

Coffinov-Sirisovej syndróm

MUDr. Gabriela Hřčková

Ambulancia lekárskej genetiky, Detská klinika LF UK a NÚDCH, Bratislava

Pediatr. prax, 2020;21(5):213-214

Klinická charakteristika

Coffinov-Sirisovej syndróm (CSS) je geneticky a klinicky heterogénny syndróm globálneho vývojového zaostávania charakterizovaný prítomnosťou troch hlavných a variabilného množstva minoritných fenotypových znakov, ktoré sa vyvíjajú v čase (1).

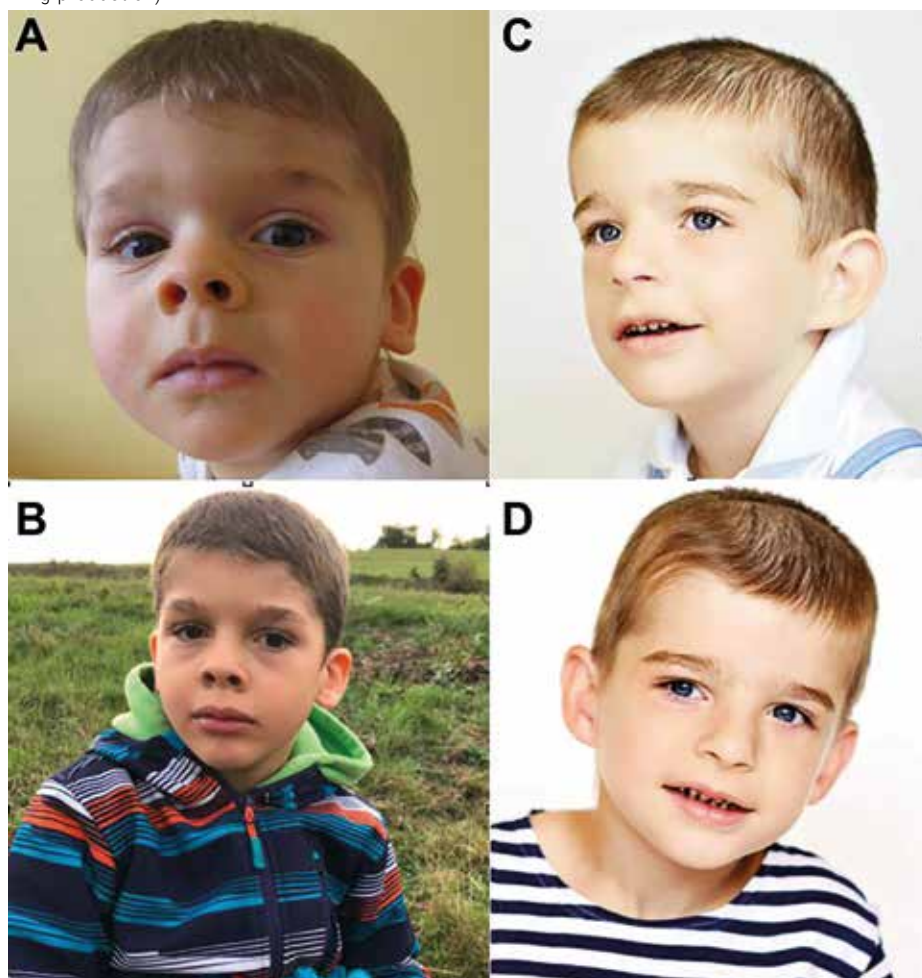
Medzi **hlavné klinické prejavy** patrí okrem oneskoreného motorického vývoja s intelektovým deficitom a narušeným vývojom reči aj hypoplázia/aplázia nechta/terminálneho falangu 5. prsta rúk a nôh (badateľný najmä po narodení, neskôr je to menej výrazný znak) a tvárová dysmorfia s hrubými črtami tváre (zvýrazňuje sa s vekom). Kraniofaciálne črty zahŕňajú hrubé obočie, husté dlhé riasy, široký koreň aj špičku nosa, dlhé a široké filtrum, široké ústa, hrubé pery, drobné zuby s medzierkami a hrubé riedke vlasy. Ušnice môžu byť nižšie posadené a môžu mať abnormálny tvar (obrázok 1) (1, 2).

K **minoritným znakom s veľmi častým výskytom** patrí neprospevanie s poruchou kŕmenia v prvých mesiacoch až rokoch života, nízky vzrast, skolióza, mikrocefália, oftalmologické abnormality (napr. strabizmus, ptóza), hypakúza, vrodené vývojové chyby srdca a hypertrichóza tela a tváre. U pacientov s CSS sa pozorovali aj ďalšie **minoritné znaky s rôznou frekvenciou výskytu** ako abnormality nervového systému (napr. vývojové odchýlky corpus callosum, hypotonus, epilepsia, autistické črty), vrodené chyby urogenitálneho traktu a časté infekcie (1, 3, 4).

Epidemiológia

Odhadovaná **prevalencia** syndrómu je menej ako **1 prípad na 1 000 000 obyvateľov**, avšak nové prístupy v molekulovej genetike umožnili diagnostikovať ochorenie v mnohých doteraz neobjasnených prípadoch, a preto sa syndróm považuje za poddiagnostikovaný (1).

Obrázok 1. Kraniofaciálne črty pri CSS (fotografie sú publikované so súhlasom zákonných zástupcov pacientov; fotografie C a D sú zároveň uvedené so súhlasom autora fotografií Andrea Suchal-Duckling production)



Na obrázkoch A a B je Jakub vo veku 1 a 6,5 roka. Na fotke C a D je René vo veku 7,5 roka. Na fotografiách (A – D) detí rozoznávame tieto znaky: hrubé obočie, širší koreň nosa, výrazné nostrily, dlhé a široké filtrum, široké ústa, hrubé pery, drobné zuby s medzierkami, riedke vlasy, nižšie položené ušnice.

V Ambulancii lekárskej genetiky Detskej kliniky LF UK a NÚDCH evidujeme 4 pacientov s geneticky potvrdeným CSS. Vzhľadom na odhadovanú prevalenciu a veľkosť slovenskej populácie by mohlo ísť o celkový počet CSS na Slovensku, avšak predpokladáme, že za ostatné obdobie mohli byť aj na iných pracoviskách klinickej genetiky na Slovensku geneticky potvrdené ďalšie prípady syndrómu, vzhľadom na zvýšenú dostupnosť sekvenovania génových panelov, exómu alebo klinického exómu metódou sekvenovania novej generácie.

Etiológia

Doteraz je známych 9 génov, ktorých patogénne mutácie boli opísané s fenotypom CSS: **ARID1B** (6q25.3), **SMARCA4** (19p13.3), **SMARCC2** (12q13.2), **ARID1A** (1p36.11), **SMARCE1** (17q21.2), **SOX11** (2p25.2), **DPF2** (11q13.1), **SMARCB1** (22q11.23) a **ARID2** (12q12). Zároveň mutácie v 2 génoch, **PHF6** (Xq26.2) a **SMARCA2** (9p24.3) pre Börjesonov-Forssmanov-Lehmanovej (BFLS), resp. Nicolaidesevej-Baraitserov syndróm (NBS), sa zistili u pacientov s iniciálne diagnostikovaným CSS (2, 5, 6). Významná fenotypová

podobnosť pri mutáciách vo všetkých 11 génoch spočíva v ich umiestnení a funkcii. Proteíny kódované týmito génmi sú súčasťou podjednotiek multiproteínového chromatin remodelujúceho a od ATP závislého BAF komplexu. Súbory BAF komplexov sa reguláciou génovej exprese uplatňujú na včasnem embryonálnom vývoji, ovplyvňujú funkciu a diferenciáciu kmeňových buniek a účinkujú aj pri regulácii vlákien RNA prepísaných na základe DNA kódu v zreých bunkách (7).

Najčastejšie sa pri CSS zisťujú mutácie génu ARID1B, výskyt CSS na podklade mutácií v ostatných opísaných génoch je zriedkavejší. Ochorenie má autozómovo-dominantnú dedičnosť (okrem génu PHF6 pre BFLS, X-viazaná dominantná dedičnosť), a teda na vznik syndrómu je potrebná zmena (mutácia) na 1 kópii génu (t. j. heterozygotná mutácia alebo chýbanie časti/celej kópie 1 génu). Vo väčšine prípadov vzniká ochorenie *de novo*, t. j. iba u daného jedinca, kým rodičia pacienta sú spravidla bez mutácie a príznakov (2, 4).

Diagnostika

CSS možno u probanda klinicky stanoviť na základe prítomnosti dvoch hlavných znakov – typickej tvárovej dysmorfie a celkového zaostávania vo vývoji spolu s hypotóniou, hirzutizmom na tele a tvári a hypotrichózou vlasatej časti hlavy. Zmenený terminálny článok 5. prsta rúk a nôh nie je diagnostické kritérium, avšak môže poukázať práve na CSS. Prítomnosť iných minoritných znakov zvyšuje pravdepodobnosť syndrómu. CSS geneticky potvrdí nález heterozygotného patogénneho variantu v jednom zo zná-

mych génov. Pri genetickej diagnostike možno využiť v prvom kroku mutačnú analýzu najčastejšie mutovaného génu ARID1B a pri negativite analyzovať panel génov spojených s CSS fenotypom. Komplexnejším riešením je využitie exómovej analýzy prípadne genómového sekvenovania, keďže približne v 40 % prípadov sa mutácia v známych génoch asociovaných s CSS nezistí (8).

Zdravotná starostlivosť

Pacient s CSS vyžaduje intenzívny dohľad pediatra, ktorý má jedenkrát ročne zhodnotiť stav výživy, rastu a dosahovanie psychomotorických mílnikov. Neurologické symptómy a odchýlky má u pacienta opísať a sledovať neurológ. Neurovývojový deficit je nutné podporiť adekvátnou intenzívnou fyzioterapiou a logopedickou starostlivosťou. Častá porucha kŕmenia a neprospievanie v dojčenskom veku vyžaduje gastroenterologickú intervenciu, pri závažnej malnutrii je vhodná gastrotómia. Pravidelné vyšetrenie zraku a sluchu v ročných intervaloch je súčasťou komplexnej starostlivosti. Na určenie závažnosti postihnutia sa odporúča doplniť kardiologické vyšetrenia a USG uropoetického traktu s cieľom vylúčiť vrodenú vývojovú chybu.

Podpora

Na podporu pacientov s CSS a ich rodín, na získanie recentných informácií o ochorení, ako aj pre možnosť nadviazať kontakt s inými rodinami bola v USA zriadená nadácia pre Coffin-Sirisov syndróm www.coffinsiris.org. Medzinárodný register pacientov s CSS založila Dr. Samantha Vergano.

Na Slovensku sa môžu rodiny obrátiť o pomoc na občianske združenie Aliancia zriedkavých chorôb (<http://sazch.sk/>).

Vyhlásenie o bezkonfliktnosti:
Autor nemá potenciálny konflikt záujmov v súvislosti s informáciami uvedenými v texte.

Literatúra

1. Matsumoto N, Okamoto N. Coffin-Siris syndrome. Orphanet encyclopedia. [online] August, 2019. Available from : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=GB&Expert=1465. Accessed August 17, 2020.
2. Schrier Vergano S, Santen G, Wieczorek D, et al. Coffin-Siris Syndrome. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., eds. GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; April 4, 2013 (aktualizované: 8. február 2018).
3. Filatova A, Rey LK, Lechler MB, et al. Mutations in SMARCB1 and in other Coffin-Siris syndrome genes lead to various brain midline defects. Nat Commun. 2019;10(1):2966. Published 2019 Jul 4. doi:10.1038/s41467-019-10849-y.
4. Halgren C, Kjaergaard S, Bak M, et al. Corpus callosum abnormalities, intellectual disability, speech impairment, and autism in patients with haploinsufficiency of ARID1B. Clin Genet. 2012;82(3):248-255. doi:10.1111/j.1399-0004.2011.01755.x.
5. Sekiguchi F, Tsurusaki Y, Okamoto N, et al. Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients. J Hum Genet. 2019;64(12):1173-1186. doi:10.1038/s10038-019-0667-4.
6. Vasileiou G, Vergarajauregui S, Ende S, et al. Mutations in the BAF-Complex Subunit DPF2 Are Associated with Coffin-Siris Syndrome. Am J Hum Genet. 2018;102(3):468-479. doi:10.1016/j.ajhg.2018.01.014.
7. Alfert A, Moreno N, Kerl K. The BAF complex in development and disease. Epigenetics Chromatin. 2019;12(1):19. Published 2019 Mar 21. doi:10.1186/s13072-019-0264-y.
8. Tsurusaki Y, Okamoto N, Ohashi H, et al. Coffin-Siris syndrome is a SWI/SNF complex disorder. Clin Genet. 2014;85(6):548-554. doi:10.1111/cge.12225.

MUDr. Gabriela Hrkčková

Ambulancia lekárskej genetiky
Detská klinika LF UK a NÚDCH
Limbová 1, 833 40 Bratislava
hrckova.g@gmail.com

