Residência RP Pediátrica
Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Pediatria
ISSN-Online: 2236-6814

Data de Submissão: 03/10/2024
Data de Aprovação: 05/11/2024

RELATO DE CASO

# Síndrome de Coffin-Siris associada ao transtorno do espectro do autismo e variante em arid1b

## *Coffin Siris Syndrome associated with autism spectrum disorder and variant in arid1b*

Ana Cleide Silva Souza[1], João Francisco Tussolini[1], Aline Ferreira Vieira[2], Katia Santana Cruz[1], Jadson Rago Júnior[1], Poliana Campos Melli[1], Sarah Portela da Cunha Tolentino[1], Luciano da Silva Pontes[1], Patricia Delgado da Silva, Vania Mesquita Gadelha Prazeres[3]

**Palavras-chave:**
Transtorno do Espectro Autista, Síndrome, Fenótipo, Genótipo.

## Resumo

**Introdução:** De acordo com o *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª Edição (DSM-5)* tem-se como características do Transtorno do Espectro do Autismo (TEA) o prejuízo persistente na comunicação social recíproca e na interação social e padrões restritos e repetitivos de comportamento, interesses ou atividades. A síndrome de Coffin-Siris (CSS) é uma condição genética definida por características dismórficas clássicas, atrasos no desenvolvimento e anomalias congênitas. A variante em ARID1B é relacionada com frequência ao TEA e outros distúrbios do neurodesenvolvimento. **Objetivo:** Descrever o TEA secundário em uma menina diagnosticada com síndrome de Coffin-Siris e estabelecimento do diagnóstico através do fenótipo e testes genéticos. **Relato de caso:** Menina com quatro anos de idade apresenta transtornos neurológicos (dificuldades na comunicação, socialização e habilidades motoras), características fenotípicas (cabelos esparsos, ponte nasal larga e achatada, ausência de última falange do quinto quirodáctilo e haluces valgos) e devido ao fenótipo clínico recebeu diagnóstico de Síndrome de Coffin-Siris pela genética médica e confirmado posteriormente pelo teste genético. O diagnóstico correto possibilitou o manejo adequado da paciente. Assim, reforçarmos aos pediatras a importância de investigar essa síndrome em casos de crianças que apresentam alteração de neurodesenvolvimento, acompanhada de dismorfias e síndrome epiléptica. **Conclusão:** Relatar que o autismo sindrômico ou autismo secundário é comum em algumas síndromes genéticas e enfatizar a importância da suspeição diagnóstica através de características fenotípicas do TEA comórbido por uma síndrome. Este relatório aponta a importância e necessidade de mais pesquisas sobre os antecedentes genéticos desses transtornos para entender sua etiologia complexa.

[1] Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado, Neurologia infantil – Amazonas - Brasil.
[2] Hospital Universitario Getulio Vargas, Ambulatório Araújo Lima Amazonas - Brasil.
[3] Policlínica Codajas - SES - Amazonas - Brasil.

**Endereço para correspondência:**
Ana Cleide Silva Souza
Fundação de Medicina Tropical Doutor Heitor Vieira Dourado. Av. Pedro Teixeira, s/n - Dom Pedro, Manaus - AM, 69040-000 - AM Brasil. E-mail: anacleidesouza5415@gmail.com

Resid Pediatr. 2025;15(4). DOI: 10.25060/residpediatr-2025.v15n4-1349

Creative Commons. Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International.

**Keywords:**
Autism Spectrum Disorder,
Syndrome,
Phenotype,
Genotype.

## Abstract

**Introduction:** According to the Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition (DSM-5), the characteristics of Autism Spectrum Disorder (ASD) are defined as persistent impairment in reciprocal social communication and social interaction and restricted and repetitive patterns of behavior, interests or activities. Coffin-Siris syndrome (CSS) is a genetic condition characterized by classic dysmorphic features, developmental delays, and congenital anomalies. The variant in ARID1B is frequently linked to ASD and other neurodevelopmental disorders. **Objective:** To describe secondary ASD in a girl diagnosed with Coffin-Siris syndrome and establish the diagnosis through phenotype and genetic testing. **Case report:** Four-year-old girl presents neurological disorders (difficulties in communication, socialization and motor skills) and phenotypic characteristics (sparse hair, wide and flat nasal bridge, aplasia/ipoplasia of the nail of the fifth finger) and due to the clinical phenotype she was diagnosed with Syndrome de Coffin-Siris for medical genetics. The correct diagnosis enabled appropriate management of the patient. Therefore, we reinforce to pediatricians the importance of investigating this syndrome in cases of children who present neurodevelopmental disorders, accompanied by dysmorphia and language delay. **Conclusion:** Report that secondary autism is common in some genetic syndromes and emphasize the importance of diagnostic suspicion through phenotypic characteristics of ASD comorbid with a syndrome. This report highlights the importance and need for more research into the genetic background of these disorders to understand their complex etiology.

## INTRODUÇÃO

O transtorno do espectro do autismo (TEA) é definido como transtorno do neurodesenvolvimento que se manifesta nos primeiros anos de vida por comportamentos que incluem: desafios na interação social, comunicação e comportamento[1]. O *Manual Diagnóstico e Estatístico de Transtornos Mentais, 5ª Edição* (*DSM-5* ), define o TEA como a ocorrência de deficiências persistentes na comunicação, interação social e a presença de padrões restritos e repetitivos de comportamentos, interesses ou atividades[2].

A diversidade do TEA, abrangendo vários subtipos e graus de severidade (nível 1 a 3), justifica sua denominação como "espectro"[1]. Os comprometimentos comuns associados ao TEA incluem deficiência intelectual (DI) (atualmente estimada em cerca de 30% dos casos) e déficit de atenção (ocorrendo em cerca de 30%-40% dos casos), bem como hipo e/ou hipersensibilidade sensorial, ansiedade, depressão, distúrbios do sono, atrasos nas habilidades motoras e uma série de outras[3].

Devido a essa enorme heterogeneidade clínica, presença de múltiplos sinais e sintomas e comorbidades associadas, o TEA pode ser considerado uma síndrome, e não uma doença em si, podendo apresentar múltiplas etiologias. O termo autismo sindrômico ou autismo secundário é utilizado, então, para se referir aos casos de TEA que possuem uma causa definida, em oposição ao autismo idiopático, cuja causa ainda permanece desconhecida. Sob esse aspecto, um método de investigação complementar que tem se sobressaído para a determinação etiológica do TEA é a investigação neurogenética[3]. Um desses genes de risco para TEA é *o ARID1B*[4].

A síndrome de Coffin-Siris (CSS) é uma doença rara, clínica e geneticamente heterogênea. Alguns relatos configuraram a proporção de quatro afetados do sexo feminino para um do sexo masculino, e apresenta uma relação de <1/1.000.000 de pessoas[5]. É uma síndrome definida por características dismórficas clássicas, atrasos no desenvolvimento e anomalias sistêmicas. Os genes no complexo de fatores associados ao *BRG1* (*BAF*, *fator associado à Brahma*) demonstraram ser causadores, incluindo *ARID1A* e *ARID1B*[6]. A mutação de maior relevância é a do gene *ARID1B*, chegando a 76% dos casos da CSS[7].

Em relação a sua fisiopatologia, a CSS é causada por alterações em genes que codificam a subunidade do complexo *SWI/SNF* denominado de *complexo BAF* (*BRG1*). Sua função é a remodelação da cromatina fazendo a correção no DNA (Ácido Desoxirribonucleico) que apresenta falhas, ou seja, monitoriza todas as etapas de duplicação celular[5].

Nesse contexto, *ARID1B* é um membro do complexo de *switch*/sacarose não fermentável (*SWI/SNF*) responsável por remodelar a cromatina e é altamente expresso no cérebro e nas células-tronco embrionárias. Esse complexo é dividido em fator associado à Brahma (*BAF)* e complexo fator associado a Polibromo Brahma (*PBAF*). Mutações germinativas em subunidades do complexo *SWI/SNF* têm sido associadas ao transtorno do espectro autista e aos transtornos do neurodesenvolvimento[8].

Devido às mutações, os indivíduos apresentam aplasia ou hipoplasia da falange distal ou unha do quinto quirodáctilo e dígitos adicionais ("síndrome do quinto dígito"), características fenotípicas como sobrancelhas grossas, cílios longos, ponte nasal larga, boca larga com lábio superior e inferior grosso e evertido e posição ou formato anormal das orelhas, hirsutismo, cabelos esparsos, frouxidão articular, hipertricose e deficiência intelectual moderada a grave. Anomalias congênitas podem incluir malformações dos sistemas cardíaco, gastrointestinal, geniturinário e/ou nervoso central (incluem variante de Dandy-Walker, simplificação giral e agenesia do corpo caloso)[5].

Os distúrbios causados por *ARID1B* são descritos como um espectro que inclui casos de TEA, DI e CSS sindrômicos ou não[9]. Embora a prevalência geral seja desconhecida, indivíduos com transtornos relacionados ao *ARID1B* também sofrem de um risco aumentado de diagnósticos de transtorno de déficit de atenção/hiperatividade (TDAH) e epilepsia[10].

Após a descoberta de mutações *ARID1B* como uma causa monogênica para DI e TEA, pesquisas pré-clínica examinando as funções neurobiológicas e de desenvolvimento do gene *ARID1B* foram aceleradas. Modelos de camundongos recentemente desenvolvidos de variantes *ARID1B* demonstraram com sucesso muitos dos fenótipos comportamentais de TEA e DI[10].

A variante *ARID1B* é uma causa frequente de deficiência intelectual (DI) e transtorno do espectro autista (TEA) e distúrbios emocionais[10]. Em 2010, foi encontrada uma mutação neste gene em um paciente que apresentava agenesia do corpo caloso, deficiência intelectual e características do transtorno do espectro autista[11]. Pouco tempo depois, um grupo de pesquisa separado identificou 8 pacientes adicionais com sintomas semelhantes causados por variante *ARID1B*[11]. Desde então, vários estudos validaram e definiram ainda mais o papel importante das mutações *ARID1B* em distúrbios do neurodesenvolvimento[10].

Celen et al. (2017)[12], Shibutani et al. (2017)[13] e Jung et al. (2017)[14] desenvolveram recentemente modelos de camundongos com variante *ARID1B*. Dois grupos geraram camundongos heterozigotos removendo o exon 5 do gene *ARID1B*, enquanto o outro grupo removeu o exon 3. Todos os métodos resultaram em mutações de deslocamento e perda de função de uma cópia do gene. Cada grupo realizou uma variedade de ensaios para caracterizar os fenótipos comportamentais a seguir: limitações severas na função cognitiva, déficits na interação social e comunicação, bem como comportamentos repetitivos e estereotipados.

Os resultados desses três estudos mostraram que camundongos heterozigotos *ARID1B* apresentaram a maioria dos fenótipos comportamentais vistos em TEA e DI, fornecendo assim uma ferramenta útil para avançar e entender melhor a patologia subjacente a esses transtornos[12-14].

Os resultados desses estudos ressaltam o papel crucial que o gene *ARID1B* desempenha no desenvolvimento e comportamento normais do cérebro. E mutações nesse gene causam transtornos do desenvolvimento, incluindo DI, SSC e TEA, bem como anormalidades do corpo caloso. Essas descobertas apoiam ainda mais a hipótese de que déficits em remodeladores de cromatina desempenham um papel significativo em transtornos do neurodesenvolvimento[10].

## RELATO DE CASO

Feminino, três anos, filha de pais sadios e não consanguíneos. Nasceu de parto cesáreo, parto a termo, peso ao nascer 3,6 quilogramas, 52cm de comprimento e 37cm de perímetro cefálico e Apgar de 8/10 (1º e 5º minutos de vida). Ao nascimento, as primeiras características apresentadas foram hiperextensão do pescoço, hipotonia, hipoatividade na sucção e ausência do reflexo da marcha. Realizada ressonância magnética do encéfalo que evidenciou disgenesia parcial do corpo caloso associado à discreta hipertrofia da comissura anterior e tênue dismorfismos dos cornos frontais dos ventrículos laterais.

Em relação ao desenvolvimento da criança, andou aos 18 meses e falou as primeiras palavras aos dois anos, o que foi causa de preocupação dos pais. Avaliada por um neurologista infantil, foi observado um atraso no desenvolvimento psicomotor com dificuldades significativas na comunicação, socialização e habilidades motoras. A escala de classificação do autismo infantil (CARS) foi usada e observada uma pontuação de 29 (valor limítrofe). Apresentou crises tônico-clônicas generalizadas aos dois anos e quatro meses de idade e foi iniciado tratamento com valproato de sódio. Eletroencefalograma demonstrou atividade epileptiforme com poliespícula-onda generalizadas.

Essas descobertas correspondem aos fenótipos já conhecidos de transtornos relacionados ao *ARID1B*. Em um estudo de 143 pacientes com um espectro *ARID1B*, foi demonstrado que tanto os pacientes com SSC *ARID1B* quanto com ARID1B ID apresentaram traços autistas em mais de 55% dos casos. Mais de 83% dos pacientes em ambos os grupos apresentaram prejuízo na comunicação social (19,7%), presença de padrões repetitivos (15,5%) e restritos (8,5%) de comportamentos, interesses ou atividades. Assim, o papel do gene *ARID1B* no desenvolvimento e comportamento normais do encéfalo é reconhecido[4].

Ao exame físico atual, observa-se uma criança com cabelos esparsos, face com sobrancelhas espessas, cílios longos e hipertricose leve, ponte nasal larga e achatada, boca larga com lábio superior e inferior levemente espesso e hipotônico, sialorreia e dificuldade com movimentos mastigatórios, pés planos em valgo e aplasia/ hipoplasia da unha do quinto quirodáctilo. Devido ao fenótipo clínico recebeu diagnóstico pela genética médica. O sequenciamento do exoma revelou uma variante patogênica *de novo* heterozigótica (classe 5) no gene *ARID1B* confirmando o diagnóstico. Em alguns casos, a clínica apresenta definições precisas para o diagnóstico. O padrão-ouro para o diagnóstico das síndromes que levam a distúrbios do neurodesenvolvimento é o sequenciamento do exoma, tal exame ainda tem um alto custo, o que pode torná-lo inacessível para muitos centros genéticos.

O diagnóstico pode demorar pela falta de características fenotípicas ao nascer e, conforme o desenvolvimento da criança, as características físicas ficam mais evidentes. Esse caso relata uma criança com diagnóstico precoce e o início imediato de tratamento. Ressalta-se que as terapias de intervenção precoce podem apresentar resultados de ganhos significativos no desenvolvimento neuropsicomotor das crianças. Quanto mais precoce a detecção das alterações no neurodesenvolvimento, maior a capacidade de organização neural através da neuroplasticidade e potencial de mielinização cerebral. A formação sináptica apresenta maior velocidade e resultados satisfatórios nos primeiros anos de vida. Além disso, a estimulação precoce aproveita o período determinado pelas janelas de oportunidades no cérebro da criança.

## DISCUSSÃO

O Transtorno do Espectro Autista (TEA) e as características do TEA podem ocorrer como parte de algumas condições genéticas, dessa forma, diferindo-os do TEA primário. A elevação nas taxas de prevalência do TEA justifica a importância da busca pela etiologia da síndrome. Aproximadamente 20% das crianças com TEA terão uma síndrome genética diagnosticável. A detecção precoce das características fenotípicas e o diagnóstico preciso e oportuno, em associação com uma intervenção, podem beneficiar o desenvolvimento, a qualidade de vida e a inclusão social dessas crianças. A consulta genética pode ajudar a identificar síndromes genéticas e outras morbidades frequentes no TEA.

## REFERÊNCIAS


1. Pereira DA. Tópicos Obrigatórios em Pediatria: diagnóstico por pediatras do Transtorno do Espectro do Autismo (TEA): um papel crucial na detecção precoce e intervenção adequada. Resid Pediatr. 2024;14(3). DOI: https://doi.org/10.25060/residpediatr-2024.v14n3-1264.
2. American Psychiatric Association (APA). Diagnostic and statistical manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
3. Lin J, Antune FC, Mazzucchett L, da-Cost MA, Gonçalves CL. Investigação citogenética e molecular de casos de autismo atendidos em um ambulatório universitário no Sul do Brasil. Resid Pediatr. 2023;13(1). DOI: https://doi.org/10.25060/residpediatr-2023.v13n1-638.
4. Jahnke-Majorkovits AC, Fauth C, Gander M, Sevecke K. Treatment of psychiatric comorbidities and interaction patterns in Coffin-Siris syndrome: A case report of a 4-year-old girl. Clin Case Rep. 2024 Feb 2;12(2):e8230. DOI: https://doi.org/10.1002/ccr3.8230.
5. Gritti VC, Vieira MH, Dorgievicz V, Habermann MAM, Bellaver EH. Coffin-Siris syndrome: a case report. RSD. 2022;11(15):e467111537637. DOI: https://doi.org/10.33448/rsd-v11i15.37637.
6. 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. DOI: https://doi.org/10.3390/genes12060937.
7. Figueira HS, Medina PO, Jesus GP, Hanan ARA, Sponchiado Júnior EC, Hanan SA. (2021). Oral findings in Coffin-Siris syndrome: A case report. SPEMD. 2021;62(1):42-9. DOI: https://doi.org/10.24873/j.rpemd.2021.03.826.
8. Bramswig NC, Caluseriu O, Lüdecke HJ, Bolduc FV, Noel NC, Wieland T, et al. Heterozygosity for ARID2 loss-of-function mutations in individuals with a Coffin-Siris syndrome-like phenotype. Hum Genet. 2017 Mar;136(3):297-305. DOI: https://doi.org/10.1007/s00439-017-1757-z.
9. 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. doi: 10.1038/s41436-018-0330-z. Epub 2018 Nov 8. Erratum in: Genet Med. 2019 Sep;21(9):2160-2161. doi: 10.1038/s41436-018-0368-y. PMID: 30349098; PMCID: PMC6752273.
10. Moffat JJ, Smith AL, Jung EM, Ka M, Kim WY. Neurobiology of ARID1B haploinsufficiency related to neurodevelopmental and psychiatric disorders. Mol Psychiatry. 2022 Jan;27(1):476-89. DOI: https://doi.org/10.1038/s41380-021-01060-x.
11. Halgren C, Kjaergaard S, Bak M, Hansen C, El-Schich Z, Anderson CM, et al. Corpus callosum abnormalities, intellectual disability, speech impairment, and autism in patients with haploinsufficiency of ARID1B. Clin Genet. 2012 Sep;82(3):248-55. DOI: https://doi.org/10.1111/j.1399-0004.2011.01755.x.
12. 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 Jul 11;6:e25730. DOI: https://doi.org/10.7554/eLife.25730.
13. Shibutani M, Horii T, Shoji H, Morita S, Kimura M, Terawaki N, et al. Arid1b Haploinsufficiency Causes Abnormal Brain Gene Expression and Autism-Related Behaviors in Mice. Int J Mol Sci. 2017 Aug 30;18(9):1872. DOI: https://doi.org/10.3390/ijms18091872.
14. Jung EM, Moffat JJ, Liu J, Dravid SM, Gurumurthy CB, Kim WY. Arid1b haploinsufficiency disrupts cortical interneuron development and mouse behavior. Nat Neurosci. 2017 Dec;20(12):1694-1707. DOI: https://doi.org/10.1038/s41593-017-0013-0.