



SÍNDROME COFFIN-SIRIS

El síndrome Coffin-Siris es una enfermedad de origen genético que presenta una expresividad variable, y se caracteriza por retraso del desarrollo, discapacidad intelectual, ciertos rasgos faciales distintivos y en algunas ocasiones de anomalías de la falange distal o de la uña del quinto dedo, tanto de mano como de pies.

La mayoría de las personas afectadas tienen discapacidad intelectual que puede variar entre leve y moderada, y un retraso en la adquisición de los hitos motores y del lenguaje, que en algunos casos presentan ausencia de lenguaje expresivo. Algunos niños afectados tienen infecciones respiratorias recurrentes, dificultad para alimentarse y retraso en el crecimiento.

La enfermedad está causada por la presencia de variantes patogénicas en uno o varios genes, incluido, el más frecuente entre ellos, el gen ARID1B, responsable de producir una proteína que participa en la regulación de la fabricación de otras proteínas importantes para la regulación de la cromatina. La enfermedad tiene un patrón de herencia autosómico dominante, por lo que la alteración de una única copia del gen ARID1B es suficiente para desarrollar la enfermedad. La mayoría de los casos son *de novo*, es decir, que la enfermedad ha aparecido por primera vez en ellos, aunque también existen casos en los que la enfermedad ha sido heredada por un progenitor afectado con una expresividad leve.

De mayor a menos proporción de casos registrados, los genes afectados son:

- | | | |
|-----------------|-------------------|-----------|
| 1. ARID1B (37%) | 5. PHF6 (5%) | 9. ARID2# |
| 2. SMARCA4 (7%) | 6. SMARCA2 (2%) * | 10. DPF2 |
| 3. SMARCB1 (7%) | 7. SMARCE1 (2%) | |
| 4. ARIAD1A (5%) | 8. SOX11 (2%) | |

Estos son los genes que codifican subunidades del complejo BAF (también llamado SWI-SNF) que está implicado en la regulación de la expresión de los genes durante el desarrollo biológico de los tejidos y del organismo. De esta forma, el síndrome Coffin-Siris forma parte del grupo de enfermedades llamado BAFopatías.

* El gen SMARCA2 se asocia, sobre todo, al síndrome Nicolaides-Baraitser

El gen ARID2 es la causa del síndrome Coffin-Siris con discapacidad intelectual leve y algunas características físicas menos distintivas.

DIAGNÓSTICO

No existen criterios diagnósticos formales y universales del síndrome Coffin-Siris.

Hallazgos sugestivos

- Retraso del desarrollo cognitivo en grado variable
- Hipotonía (tono muscular disminuido)
- Características faciales: boca amplia y labios gruesos y evertidos (hacia fuera), puente nasal amplio y punta de la nariz ancha, cejas gruesas, y pestañas largas; en su conjunto el aspecto puede resultar en una facies tosca
- Hirsutismo (desarrollo excesivo de vello), hipertrichosis (crecimiento de vello en lugares donde no hay o es escaso)
- Cabello escaso en el cuero cabelludo, especialmente en la época de lactante y niños pequeños (< 2 años de edad), particularmente en las regiones temporales de la cabeza
- Desarrollo anómalo (aplasia o hipoplasia) de la uña del quinto dedo / falange distal de la mano, aunque también del pie; pueden afectarse otros dedos
- Retraso del crecimiento

Establecimiento del diagnóstico



El diagnóstico definitivo requiere la sospecha clínica junto la confirmación de una variante genética patogénica en alguno de los genes indicados anteriormente.

RASGOS Y SÍNTOMAS

- **Herencia**

- Autosómica dominante

- **Crecimiento**

- CIR (Crecimiento intrauterino retardado)
- Talla baja (en algunos afectados)

- **Cabeza**

Cara

- Aspecto tosco
- Hipertrichosis facial
- Inserción baja de la línea anterior del cabello

Orejas

- Orejas de implantación baja
- Orejas rotadas posteriormente

Ojos

- Estrabismo
- Miopía
- Cejas tupidas
- Pestañas largas
- Reducción de fisuras palpebrales
- Cataratas



- Lagrimeo anormal

Nariz

- Punta nasal ancha
- Aletas nasales gruesas

Boca

- Boca grande
- Labio superior delgado antevertido
- Labio inferior grueso
- Filtrum amplio
- Hipotonía y engrosamiento de los músculos de los labios
- Lengua gruesa

Dientes

- Dentición retrasada

- **Respiratorio**

- Infecciones frecuentes del tracto respiratorio superior e inferior en vida temprana

- **Abdomen**

Gastrointestinal

- Problemas de alimentación y digestión
- Problemas con la alimentación sólida
- Reflujo

- **Esqueleto**

Manos

- Falanges terminales hipoplásicas ausentes (quinto dedo)



- Pliegue palmar transversal simple
- Falanges distales prominentes
- Uniones interfalángicas prominentes
- Falanges terminales hipoplásicas ausentes (quinto dedo)
- Pies planos valgos

- **Piel, uñas y pelo**

- Uñas hipoplásicas o ausentes en 5º dedo de las manos y los pies
- Cejas tupidas
- Pestañas largas
- Pelo escaso en el cuero cabelludo
- Hipertrichosis (mucho vello corporal)
- Hirsutismo lumbosacro

- **Neurológico**

- Sistema nervioso central**

- Retraso del desarrollo psicomotor
- Grave retraso en el lenguaje expresivo
- Discapacidad intelectual
- Convulsiones (en algunos afectados)
- Hipotonía de moderada a severa
- Cuerpo calloso hipoplásico (en algunos afectados)
- Agenesia parcial o total del cuerpo calloso (en algunos afectados)
- Ausencia de lenguaje verbal

- Pérdida del lenguaje verbal a causa de crisis epilépticas o en algunos casos sin causa aparente
 - Comportamiento como trastorno del espectro autista (TEA)
 - Ausencias abundantes
 - Comportamiento agresivo en ocasiones
 - Dificultades para mantener el equilibrio al caminar
-
- **Diverso**
 - Fenotipo altamente variable
-
- **OTROS POSIBLES SÍNTOMAS**
 - Hipotiroidismo (gran parte de los afectados)
 - Hipoglucemias (varios afectados)
 - Edad ósea retrasada/adelantada
 - Hipotermias nocturnas (gran parte de los afectados)
 - Varones con criptorquidia (gran parte de los afectados)
 - Lordosis lumbar (gran parte de los afectados)
 - Hiperlaxitud (gran parte de los afectados)
 - Escoliosis (muy escasos afectados)
 - Hernias (umbilical e inguinal, gran parte de los afectados)
 - Abundante babeo (gran parte de los afectados)
 - Apneas nocturnas (muy escasos afectados)



- Fisura palatina o paladar ligeramente abierto (muy escasos afectados)
- Risa alocada sin sentido aparente (escasos afectados)
- Falta de concentración (gran parte de los afectados)
- Risueños (gran parte de los afectados)
- Craneosinostosis coronal (escasos afectados)
- Plagiocefalia (escasos afectados)
- Bajo peso al nacer (gran parte de los afectados)
- Laringomalacia (gran parte de los afectados)
- Estridor respiratorio (gran parte de los afectados)
- Criptorquidia bilateral (muy escasos afectados)
- Rectorragia neonatal (muy escasos afectados)
- Riñón hipoplásico (muy escasos afectados)
- Soplo (muy escasos afectados)
- Hipercolesterolemia (muy escasos afectados)
- Estreñimiento (gran parte de los afectados)
- Microcefalia (gran parte de los afectados)
- Malformación Dandy-Walker (escasos afectados)
- Malformaciones de corazón y vasos sanguíneos gruesos (muy escasos afectados)
- Ductus arterioso persistente (escasos afectados)
- Anormalidad del hueso de la cadera (muy escasos afectados)
- Espina bífida oculta (muy escasos afectados)
- Ventriculomelagia (muy escasos afectados)
- Hidronefrosis



Los síntomas arriba descritos no corresponden a todos los afectados, es un síndrome altamente variable, lo que quiere decir que cada afectado tiene unos síntomas u otros, aunque algunos de ellos son muy comunes en casi todos los afectados.

MANEJO

En todos los casos, desde una edad muy precoz, los niños deben acudir a un centro de atención temprana, para recibir la estimulación necesaria que le permita una correcta evolución del desarrollo dentro de sus posibilidades y a lo largo de su vida.

Dicha estimulación es imprescindible para lograr un desarrollo psicomotor adecuado. Las terapias se adaptarán a las necesidades de cada menor, siendo habituales: estimulación sensorial, fisioterapia, logopedia, psicología, terapias psicopedagógicas, entre otros. Es importante el abordaje psicológico, sobre todo cuando los niños se hacen mayores, para poder prevenir problemas de conducta.

Además, a lo largo de su vida necesitarán un seguimiento multidisciplinar médico de todas las especialidades en un centro con experiencia en esta entidad.

LOS AFECTADOS/AS REQUIEREN DE UN CUIDADO DIRECTO, CONTINUO Y PERMANENTE POR PARTE DEL PROGENITOR / ACOGEDOR / TUTOR

Agradecemos la colaboración al Equipo del Instituto Pediátrico de Enfermedades Raras (IPER) del Hospital Sant Joan de Déu. Así como a la Sra. D^a Verónica Vela Olmedo, de la Junta Directiva de la AESCS, por su colaboración en la presente recopilación.

En Palma, a 24 de febrero de 2021

Alejandra Paredes Vila
Presidenta Asociación Española Coffin-Siris
Numero Nacional 619531