

# Tre pasienter med samme genetiske syndrom

MNH Drammen 26.10.17  
Ellen Katrine Rud



## Pas 1: Kvinne født-91

**Aktuelt:** Henvist for karlegging av funksjonsnivå og bistandsbehov. Vanskelig å komme i posisjon.

### Diagnoser ved henvisning:

Q99.9 Currarino syndrom

F71.0 Moderat psykisk utviklingshemming (17 år)

### Tidligere sykdommer:

- Født til termin, lav fødselsvekt 2200 g, Apgar 1.
- Analtresi (operert, har stomi), retrovaginal fistel (operert), sacrococcygal deformitet, presacralt teratom.
- Tidlig bemerket forsinket utvikling med koordinasjonsvansker, motoriske vansker og konsentrasjonsvansker.

- 4 mnd påvist nedsatt hørsel, høreapparat.
- Nedsatt visus og strabisme.
- Uttalt valgusstilling føtter.
- Hypothyreose

### **Dysmorfologi:**

Bred, lav panne, stor hodeomkrets, anteverterte nesebor, lang filtrum, strabisme, små negler og manglende negler 5. finger bilat. Høyde 162. Overvektig.

## Utredning :

- Påvist forhøyet prolaktin, utredes ved endokrinolog
- Cerebral MR og MR hypofyse normal
- Genetisk utredning: aCGH, MLPA av MNX1 (Currarino syndrom): Ua.
- Henvist genetisk veiledning med eksomsekvensering: Mosaikk ARID1A genfeil påvist
- Ecco cor ua.

## Pas 2: Mann født i -70.

**Aktuelt:** Henvist for veiledning i forhold til økende tvangshandlinger. Vekttap, smerter rektalt?, grising med avføring.

### Diagnoser vhab 1999:

F71 Moderat psykisk utviklingshemming

F84.1 Atypisk autisme

F42 Tvangslidelse

### Tidligere sykdommer:

- Normalt svangerskap. Fikk oksygen etter fødsel. Fødselsvekt?
- Tidlig mistenkt forsinket utvikling: Gikk 2 år, første ord ved 2 år, klossete og nedsatt finmotorikk.
- Epilepsibehandlet fra 5-9 år.

- 16 år operert retentio testis bilat.
- Henvist avd. vhab 1999: Ritualistisk tvang, seksuelt preget adferd. Tourette?
- Nedsatt visus.
- Angivelig normal hørsel.

### **Dysmorfologi:**

Høyde 176. Store utstående ører, store lepper. Korte negler, spesielt 5. finger bilat.

### **Utredning:**

- Somatisk utredning med tanke på smerter utført.
- 2016 akutt innlagt: utført normal CT thorax, abdomen, caput. Normale blodprøver. 2017 påvist cøliaki.
- Metabolsk screening: Ua.

- Genetisk utredning:

FMR1/Fragilt X og aCGH: Ua.

Genpanel epileptisk encefalopati og psykisk utviklingshemming: Heterozygot sykdomsvariant i ARID1B .

Behandling ved vernepleier og psykiater i avd. pga invalidiserende tvang.

Innlagt PUA.

## Pas 3: Kvinne født i -73.

### Aktuelt:

Henvist 2013 for diagnoseavklaring, problemer med helseoppfølging og målrettet arbeid. Tvang med stort forbruk av Lano, kaster personlige eiendeler, Fretex, farter på egenhånd.

### Diagnoser:

Ingen. I barneår klinisk mistanke om Coffin-Siris syndrom. Tidligere forsøkt evneutredet uten konklusjon.

### Dysmorfologi:

Lav panne, frontal bossing. Hårvekst i ansiktet og ekstremiteter. Tørr hud. Hyperteleorisme. Store lepper. Korte negler, spesilet 5. finger bilat.



## Tidligere sykdommer:

- Normalt tvillingsvangerskap, født 3 uker før termin, vekt 2820 gram.
- Sugeproblemer, mange infeksjoner første mnd.
- Tidlig sett senere utvikling enn frisk tvillingsøster.
- -76 undersøkt av barnelege, konkludert med mentalt retardert, dysmorft utseende.
- 13 år innlagt med familien Statens senter for barne-og ungdomspsykiatri.
- Mistenkt dårlig syn, vil ikke la seg us.
- Usikkert vedr. hørsel, mye ørevoks.

## Utredning avd vhab:

- Cerebral CT 2013: Fortykkelse kalvarie, manglende lukning sutura frontalis, normalt cerebralt.
- Kognitiv utredning 2015: F71 moderat PU, mistenkt autisme.
- Munnslimhinne til genetisk utredning: a CGH ua.
- F71.0 Moderat PU

## Innlagt PUA høst- 15, tvungen observasjon:

Ønsket bistand i diagnostisk vurdering og behandling, på bakgrunn av funksjonsfall og tvangslidelse, usikkerhet vedr. depressiv lidelse, psykose, sosial angst, selektiv mutisme.

## Diagnoser PUA (4 mnd):

F71.0 Moderat PU

F84.1 Atypisk autisme

F42.1 Tvangslidelse med hovedsakelig tvangshandlinger

F33.00 Tilbakevendende depressiv lidelse med aktuell mild episode uten somatisk syndrom

Medikamentell behandling: Zoloft

## Utredning i narkose etter utskrivning PUA:

- Genpanel epileptisk encefalopati og psykisk utviklingshemming: Heterozygot sykdomsvariant i ARID1B.
- Cerebral MR 2017 Ua.
- Henvist ecco cor.

## Coffin-Siris syndrom

- Første beskrivelse av syndromet publisert i 1970 av Coffin og Siris.
- Andre navn: dwarfism-onychodysplasia, fifth digit syndrome, mental retardation with hypoplastic fifth fingernails and toenails, short stature-onychodysplasia
- April 2017 < 200 rapporterte i medisinsk litteratur.
- Inger Lise Mero, Avd. for medisinsk genetikk OUS: Antatt en av de vanligste monogene årsakene til psykisk utviklingshemming.

# Genetisk årsak som kan forklare symptomer og tegn ved Coffin-Siris syndrom

Mutasjoner i 6 gener: ARID1A, ARID1B, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1 og SOX11 som gir et likt klinisk bilde.

ARID1A, ARID1B, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1 og SOX11- genene koder for en subunit for mange forskjellige SWI/SNF proteinkomplekser = kromatin ombyggings-kompleks.

Autosomal dominant, men oftest nyoppståtte mutasjoner (de novo).

Komplett penetrans.

Kvinner = menn

# Dysmorfologi

- Grove ansiktstrekk
- Mikrokefali
- Hyperteleorisme
- Stor vid munn, neddragne munnviker, tykke lepper
- Bredt filtrum
- Flat nesebro, bred/rund nesetipp
- Avvikende ører i form og posisjon
- Tykke/buskete og lange øyebryn (hypertrichose)
- Lange øyevipper
- Tynt hår med spesielt sparsom på issen (scalp hypotrichose)
- Anteverterte nesebor

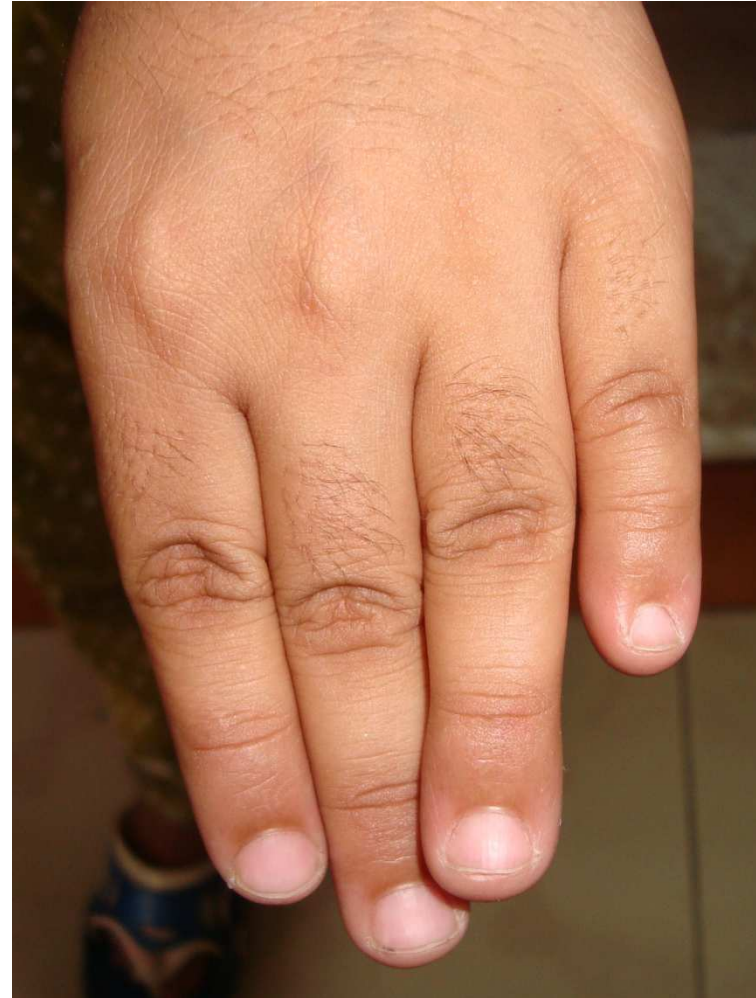


## Nevrologiske/nevropsykologiske funn

- Psykisk utviklingshemming, oftest moderat (lett til alvorlig, et fåtall normal psykisk utvikling)
- Forsinket språkutvikling, den ekspressive språkutvikling mer uttalt enn språkforståelsen
- Forsinket fin- og grovmotorikk
- Forsinket utvikling, gj.snitt: Sitter ved 12 mnd alder, går ved 30 mnd alder, første ord ved 24 mnd alder.
- Adferdsproblemer med hyperaktivitet (ca 10%), aggressivitet (ca 10%), autistiske trekk. Egen erfaring: Tvang.
- Epileptiske anfall
- Hørselstap
- Oftalmologiske abnormaliteter (ptose, katarakt, nystagmus , strabisme mm.)

## Ektodermale funn

- Manglende eller hypoplastiske negler 5. finger og/eller 5.tå
- Økt hårvekst på kroppen (hirsutisme/hypertrichose)
- Sparsommelig hodehår
- Tykke øyebryn og lange øyevipper (hypertrikose)
- Unormalt og forsinket tannfrembrudd, men melketenner utvikles oftest normalt





## Skjelettfunn

- Manglende eller hypoplastisk ytre falang 5. finger og/eller 5. tå.
- Forsinket skjelettalder og kortvoksthet
- Slarkete ledd
- Scoliose og kyfose
- Andre skjelett-abnormaliteter

## Øvrige funn

- Suge-/ernæringsproblemer, hyppige infeksjoner og hypotoni i nyfødtp perioden
- Misdannelser (nyrer, genitourinalt, GI-tractus, cerebrale, hjerte, choanalatresi)
- Økt kreftrisiko

## Genetiske undersøkelser:

- Singel-gen testing
- Genpanel
- TRIO ved mistanke om nyopstått
- Eksomsekvensering

# Genotype- fenotype

## ARID1B: (Pasient 2 og 3)

- Vanligst. En «vanlig» årsak til psykisk utviklingshemming?
- Oftest beskrevet som den mildeste formen
- Alle dysmorft utseende, typisk hyperteleorisme og anteverterte nesebor
- Oftest normal lengdevekst.
- 2/3 moderate sugе-/ernæringsproblemer
- 1/3 epilepsi
- 1/3 corpus callosum hypoplasi
- Beskrevet en pasient med papillær thyroideacancer.
- Distal digital hypoplasi kun 5. finger

## ARID1A: (Pasient 1 mosaikk)

- Stor variasjoner i symptomer/tegn
- Fra lett til alvorlig psykisk utviklingshemming
- Noen alvorlig/dødelig nyfødtp periode med epileptiske anfall, aspirasjon, lungebetennelser
- 1/8 disponert for hepatoblastomer

## **SMARCB1:**

Ofte alvorlig fenotype

Alle vekstretardasjon

Milde- til moderate suge-ernæringsproblemer i nyfødtp perioden

Strukturelle forandringer i CNS vanlig

Hypotoni og epilepsi vanlig

Alvorlig psykisk utviklingshemming og non-verbale

Hypoplasi 5. finger og tær

Hypoplasi finger- og tånegler

Scoliose

Misdannelser hjerte og genitourinalt, samt brokk vanlig

Økt risiko schwannomatose

## **SMARCA4:**

Mindre uttalte dysmorfe trekk

Milde suge-ernæringsproblemer i nyfødtp perioden

Adferdsvansker vanlig

Noen med alvorlig psykisk utviklingshemming

Hypoplasi 5. finger og tær

Hypoplasi finger- og tånegler

## **SOX11:**

Lett til alvorlig psykisk utviklingshemming

5. Finger hypoplasi negler og falanger

CNS-abnormaliteter /utviklingsforstyrrelser vanlig

Sjeldnere organspesifikke misdannelser

## **SMARCE1:**

Alvorlig psykisk utviklingshemming

Typisk dysmorft utseende

Suge- og ernæringsvansker

Epilepsi

Hypoplasi eller manglende 5. finger- og tånegler, samt hypoplasi andre negler

Alvorlig mikrocefali

Kortvokste

Store hjertemisdannelser



## Etter at diagnosen er stilt

### *Utredning ved påvist Coffin-Siris syndrom:*

- Cerebral MR: Misdannelser?
- Røntgen: Underutviklet ytterfalang 5. finger?
- Ecco cor: Hjertefeil?
- Kognitiv utredning
- Syns- og hørselsundersøkelse

### *Oppfølging som barn:*

Ernæring, eliminasjon, syn, hørsel, ortopedi/fysio, språktrening  
Evt. kirurgisk oppfølging (misdannelser i spesifikke organer)

### *Forventet levetid:*

Ingen dokumentasjon

## Differensialdiagnoser

- Mosaikk trisomi 9: PU, misdannelser., dysmorft utsende ++
- Cornelia de Lange: PU, dysmorft utseende med lange øyevipper, kraftige øyebryn ++
- Coffin-Lowry: PU, skjelettanomalier, dysmorft utseende ++
- DOOR syndrome (Deafness, Onychodystrophy, Osteodystrophy, mental retardation)
- Nicolaides-Baraitster syndrome: Mutasjon i SMARCA2-genet, svært sjeldent. Alvorlig PU, lite hårvekst, underutviklede negler, dysmorft utseende. Mutasjoner i SWI/SNF-komplekset som CSS.
- BOD (Brachymorphism-onychodysplasia-dysphalangism): Kort 5. finger, kortvokst, underutviklede negler, bred nese, bred munn, normal til lett PU.
- **Føtalt fenytoin syndrom:** Misdannelser ansikt/skalle, korte fingre, kortvokst, underutviklede negler, normal til lett PU.

# Coffin-Siris syndrom, typiske funn:

- Psykisk utviklingshemming
- Manglende/underutviklet ytterfalang (ytre ledd lillefinger og/eller lilletå), med små/manglende negler
- Karakteristisk utseende
- Organ- og hjernemisdannelser
- Kortvoksthet
- Mikrokefali