

Síndrome de Coffin-Siris: um relato de caso clínico

Coffin-Siris syndrome: a case report

Síndrome de Coffin-Siris: reporte de un caso

Recebido: 08/11/2022 | Revisado: 15/11/2022 | Aceitado: 16/11/2022 | Publicado: 23/11/2022

Vanessa Catto Gritti

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3257-292X>
Universidade Alto Vale do Rio do Peixe, Brasil
E-mail: vanessagritti@hotmail.com

Murilo Henrique Vieira

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9283-3701>
Universidade Alto Vale do Rio do Peixe, Brasil
E-mail: murilohenriquevieira@outlook.com

Viviane Dorgievicz

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5570-2654>
Universidade Alto Vale do Rio do Peixe, Brasil
E-mail: vivianedorgievicz@hotmail.com

Maria Aparecida Marques Habermann

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0668-7849>
Universidade Alto Vale do Rio do Peixe, Brasil
E-mail: mariapediatra10@gmail.com

Emyr Hiago Bellaver

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7169-1000>
Universidade Alto Vale do Rio do Peixe, Brasil
E-mail: hi.agobellaver@hotmail.com

Resumo

A síndrome de Coffin-Siris é uma condição genética causada por mutações em genes que são responsáveis pela codificação de componentes do complexo BAF, causando hipoplasia ou aplasia da falange do quinto dedo, aparência facial grosseira, atraso de desenvolvimento, retardo intelectual, cabelos esparsos, hipotonia, anormalidades cardíacas e cerebrais, entre outras características. Nesse sentido, objetiva-se neste artigo trazer um relato de caso sobre a progressão do diagnóstico da Síndrome de Coffin-Siris (CSS), onde os sinais e sintomas iniciais podem ser imprecisos para realizar o diagnóstico, sendo necessário recorrer a exames genéticos para a confirmação da síndrome.

Palavras-chave: Síndrome de coffin-siris; CSS; Síndrome do quinto dígito; Onicodisplasia de nanismo; Disgenesia parcial do corpo caloso; Exoma.

Abstract

Coffin-Siris syndrome is a genetic condition caused by mutations in genes that are responsible for encoding components of the BAF complex, causing hypoplasia or aplasia of the fifth finger phalanx, coarse facial appearance, developmental delay, intellectual retardation, sparse hair, hypotonia, cardiac and brain abnormalities, among other characteristics. In this sense, the objective of this article is to present a case report on the progression of the diagnosis of Coffin-Siris Syndrome (CSS), where the initial signs and symptoms can be imprecise to make the diagnosis, being necessary to resort to genetic tests for the diagnosis. confirmation of the syndrome.

Keywords: Coffin-Siris syndrome; CSS; Fifth digit syndrome; Onychodysplasia of dwarfism; Partial dysgenesis of the corpus callosum; Exome.

Resumen

El síndrome de Coffin-Siris es una condición genética causada por mutaciones en genes que son responsables de codificar componentes del complejo BAF, causando hipoplasia a aplasia de la falange del quinto dedo, apariencia facial tosca, retraso en el desarrollo, retraso intelectual, cabello escaso, hipotonía, problemas cardíacos, y anomalías cerebrales, entre otras características. En este sentido, el objetivo de este artículo es presentar un caso clínico sobre la evolución del diagnóstico del Síndrome de Coffin-Siris (SCS), donde los signos y síntomas iniciales pueden ser imprecisos para realizar el diagnóstico, siendo necesario recurrir a la genética. Pruebas para el diagnóstico Confirmación del síndrome.

Palabras clave: Síndrome de coffin-siris; CSS; Síndrome del quinto dígito; Enanismo onicodisplasia; Disgenesia parcial del cuerpo caloso; Exoma.

1. Introdução

A Síndrome de Coffin-Siris, também chamada de CSS, oncodisplasia de nanismo, síndrome do quinto dígito, retardo mental com quintas unhas dos pés hipoplásicas ou oncodisplasia de baixa estatura é uma condição genética rara tendo sua primeira apresentação nos anos de 1970 (Medlineplus, 2020).

A maior prevalência de doenças raras são as causadas por fatores genéticos, sendo estas anomalias congênitas ou de manifestações tardias, deficiência intelectual e erros inatos do metabolismo, em cerca de 80% dos casos. No Brasil, se estabelece como doenças raras aquelas que afetam até 65 pessoas em cada 100.000 indivíduos (Brasil, 2020). As definições de doenças raras estão referenciadas na Portaria n.º 199/14 e a caracterização varia em diferentes países (Interfarma, 2018; Souza et al., 2019).

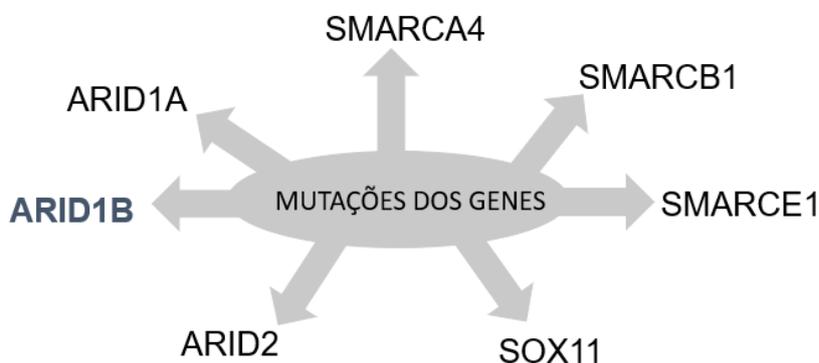
CSS, se caracteriza por apresentar mutações em genes que são responsáveis pela codificação de componentes no complexo BAF (fator associado a Brahma). Devido às mutações, os indivíduos apresentam hipoplasia ou aplasia das unhas ou falange do quinto dedo, deficiência do crescimento, atraso de desenvolvimento, atraso intelectual, hiperplasia na arcada gengival, baixa estatura, hirsutismo, cabelos esparsos, articulação frouxa, hipertricose, entre outras características (Okamoto 2014; Vergano; Deardorff, 2014; Figueira et al., 2021).

Além de apresentar dificuldades na alimentação, os portadores apresentam infecções respiratórias recorrentes na infância, hipotonia nos primeiros meses de vida, anormalidades cardíacas e cerebrais como a malformação de Dandy – Walker (podendo associar a hidrocefalia), agenesia do corpo caloso, perda auditiva, convulsão e desenvolvimento ósseo tardio, havendo uma grande variedade de características entre os pacientes (Nord, 2018).

Dos relatos epidemiológicos, apresentam-se, aproximadamente, 150 registros da síndrome no mundo, mas ressaltasse que pode haver uma demanda de subdiagnósticos dos casos (Okamoto, 2019). 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 (Kniffin, 2020).

A mutação de maior relevância é a do gene ARID1B, chegando em 76% dos casos da CSS (FIGUEIRA et al., 2021). Em menor proporção, foram encontradas variações em outros genes como ARID1A, SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1 ou SOX11 (Figura 1) (Medlineplus, 2020).

Figura 1 - Genes encontrados com alteração em pacientes com CSS.



Fonte: Autores (2022).

As alterações encontradas em pacientes portadores da síndrome podem advir de herança autossômica dominante com uma ampla variedade de genes ou de herança autossômica recessiva, sendo que alguns autores relatam que pode se dar por uma nova mutação no próprio indivíduo (Aravena; et al., 2001, Nord, 2018).

Estudos realizados buscaram comparar as características fenotípicas e genotípicas, em uma amostra de 208 pacientes. As características fenotípicas mais prevalentes em cada gene presente no estudo foram: variante ARID1A prevalece a malformação renal, hipotonia, a microcefalia teve um relevante número em pacientes SMRCA4, macrocefalia teve tendência aos gene ARID2. A hipoplasia do quinto dígito destacou-se em representantes do gene SMARCA4 e SMARCE1, o grupos de genes representados por SOX11 e SMARCE1 apresentam maior dificuldades de relacionar característica, pois apresenta poucos pacientes para relacionar estudos (Vasko; et al., 2021).

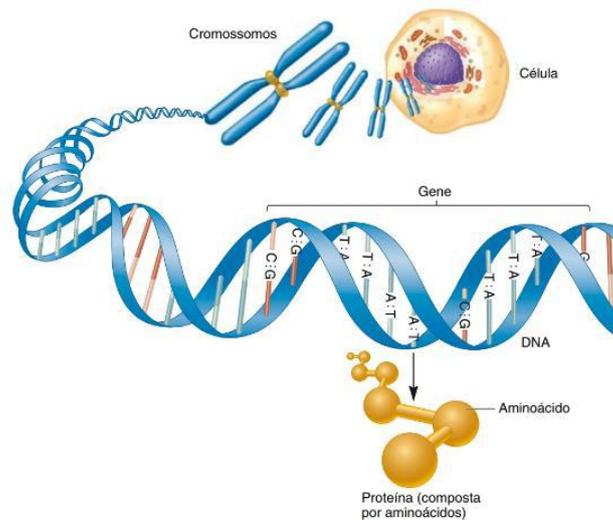
Em relação a sua fisiopatologia, a CSS é causada por alterações em genes que codificam a subunidade do complexo SWI/SNF denominado, também, de complexo BAF (BRG1). Sua função é a remodelação da cromatina fazendo a correção no DNA (Ácido Desoxirribonucleico) (Figura 2) que apresenta falhas, ou seja, monitoriza todas as etapas de duplicação celular. Sendo a cromatina a união entre DNA e proteínas dentro do núcleo celular, essa permite a regulação da expressão gênica que desempenha um papel fundamental na diferenciação celular e no neurodesenvolvimento (Kniffin, 2020; Medlineplus, 2020; Bramswig et al., 2017).

Nesse contexto, é válido salientar o complexo de *switch*/sacarose não fermentável (SWI/SNF) responsável por remodelar a cromatina. Esse complexo é dividido em fator associado a Brahma (BAF) e complexo fator associado a Polibromo Brahma (PBAF). Mutações somáticas em subunidades do complexo SWI/SNF têm sido associadas à diferentes tipos de câncer, enquanto mutações germinativas têm sido associadas ao transtorno do espectro autista e aos transtornos do neurodesenvolvimento (Figura 3) (Bramswig et al., 2017, Brilha et al., 2022).

A desordem genética de característica dominante pode acontecer pela herança de um gene anormal recebido pelo pai ou pela mãe, sendo capaz de prevalecer e caracterizar a CSS. Estudos denotam que na presença de herança autossômica recessiva pode não ocorrer manifestação da síndrome devido à necessidade de o indivíduo precisar de genes defeituosos dos pais, ou seja, pode ser portador e não necessariamente ser afetado pelas características da síndrome (Nord, 2018). Podem ocorrer modificações genéticas no próprio indivíduo durante o desenvolvimento embrionário e uma única cópia do gene alterado na célula é capaz de causar o distúrbio (Medlineplus, 2020).

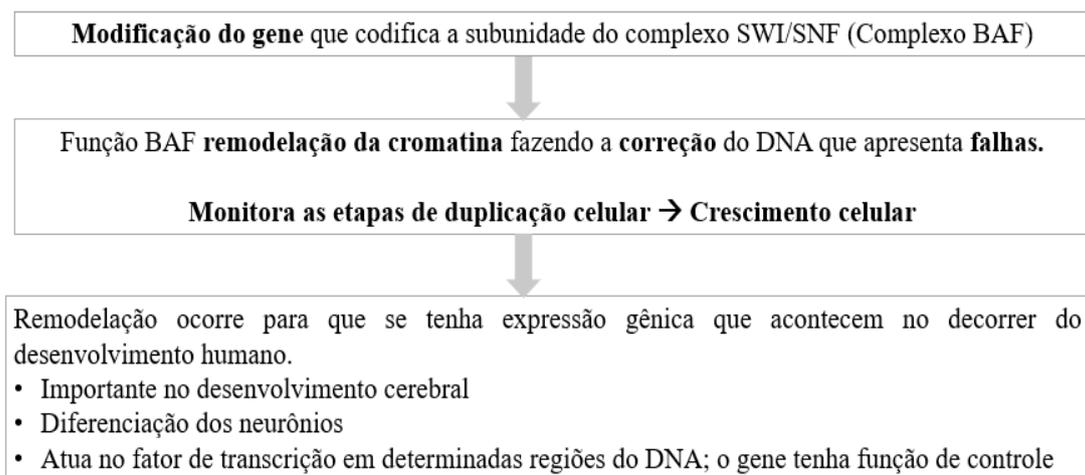
Não há clareza sobre a interferência das mutações no complexo BAF, mas os pesquisadores acreditam que as mutações alteram o empacotamento do DNA, o que pode interromper a atividade genética e os processos celulares e levar aos sintomas da CSS (Nord, 2018).

Figura 2 - Imagem ilustrativa do DNA humano.



Legenda: A composição genética dos seres humanos. Fonte: Schaefer; Thompson, (2015).

Figura 3 - Fluxograma da possível alteração genética da CSS e suas consequências.



Fonte: Autores (2022).

Objetiva-se neste estudo, relatar um caso de Síndrome de Coffin-Siris, evidenciando os principais pontos de desenvolvimento e achados do paciente acometido.

2. Metodologia

Tipo de estudo

Este estudo contempla um relato de caso, que segundo Marconi e Lakatos (2019), trata-se de uma modalidade de pesquisa, difundida na ciência, considerado como um procedimento científico de natureza exploratória a fim de relatar um acontecimento pouco frequente ou com necessidade de divulgação devido a particularidade do caso, sendo enriquecedor para o meio científico.

Participou deste estudo, um infantil, de dois anos de idade, do sexo masculino, com diagnóstico da síndrome de Coffin-Siris, atualmente em tratamento e monitoramento médico e laboratorial. A cronologia da realização do estudo seguiu um

levantamento bibliográfico acerca do caso, seguido da análise e relato do caso, propriamente dito, finalizando com a discussão embasada em uma breve revisão narrativa da literatura utilizando bases de dados científicas.

Aspectos éticos

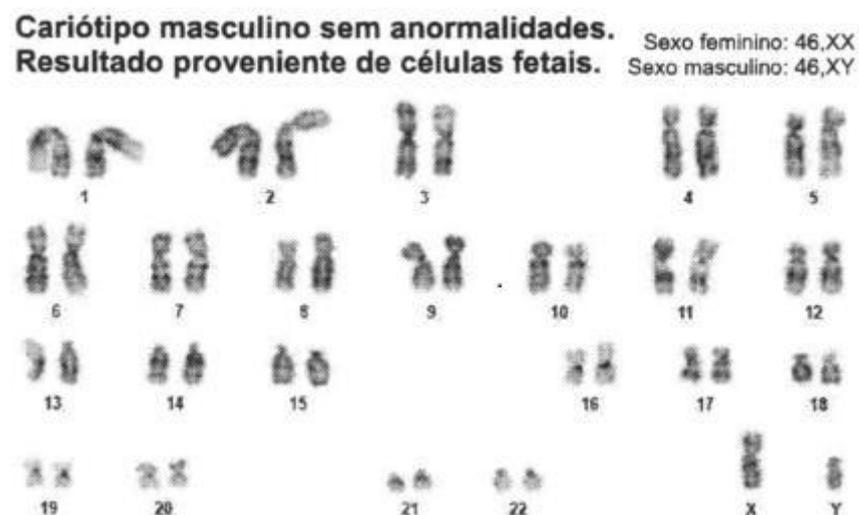
O estudo deu início após a aprovação pelo Comitê de Ética e Pesquisa com Seres Humanos (CEP) sob CAAE: 59205922.1.0000.8146, reconhecimento o compromisso com a integridade humana e os aspectos éticos preconizados pelas legislações da Resolução nº 466, de 12 de dezembro de 2012 e Resolução nº 510, de 07 de abril de 2016. Ademais, informamos a existência do documento TCLE – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido e do uso de Imagem assinado pelo responsável legal do paciente.

Relato de caso

Masculino, nascido no ano de 2020, branco, natural do Rio Grande do Sul, filho de pais sadios e não consanguíneos, mãe G2P2A0, possui uma irmã mais velha que não apresenta características sindrômicas. Nasceu de parto cesárea, 38 semanas DUM (baseado na data da última menstruação), com 3,490 quilogramas, 49 centímetros, perímetro cefálico (PC) de 37 centímetros, APGAR (Aparência, Pulso, Gesticulação, Atividade, Respiração) sete durante o primeiro minuto e nove no quinto minuto.

No histórico da criança, a gestação foi marcada por dúvidas quanto à possibilidade de síndrome/malformação. Em um exame de ultrassonografia transabdominal com 25 semanas de idade gestacional, apresentou características que levaram a suspeita de Síndrome de Down, com a prega cutânea da nuca aumentada e alterações consideráveis do funcionamento renal, sendo essas alterações morfológicas e hidronefrose à esquerda alterações morfológicas e hidronefrose à esquerda. Ademais, fora realizada análise do cariótipo do líquido amniótico, sem anormalidades (Figura 4).

Figura 4 - Análise de cariótipo de líquido amniótico.



Fonte: Acervo da criança (2020).

Ao nascimento, as primeiras características apresentadas pelo bebê foram hiperextensão do pescoço, hipotonia, dificuldade de movimentar os músculos da boca, para fazer a sucção do leite materno, ausência do reflexo da marcha, além de anquiloglossia, má formação do palato duro e canal lagrimal fechado. Posteriormente, seguia com dificuldade para a pega, tendo sido revista a frenectomia e iniciada medicação para refluxo.

Na triagem neonatal, realizada no dia seis de novembro de 2020, no teste do reflexo vermelho (teste do olhinho) apresentou resultados normais para olho direito e esquerdo. Na triagem de cardiopatia congênita crítica oximetria de pulso (teste do coraçãozinho) apresentou resultado normal. Em relação a triagem auditiva (teste da orelhinha) teve resultado positivo para emissão otoacústica evocada, teste normais para ouvido direito e esquerdo. Na triagem biológica (teste do pezinho) teve-se resultados normais.

Em seguimento, realizou-se a bioeletrogênese cerebral que demonstrou alterações, como a lentificação na transmissão de estímulos, num primeiro exame, normalizando ao longo do desenvolvimento. A malformação renal esquerda, constatada nos exames fetais, foi confirmada após nascimento. Os resultados dos exames dos exames diagnósticos de investigação estão resumidos no Quadro 1.

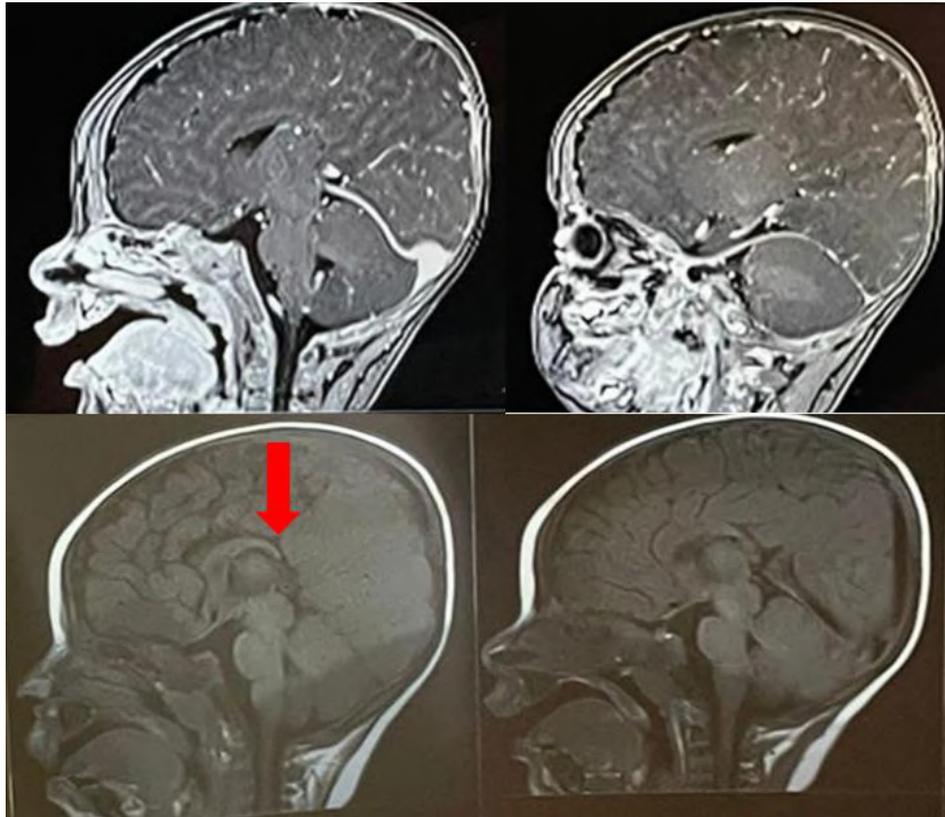
Quadro 1 - Resultados dos exames complementares para diagnóstico.

DATAS	EXAMES	RESULTADOS
05/08/2020	Análise de cariótipo de líquido amniótico	Sem alterações
21/12/2020	Cariótipo de bandas	Sem alterações
26/03/2021	Análise cromossômica por array-CGH 400k (CGH+SNP)	Sem alterações
01/04/2021	Ressonância magnética do encéfalo (RNM)	Disgenesia parcial do corpo caloso associado a discreta hipertrofia da comissura anterior e tênue dismorfismos dos cornos frontais dos ventrículos laterais, associados a leve ectasia do terceiro ventrículo
12/04/2021	Eletroencefalograma (EEG)	Lentificações da estrutura de base, em áreas centro- parieto-occipital à esquerda
16/10/2021	Sequenciamento completo do exoma	Presença de variante provavelmente patogênica em heterozigose no gene ARID1B.
04/11/2021	Ultrassonografia do aparelho urinário	Leve redução das dimensões do rim esquerdo.
12/11/2021	Avaliação da deglutição com videodeglutograma	Disfagia orofaríngea discreta. Presença de microaspirações, as quais se reduziram com uso de espessante e mudança do bico da mamadeira.

Fonte: Autores (2022).

A criança foi submetida, ainda, a duas avaliações genéticas que vieram sem alterações e devido ao atraso generalizado do desenvolvimento, realizou-se uma ressonância magnética do encéfalo (RNM) que demonstrou disgenesia parcial do corpo caloso associado a discreta hipertrofia da comissura anterior e tênue dismorfismos dos cornos frontais dos ventrículos laterais, associados a leve ectasia do terceiro ventrículo. Somente com o sequenciamento completo do exoma, realizado aos oito meses de vida, que foi possível realizar o diagnóstico da Síndrome de Coffin-Siris (Figura 5).

Figura 5 - Recortes da RNM realizada pela criança evidenciando má formação do corpo caloso.



Legenda: A seta em vermelho mostra a disgenesia parcial do corpo caloso. Ademais, evidencia-se discreta hipertrofia da comissura anterior e tênue dismorfismos dos cornos frontais dos ventrículos laterais, associados a leve ectasia do terceiro ventrículo. Fonte: Acervo da criança (2021).

Ao exame físico atual, observa-se uma criança com cabelos esparsos/rasos face levemente grosseira com sobrancelhas espessas, cílios longos e hipertricose leve (Figura 6. A), ponte nasal larga e achatada (Figura 6. B) boca larga com lábio superior e inferior levemente espessos e caídos (hipotônicos) (Figura 6. C), sialorreia e dificuldade para elaborar os movimentos mastigatórios, pés planos em valgo, sem alterações na falange distal dos pés e aplasia/ hipoplasia da unha do quinto dedo (Figura 6. D). Apresenta falhas no planejamento motor e na coordenação dos movimentos.

Figura 6 - Imagens da criança evidenciando as características sindrômicas.



Legenda: A) Visão lateral, cílios longos, cabelos esparsos/ rasos e hipertricose leve. B) Visão frontal, ponte nasal larga e achatada, sobrancelhas espessas; C) Visão frontal, boca larga com lábio superior e inferior levemente espessos e caídos (hipotônicos). D1) Visão dorsal pé esquerdo; D2) Visão lateral interna pé esquerdo; D3) Visão dorsal pé direito; D4) Visão lateral externa pé direito. Em D geral nota-se pés planos em valgo, sem alterações na falange distal dos pés e aplasia/ hipoplasia da unha do quinto dedo. Fonte: Autores (2022).

Em relação ao desenvolvimento da criança, este apresentou atraso no crescimento e desenvolvimento físico (Figura 7), com baixo peso para idade (Figura 8), os dados foram retirados e interpretados de acordo com a caderneta da criança – menino, do Ministério da Saúde do Brasil. Demais dados do desenvolvimento estão no Quadro 2.

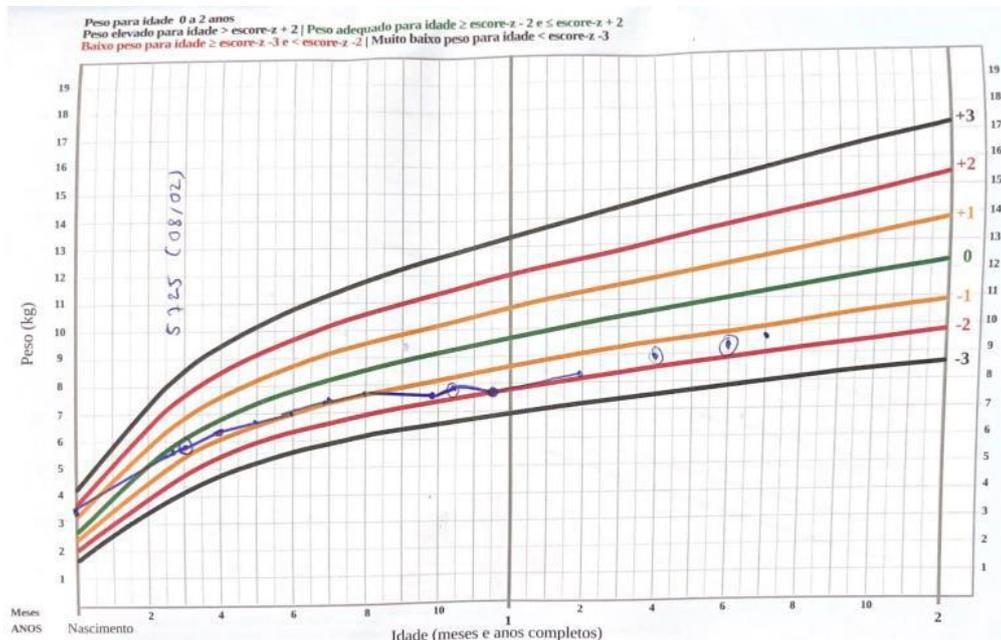
Com relação ao seu comportamento, a criança apresenta agitação, dificuldade para dormir, desorganização sensorial, e na parte motora com frouxidão articular e dificuldade de coordenação e equilíbrio.

Figura 7 - Gráfico avaliação comprimento centímetros (cm) x idade (meses), segundo a caderneta da criança 0 a 2 anos.



Legenda: As marcações realizadas pelo médico inferem que aos dois meses a criança estava com 61 cm; quatro meses 64 cm; cinco meses 66 cm; seis meses 68 cm; oito meses 71 cm; próximo os dez meses 73 cm; dez meses e 15 dias 74,5 cm; um ano e dois meses 76 cm; um ano e quatro meses 78 cm; um ano e seis meses 80 cm; sete meses 81,5 cm. Fonte: Acervo da criança (2022).

Figura 8 - Gráfico de peso para idade de 0 a 2 anos. Gráfico avaliação peso quilograma (kg) x idade (meses), segundo a caderneta da criança.



Legenda: As marcações realizadas pelo médico inferem que aos três meses de idade a criança pesava cinco quilogramas e 725 gramas; quatro meses seis quilogramas e 300 gramas; cinco meses seis quilogramas e 600 gramas; seis meses sete quilogramas; oito meses sete quilogramas e 700 gramas; próximo aos dez meses sete quilogramas e 500 gramas; onze meses e quinze dias sete quilogramas e 600 gramas; um ano e dois meses oito quilogramas e 100 gramas, um ano e quatro meses nove quilogramas; um ano e seis meses nove quilogramas e 400 gramas; sete meses nove quilogramas e 700 gramas. Fonte: Acervo da criança (2022).

Quadro 2 - Outros dados relativos ao desenvolvimento físico da criança.

DATA	IDADE	PESO (KG)	ESTATURA (CM)	PERÍMETRO CEFÁLICO (CM)
11/02/2021	Três meses	5.865	63	42
22/02/2021	Três meses 18 dias	5.775	63	42
31/03/2021	Cinco meses	6.260	66	44
12/05/2021	Seis meses	6.745	68	45
30/08/2021	Nove meses e 26 dias	7.580	73	46
22/01/2022	Um ano e dois meses	8.000	76	48
26/05/2022	Um ano e seis meses	9.300	79,5	50
28/06/2022	Um ano e sete meses	9.600	80	50
03/08/2022	Um ano e oito meses	10	80	-

Fonte: Acervo da criança (2022).

Além das avaliações apresentadas pode-se observar na caderneta da criança, esquema completo de vacinação até o presente momento.

Segundo informações presentes na caderneta da criança referente a aleitamento/ alimentação, têm-se que aos nove dias de vida esse fazia ingestão de leite artificial (LA) com dificuldade alternado com o leite materno, uma vez que apresentava dificuldade de sucção. Com um mês de vida, a criança fazia uso de leite artificial NAN-1. Em relação a introdução alimentar, esta foi atrasada, devido a rejeição aos alimentos pelos sabores e suas texturas, além da dificuldade de coordenação motora para fazer mastigação e deglutição, logo, o leite artificial foi a fonte de alimentação até um ano e seis meses, em meio a introduções alimentares fracassadas pela aversão alimentar.

Em relação as respostas imunológicas, a criança apresenta infecções respiratórias com recorrência, entre elas pneumonia, sinusite, além de coriza e febres rotineiramente. Realizou amigdalectomia com um ano e oito meses e apresenta dificuldade respiratória principalmente à noite.

Em relação a outras características no desenvolvimento motor do paciente, foi possível observar que a deambulação aconteceu com um ano e nove meses. Com um ano e onze meses, anda sem apoio e apresenta um leve desequilíbrio, porém consegue se manter em pé com equilíbrio dos braços e mão.

Na idade atual (dois anos), na avaliação clínica, a criança em questão apresenta um atraso de desenvolvimento correspondente há um ano, ou seja, na idade atual, observa-se o desenrolar dos marcos do desenvolvimento de uma criança com um ano de idade.

3. Resultados e Discussão

A criança apresenta características físicas e comprovação genética da síndrome de Coffin-Siris; patologia descoberta em 1970, por Doutor Grange S. Coffin, pediatra norte americano e Doutor Evelyn Siris, radiologista (Ordóñez & Oyervide, 2016).

A CSS é um distúrbio do desenvolvimento neurológico que se caracteriza por apresentar deficiência no crescimento e na fala, deficiência intelectual leve a grave, dificuldade na alimentação, face grosseira, cabelos esparsos, hipoplasia de unhas e dedos dos pés ou ausência e anormalidades cerebrais como aplasia ou hipoplasia do corpo caloso (Vasileiou, et al., 2018), algumas destas características já evidenciada na criança deste relato. O retardo cognitivo e de desenvolvimento são de maior relevância nos casos, podendo manifestar-se em diferentes graus (Okamoto, 2019). O Quadro 3 traz uma comparação das características apresentadas pela criança e os relatos encontrados na literatura.

Quadro 3 - Manifestações clínicas da CSS comparado paciente em estudo com características encontradas na literatura científica.

CARACTERÍSTICA PRESENTE/ AUSENTES NO PACIENTE EM ESTUDO	CARACTERÍSTICAS GERAIS ENCONTRADAS EM PACIENTES COM SÍNDROME DE COFFIN-SIRIS
✓	Alterações sonoras na fala e/ou diminuição da expressividade
–	Anomalias cardíacas (defeitos de septo ventricular ou do septo atrial, tetralogia de Fallot e conduto arterioso persistente)
–	Anormalidades dentárias
✓	Aplasia/ agenesia ou hipoplasia do corpo caloso
–	Aplasia/ hipoplasia da unha do quinto dedo e falange distal dos pés
✓	Baixa estatura
–	Boca larga com lábios superiores e inferiores espessos
✓	Cabelos esparsos
–	Convulsões
✓	Deficiência de crescimento
✓	Deficiência intelectual leve a grave
✓	Dificuldade na alimentação e problemas gastrointestinais
–	Face grosseira
✓	Frouxidão articular
–	Hipertricose
	Hirsutismo
✓	Infecções frequentes no trato respiratório superior nos primeiros anos de vida.
–	Malformações de Dandy-Walker
–	Malformações geniturinárias
–	Manifestações oftalmológicas (catarata, ptoses palpebrais e estrabismo)
–	Microcefalia
	Perda auditiva
✓	Ponte nasal larga e achatada
✓	Posição ou forma anormal dos pavilhões auriculares
–	Retardo cognitivo
✓	Retardo psicomotor
✓	Sobrancelhas espessas e cílios longos

Fonte: Vasileiou et al. (2018), Okamoto (2019), Kniffin (2020) e Mannino et al., (2018).

Em geral, características frequentes, como o atraso de desenvolvimento, aparência facial grosseira, hirsutismo, hipoplasia ou ausência da quinta falange distal direcionam a pesquisa clínica aprofundada (Kniffin, 2020).

A aversão alimentar e a dificuldade no processo de alimentar-se, encontrada nas crianças portadoras da síndrome, não é exclusividade dela. No entanto, relata-se que 80% dos pacientes podem apresentar distúrbios alimentares. Dentre os aspectos que podem interferir estão a falta de habilidade oral, sensorial, a conduta dos seus cuidados, presença de refluxo gastroesofágico, a disfunção do sistema respiratório pela falta de coordenação em deglutir e respirar ao mesmo tempo (Miranda; Flach, 2019).

No comparativo da literatura científica com as características do paciente estudado, algumas características ainda não foram visualizadas ou não foram desenvolvidas, até o presente momento. Ressalta-se que devido as divergência e individualidades que cada gene pode apresentar, algumas características podem ser subjetivas para confirmação de um diagnóstico clínico.

Em alguns casos, a clínica apresenta definições imprecisas para o diagnóstico, sendo este realizado com exames genéticos. As provas genéticas moleculares e de genes apresentam precisão no diagnóstico e a representação de uma microdeleção que afeta o gene/*locus* ARID1B no cromossomo 6q25 (Okamoto, 2019).

O padrão ouro para o diagnóstico das síndromes que levam a distúrbios do neurodesenvolvimento é o sequenciamento do exoma inteiro, conforme realizado no paciente em estudo, tal exame ainda tem um alto custo, o que pode torná-lo, na prática diária, inacessível para muitos centros genéticos (Méjécase et al., 2018).

O diagnóstico pode tardar pela falta de características ao nascer. No desenvolvimento da criança, as características físicas ficam mais evidentes. Mesmo com a diversidade de características, a avaliação clínica completa e achados físicos são fundamentais para um diagnóstico, no entanto, os exames genéticos são indicados para confirmação. Outros exames podem auxiliar no diagnóstico como a ultrassonografia que, no pré-natal, pode apontar malformações cardíacas, renais e retardo do crescimento intrauterino, a amniocentese e testes genéticos moleculares. Após o nascimento, é possível realizar a ressonância magnética na identificação de ausência de estruturas, radiografia das mãos, ecocardiogramas, além de exames oftalmológicos e auditivos que podem ser realizados durante o desenvolvimento da criança (Nord, 2018).

Ressalta-se que o acompanhamento médico deve ser periódico juntamente com uma equipe multidisciplinar, pois é fundamental para que o portador da síndrome tenha uma melhor evolução dentro do seu quadro buscando sempre direcionar a terapia individualizada para suas limitações (Nord, 2018).

Vale ressaltar, que atendimentos interdisciplinares são fundamentais no processo de neurodesenvolvimento e são modificáveis ao longo do tempo. Estamos diante de uma criança com diagnóstico precoce, o início imediato de tratamento e apoio multidisciplinar está embasado no fato de estar em plasticidade cerebral máxima, logo, perder essa janela de desenvolvimento é sinônimo de respostas clínicas mais lentas e que podem implicar em piores desfechos futuros, alterando drasticamente a autonomia, interação, comportamento e habilidades cognitivas, impactando nas atividades acadêmicas, laborativas e sociais, de forma a gerar prejuízo para si e para a sociedade.

Essa criança é assistida por uma rede multidisciplinar ampla, como fisioterapias diárias, terapeuta ocupacional, fonoaudiologia, nutricionista, acompanhamento de uma rede de médicos como neurologista, pediatra, gastroenterologista e demais áreas que auxiliam no desenvolvimento, assim como uma família proativa que buscar o melhor dentro de suas limitações.

4. Conclusão

Embora a Medicina Diagnóstica tenha cursado com diversos avanços ao longo da história, algumas patologias entrelaçam sintomas e geram dúvidas aos médicos, pacientes e familiares. Neste contexto, os exames diagnósticos dependem de estruturas complexas e muitas vezes de alta tecnologia. A complexidade performa uma das barreiras ao acesso ampliado à saúde.

O diagnóstico de uma doença raro é permeado por obstáculos quanto ao acesso as tecnologias pertinentes, mas também cursa com a necessidade de aceitação e compreensão sobre a síndrome. O cenário das famílias que convivem com a Coffin-Siris reflete ansiedade, medo e até mesmo uma sensação de “culpa” por parte dos pais, tendo como resultado certa frustração referente as perspectivas maternas.

O auxílio de profissionais capacitados para abordagem e acolhimento de familiares, principalmente pai, mãe e paciente são fundamentais para que não tenha uma resistência no tratamento sendo a aderência a principal ferramenta no processo de tratamento e desenvolvimento, necessitando do manejo das intempéries orgânicas ou emocionais.

Dos profissionais da saúde, sejam médicos, fonoaudiólogos, nutricionistas, enfermeiros, terapeutas ocupacionais, fisioterapeutas, entre outros, necessita-se abertura ao compartilhar o desafio e, principalmente, em apoiar os familiares, devido ao grande julgamento social que os mesmos podem enfrentar. Esse conjunto de rede de apoio auxilia no tratamento e evolução do tratamento e adaptação da criança na sociedade.

Este estudo difunde a informação e conhecimento sobre a síndrome de Coffin-siris além de elucidar aos profissionais de saúde e familiares a necessidade de diagnóstico precoce, propiciando melhor qualidade de vida e desenvolvimento adequado dentro de suas limitações, buscando o auge estimulatório para minimizar os impactos sociais causados pela síndrome.

Ademais, sugere-se outros estudos utilizando a mesma sistemática, a fim de aprofundar os estudos sobre a síndrome de Coffin-Siris e comparar as apresentações clínicas de cada indivíduo, com o objetivo de tornar mais enriquecedor para o meio acadêmico e científico.

Referências

- Aravena C, T., Castillo T, S., & Villaseca G, C. (2001). Síndrome de Coffin-Siris: casos clínicos y revisión de la literatura. *Revista Chilena de Pediatría*, 72(3). <https://doi.org/10.4067/s0370-41062001000300007>.
- Bramswig, N. C., Caluseriu, O., Lüdecke, H.-J., Bolduc, F. V., Noel, N. C. L., Wieland, T., Surowy, H. M., Christen, H.-J., Engels, H., Strom, T. M., & Wiczorek, D. (2017). Heterozygosity for ARID2 loss-of-function mutations in individuals with a Coffin-Siris syndrome-like phenotype. *Human Genetics*, 136(3), 297–305. <https://doi.org/10.1007/s00439-017-1757-z>.
- Brasil (2022). Doenças raras. *Ministério Da Saúde*. <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/doencas-raras-1>.
- Bilha, S. C., Teodoriu, L., & Velicescu, C. (2022). Pituitary hypoplasia and growth hormone deficiency in a patient with Coffin-Siris syndrome and severe short stature: case report and literature review. *Archive of Clinical Cases*, 9(3), 121–125. <https://doi.org/10.22551/2022.36.0903.10216>.
- Figueira, H., Medina, P., Jesus, G., Hanan, A., Júnior, E., & Hanan, S. (2021). Oral findings in Coffin-Siris syndrome: A case report. *Revista Portuguesa de Estomatologia, Medicina Dentária E Cirurgia Maxilofacial*, 62(1). <https://doi.org/10.24873/j.rpemd.2021.03.826>.
- Interfarma (2018). Doenças Raras: A urgência do acesso à saúde Fevereiro de 2018. <https://www.interfarma.org.br/app/uploads/2021/04/doencas-raras-a-urgencia-do-acesso-a-saude-interfarma.pdf>.
- Kniffin, C. L. (2020). Síndrome Coffin Siris. *OMIM*. Omim.org. <https://www.omim.org/about>.
- Mannino, E. A., Miyawaki, H., Santen, G., & Schrier Vergano, S. A. (2018). First data from a parent-reported registry of 81 individuals with Coffin-Siris syndrome: Natural history and management recommendations. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 176(11), 2250–2258. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.40471>.
- Marconi, M. A., & Lakatos, E. M. (2019). Fundamentos de Metodologia Científica. (8ª. ed.): *Atlas*.
- MedlinePlus (n.d). Genetics. *Medlineplus.gov*. <https://medlineplus.gov/genetics/>.
- Méjécase, C., Hummel, A., Mohand-Saïd, S., Andrieu, C., El Shamieh, S., Antonio, A., Condroyer, C., Boyard, F., Foussard, M., Blanchard, S., Letexier, M., Saraiva, J.-P., Sahel, J.-A., Zeitz, C., & Audo, I. (2018). Whole exome sequencing resolves complex phenotype and identifies CC2D2A mutations underlying non-syndromic rod-cone dystrophy. *Clinical Genetics*, 95(2), 329–333. <https://doi.org/10.1111/cge.13453>.
- Miranda, V. S. G., & Flach, K. (2019). Aspectos emocionais na aversão alimentar em pacientes pediátricos: interface entre a fonoaudiologia e a psicologia. *Psicologia em Estudo*, 24(0). [10.4025/psicoestud.v24i0.45247](https://doi.org/10.4025/psicoestud.v24i0.45247).
- NORD (National Organization for Rare Disorders) (n.d). Coffin Siris Syndrome. Retrieved November 7, 2022, from <https://rarediseases.org/rarediseases/coffin-siris-syndrome>.
- Okamoto, N. “Síndrome Coffin Siris”. Orphanet, 2019. [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=321&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=coffinsiris&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad\(es\)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Coffin-Siris&title=S%EEndrome%20de%20CoffinSiris&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=ES&data_id=321&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=coffinsiris&Disease_Disease_Search_diseaseType=Pat&Enfermedad(es)/grupo%20de%20enfermedades=S-ndrome-de-Coffin-Siris&title=S%EEndrome%20de%20CoffinSiris&search=Disease_Search_Simple).
- Schaefer, G. B., & Thompson, J. (2015). *Genética Médica: uma abordagem integrada*. (3a ed.). Grupo A. *AMGH Editora Ltda*.
- Souza, Í. P. de., Androlage, J. S., Bellato, R., & Barsaglini, R. A. (2019). Doenças genéticas raras com abordagem qualitativa: revisão integrativa da literatura nacional e internacional. *Ciência & Saúde Coletiva*, 24(10), 3683–3700. <https://doi.org/10.1590/1413-812320182410.17822019>.
- Ordóñez, M. P. T., & Oyervide, J. A. J. (2016). Síndrome de Coffin-Siris. *Revista de La Facultad de Ciencias Médicas de La Universidad de Cuenca*, 34(3), 69–75. <https://publicaciones.ucuenca.edu.ec/ojs/index.php/medicina/article/view/1230>.
- Vasileiou, G., Vergarajauregui, S., Endeke, S., Popp, B., Büttner, C., Ekici, A. B., Gerard, M., Bramswig, N. C., Albrecht, B., Clayton-Smith, J., Morton, J., Tomkins, S., Low, K., Weber, A., Wenzel, M., Altmüller, J., Li, Y., Wollnik, B., Hoganson, G., & Plona, M.-R. (2018). Mutations in the BAF-Complex Subunit DPF2 Are Associated with Coffin-Siris Syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, 102(3), 468–479. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2018.01.014>.
- Vasko, A., Drivas, T. G., & Schrier Vergano, S. A. (2021). Genotype-Phenotype Correlations in 208 Individuals with Coffin-Siris Syndrome. *Genes*, 12(6), 937. <https://doi.org/10.3390/genes12060937>.
- Vergano, S. S., & Deardorff, M. A. (2014). Clinical features, diagnostic criteria, and management of Coffin-Siris syndrome. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 166(3), 252–256. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31411>.