome: Review and report of a child with hepatoblastoma". Eur J Med Genet. 2022 Nov;65(11):104600.
35. Gossai N, Biegel JA, Messiaen L, Berry SA, Moertel CL. Report of a patient with a constitutional missense mutation in SMARCB1, Coffin-Siris phenotype, and schwannomatosis. Am J Med Genet A. 2015 Dec;167A(12):3186-91.

36. Wong D, Beneke JS, Janus SC, Levine SC. Coffin-Siris Syndrome and Neurofibromatosis Type 2: A Clinicopathologic Enigma. Laryngoscope. 2009 Mar.
37. Gallagher JE, Saeed-Vafa D, Bui MM, Makanji R. Coffin-Siris Syndrome and SMARCB1 Mutation Presenting With Schwannomatosis: A Case Report and Literature Review. Cureus. 2024 Aug 20;16(8):e67333.
38. Pollono D, Drut R, Cecotti N, Pollono A. Neuroblastoma in a patient with Coffin-Siris syndrome. Fetal Pediatr Pathol. 2009;28(4):185-91.
39. Rogers L, Pattisapu J, Smith RR, Parker P. Medulloblastoma in association with the Coffin-Siris syndrome. Childs Nerv Syst. 1988 Feb;4(1):41-4.
40. Diets IJ, High Yield of Pathogenic Germline Mutations Causative or Likely Causative of the Cancer Phenotype in Selected Children with Cancer. Clin Cancer Res. 2018 Apr 1;24(7):1594-1603.
41. Lin B, Kesserwan C, Quinn E, Einhaus S, Wright K, Azzato E, et al. Anaplastic Astrocytoma in a Child With Coffin-Siris Syndrome and a Germline SMARCE1 Mutation: A Case Report. J Pediatr Hematol Oncol. 2020 Apr;42(3):e177-e180.
42. Houb-dine A, Hammouti J, Zaoui F, Benkaddour F. Oral and dental abnormalities in Coffin Siris syndrome: A new case report. Tunis Med. 2023 Apr 5;101(4):456-459.
43. Tchanque-Fossuo CN, Dahle SE, Kiuru M, Isseroff RR. Vitiligo and melanocytic nevi: New findings in Coffin-Siris syndrome associated with ARID1 germline mutation. JAAD Case Rep. 2018 Dec 5;5(1):50-53.
44. Hida T, Ishikawa A, Mizukami M, Uhara H. Koebner phenomenon of vitiligo associated with Coffin-Siris syndrome. Eur J Dermatol. 2020 Jun 1;30(3):310-311.
45. Zapata-Aldana E, Ceballos-Sáenz D,Vásquez-Ríos JR, Vera-Alvarez L, Carrillo-Soler J. Pigmentation abnormalities in Coffin-Siris syndrome. Clinical Genetics. 2023;104(3):393-394.