

Specifieke informatie Syndroomdiagnostiek

(versie mei 2025)

Website links:

[Hoeveelheid patiëntenmateriaal insturen](#)

[Uitslagtermijnen laboratoriumonderzoek](#)

Coffin-Siris syndroom/ Nicolaides-Baraitser syndroom

Coffin-Siris syndroom/ Nicolaides-Baraitser syndroom*

OMIM: 135900

Gen	Technieken
<i>ARID1A</i>	• Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 20) inclusief intron/exon overgangen • MLPA exon 1 t/m 20 (MRC-Holland kit P433-A1)
<i>ARID1B</i>	• Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 20) inclusief intron/exon overgangen • MLPA exon 1 t/m 20 (MRC-Holland kit P433-A1)
<i>SMARCA4</i>	• Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 3 t/m 37) inclusief intron/exon overgangen
<i>SMARCB1</i>	• Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 9) inclusief intron/exon overgangen
<i>SMARCE1</i>	• Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 11) inclusief intron/exon overgangen
<i>SMARCA2</i> *	▪ Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 3 t/m 37) inclusief intron/exon overgangen

Procedure :

Bij aanvraag voor bevestiging diagnose Coffin-Siris syndroom wordt standaard het CSS genpanel ingezet, tenzij anders is aangegeven. Voor ARID1A en ARID1B wordt zowel sequentie analyse als MLPA standaard uitgevoerd. Voor SMARCA4, SMARCB1, SMARCE1 en SMARCA2 wordt geen MLPA uitgevoerd omdat er in deze genen alleen missense mutaties en inframe deleties zijn beschreven bij patiënten met dit syndroom (zie Santen et al. 2013).

Detectie ratio:

Overall ongeveer 70%, zie ook Santen et al., 2013. Verdeling per gen bij mutatie-positieve patiënten:

ARID1A : ~10%

ARID1B : ~68%

SMARCA4 : ~10%

SMARCB1 : ~10%

SMARCE1 : ~2%

SMARCA2 : nog onbekend

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
<i>ARID1A</i>	AT-rich interactive domain-containing protein 1A	1p36.11	Autosomaal dominant, de novo	603024	NC_000001.10, NM_006015.4
<i>ARID1B</i>	AT-rich interactive domain-containing protein 1B	6q25.3	Autosomaal dominant, de novo	614556	NC_000006.11, NM_020732.3
<i>SMARCA4</i>	SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily A member 4	19p13.2	Autosomaal dominant, de novo	603254	NC_000019.9, NM_001128849.1
<i>SMARCB1</i>	SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily B member 1	22q11.23	Autosomaal dominant, de novo	601607	NC_000022.10; NM_003073.3
<i>SMARCE1</i>	SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily E member 1	17q21.2	Autosomaal dominant, de novo	603111	NC_000017.10, NM_003079.4
<i>SMARCA2</i>	SWI/SNF-related matrix-associated actin-dependent regulator of chromatin subfamily A member 2	9p24.3	Autosomaal dominant, de novo	600014	NC_000009.12, NM_003070.4

Databases / links:

Santen, GW et al. *Hum Mutat.* 2013;34(11):1519-28. Coffin-Siris Syndrome and the BAF Complex: Genotype-Phenotype Study in 63 Patients.

Ellis van Creveld syndroom

Ellis van Creveld syndroom

OMIM: 225500

Gen	Technieken
EVC	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 21) inclusief intron/exon overgangen
EVC2	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 22) inclusief intron/exon overgangen

Procedure:

Bij aanvraag voor Elles van Creveld syndroom worden beide genen tegelijk ingezet.

Detectie ratio:

33%

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
EVC	EVC	4p16,2	AR	604831	NM_153717.2
EVC2	EVC2	4p16.2	ER	607261	NM_147127.4

Peters Plus syndroom

Peters plus syndroom

OMIM: 261540

Gen	Technieken
<i>B3GLCT</i> (<i>B3GALTL</i>)	• Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 15) inclusief intron/exon overgangen. • MLPA exon 2 t/m 15 (homemade kit) voor de detectie van deleties en duplicaties.

Procedure :

Voor deze diagnostiek wordt voor de vraagstelling bevestiging/uitsluiting klinische diagnose en bij partnerscanningen standaard sequentie analyse en MLPA uitgevoerd.

Detectie ratio:

Ongeveer 25%, hoger bij sterke klinische verdenking.

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
<i>B3GLCT</i> (<i>B3GALTL</i>)	beta 3-glucosyltransferase	13q12.3	Autosomaal recessief	610308	NC_000013.10, NM_194318.3

Databases / links:

LOVD: chromium.liacs.nl/LOVD2/home.php?select_db=B3GALTL

Rubinstein-Taybi syndroom

Rubinstein-Taybi syndroom

OMIM: 180849 en 613684

Gen	Technieken
CREBBP	- Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 31) inclusief intron/exon overgangen. - MLPA exon 1 t/m 31 (MRC-Holland kit P313-B2) voor de detectie van deleties en duplicaties.
EP300	- Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 31) inclusief intron/exon overgangen. - MLPA exon 1 t/m 31 (MRC-Holland kit P333-A2) voor de detectie van deleties en duplicaties.

Procedure:

Bij aanvraag voor bevestiging diagnose Rubinstein-Taybi syndroom worden beide genen tegelijk ingezet, tenzij anders is aangegeven. Per gen wordt zowel sequentie analyse als MLPA standaard uitgevoerd.

Detectie ratio:

CREBBP: 30-35%

EP300: <10%

Gen	Gen Product	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentie sequentie
CREBBP	CREB binding protein	16p13.3	Autosomaal dominant, de novo	600140	NC_000016.8, NM_004380.2
EP300	E1A binding protein p300	22q13	Autosomaal dominant, de novo	602700	NC_000022.9, NM_001429.3

Databases / links:

CREBBP, LOVD: chromium.liacs.nl/LOVD2/home.php?select_db=CREBBP

EP300, LOVD: chromium.liacs.nl/LOVD2/home.php?select_db=EP300

Sotos syndroom, Sotos syndroom type 2, Marshall-Smith syndroom , Luscan-Lumish syndroom, Tatton-Brown-Rahman syndroom, en Weaver syndroom

OMIM:

Sotos syndroom (<i>NSD1</i>)	: 117550
Malan syndroom/Sotos syndroom type 2 (<i>NFIX</i>)	: 614753
Marshall-Smith syndroom (<i>NFIX</i>)	: 602535
Luscan-Lumish syndroom (<i>SETD2</i>)	: 616831
Tatton-Brown-Rahman syndroom (<i>DNMT3A</i>)	: 615879
Rahman syndroom (<i>H1-4</i>)	: 617537
Weaver syndroom (<i>EZH2</i>)	: 277590

Gen	Technieken/methode
<i>NSD1</i>	- Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 23) inclusief intron/exon overgangen. - MLPA exon 1 t/m 23 (MRC-Holland kit P026-E1) voor de detectie van deleties en duplicaties
<i>NFIX</i>	- Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 11) inclusief intron/exon overgangen - MLPA exon 2 t/m 11 (P026-E1) voor de detectie van deleties en duplicaties
<i>SETD2</i>	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 1 t/m 21) inclusief intron/exon overgangen
<i>DNMT3A</i>	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 23) inclusief intron/exon overgangen
<i>H1-4</i>	Sequentie analyse exon 1 inclusief intron/exon overgangen
<i>EZH2</i>	Sequentie analyse van de gehele coderende regio (exon 2 t/m 20) inclusief intron/exon overgangen

Procedure:

Voor Sotos syndroom (*NSD1*) diagnostiek wordt standaard WES (Whole exoomsequencing) en MLPA uitgevoerd. Indien geen (verklarende) variant gevonden wordt in *NSD1* kunnen ook de overige genen *NFIX*, *SETD2*, *DNMT3A*, *H1-4* en *EZH2* geanalyseerd worden. Alle genen kunnen ook als genpakket in één keer aangevraagd worden.

Voor Malan syndroom/Sotos syndroom type 2/Marshall-Smith syndroom (*NFIX*) wordt standaard WES en MLPA uitgevoerd.

Voor de overige genen (*SETD2*, *DNMT3A*, *H1-4* en *EZH2*) wordt een WES analyse verricht. In overleg kan een CNV-analyse, voor de detectie van deleties/duplicaties verricht worden voor deze genen op de WES data.

Detectie ratio:

Sotos syndroom:	Ongeveer 33%, hoger bij sterke klinische verdenking
Sotos-like syndroom:	lijkt redelijk zeldzaam, maar er is nog niet veel over bekend (Zie ook Malan et al., 2010)
Marshall-Smith syndroom:	hoog (Zie ook Malan et al., 2010)
Weaver syndroom:	onbekend

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
<i>NSD1</i>	Nuclear receptor binding SET domain protein	5q35.2-q35.3	Autosomaal dominant, de novo	606681	NC_000005.8, NM_022455.4
<i>NFIX</i>	Nuclear factor I/X	19p13.2	Autosomaal dominant, de novo (beide aandoeningen)	164005	NC_000019.9, ENST00000592199.1 (dit transcript omvat ook NM_002501.2).
<i>SETD2</i>	SET domain-containing protein 2	3p21.31	Autosomaal dominant, de novo	612778	NC_000003.12, NM_014159.6
<i>DNMT3A</i>	DNA methyltransferase	2p23.3	Autosomaal dominant, de novo	602769	NC_000002.12, NM_022552.4
<i>H1-4</i>	Histone gene cluster 1, h1 histone family, member e	6p22.2	Autosomaal dominant	142220	NC_000006.11, NM_005321.2
<i>EZH2</i>	Enhancer of Zeste Homolog 2	7q36.1	Autosomaal dominant, de novo	601573	NG_032043.1, NM_004456.4

Databases / links:

- LOVD: <https://databases.lovd.nl/shared/variants/NSD1/unique>
- Malan, V. et al. Distinct effects of allelic NFIX mutations on nonsense-mediated mRNA decay engender either a Sotos-like or a Marshall-Smith syndrome. *Am J Hum Genet.* 2010;87(2):189-98.
- Tatton-Brown K, Rahman N. The NSD1 and EZH2 overgrowth genes, similarities and differences. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2013;163C(2):86-91.

TAR (thrombocytopenia-absent radius) syndroom

Thrombocytopenia-absent radius (TAR) syndroom

OMIM: 274000

Gen	Technieken
1q21.1 gevoeligheidslocus	MLPA van het 1q21.1 gevoeligheidslocus voor TAR (MRC-Holland P297)

Procedure:

Er wordt alleen getest op de aanwezigheid van de deletie op 1q21.1. Recent is gepubliceerd dat patiënten ook drager zijn van een laag-frequente SNP in het RBM8A gen op het andere allel (zie Albers et al. 2012), hiervoor wordt echter niet getest. De deletie kan ook worden gedetecteerd met array onderzoek.

Detectie ratio:

hoog, vrijwel alle patiënten zijn drager van deze deletie

Gen	Genproduct	Locus	Overerving	OMIM nummer	Referentiesequentie
N.v.t.	N.v.t.	1q21.1	Autosomaal recessief? (zie Albers et al. 2012)	605313	N.v.t.

Databases / links:

Albers et al. Compound inheritance of a low-frequency regulatory SNP and a rare null mutation in exon-junction complex subunit RBM8A causes TAR syndrome. *Nat Genet.* 2012;44(4):435-439.