

Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndrome associé au gène SATB2 (SAS)

Centre de Référence des Anomalies du développement et
syndromes malformatifs de la région Sud-Est (CHU de Marseille)

&

Centre de Compétence des Anomalies du développement et
syndromes malformatifs de la région Sud-Est (CH de Toulon)

Filière AnDDI-Rares

Argumentaire

Mai 2021

Coordonnateurs : Pr Nicole PHILIP-SARLES

Dr Maude GRELET

Cet argumentaire a été élaboré par le centre de référence **CLAD Sud-Est**. Il a servi de base à l'élaboration du PNDS pour le **syndrome SATB2**.
Le PNDS est téléchargeable sur le site de la Haute Autorité de Santé (HAS)

Sommaire

Liste des abréviations.....	3
Préambule	4
Méthode de travail.....	5
Argumentaire.....	6
1. Recherche documentaire	6
1.1. Bases de données bibliographiques.....	6
1.2. Sites internet.....	6
1.3. Stratégie de recherche	7
1.4. Critères de sélection des articles.....	16
Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles.....	17
Annexe 2. Liste des participants.....	18
Références bibliographiques	19

Liste des abréviations

ACPA	Analyse chromosomique sur puce à ADN
ADI-R	Autism diagnostic interview revised
ADN	Acide désoxyribonucléique
ADOS-2	Autism Diagnostic Observation Schedule, 2nd edition
ALD	Affection de longue durée
AMM	Autorisation de mise sur le marché
CLAD	Centres labellisés anomalies du développement et syndromes malformatifs
CNV	Copy Number variation (variation du nombre de copies)
CPAM	Caisse primaire d'assurance maladie
CPDPN	Centre pluridisciplinaire de diagnostic prénatal
EEG	Electroencéphalogramme
FISH	Fluorescent in situ hybridisation (Hybridation in situ fluorescente)
GH	Growth hormone (hormone de croissance)
HAS	Haute autorité de santé
IRM	Imagerie par résonance magnétique
MDPH	Maison départementale des personnes handicapées
ODM	Ostéodensitométrie
ORL	Oto-rhino-laryngologie
PCR / qPCR	Polymerase chain reaction / PCR quantitative
PEC	Prise en charge
PECS	Picture exchange communication system
PNDS	Protocole national de diagnostic et de soins
RCP	Résumé des caractéristiques du produit
SAS	Syndrome associé à SATB2
SHD	Séquençage haut-débit
TDAH	Trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité
TSA	Trouble du spectre autistique

Préambule

Le PNDS sur le **syndrome SATB2** a été élaboré selon la « Méthode d'élaboration d'un protocole national de diagnostic et de soins pour les maladies rares » publiée par la Haute Autorité de Santé en 2012 (guide méthodologique disponible sur le site de la HAS : www.has-sante.fr). Le présent argumentaire comporte l'ensemble des données bibliographiques analysées pour la rédaction du PNDS.

Méthode de travail

La méthode utilisée pour l'élaboration de ce protocole national de diagnostic et de soins (PNDS) est celle des « Recommandations pour la pratique clinique »¹. Elle repose, d'une part, sur l'analyse et la synthèse critiques de la littérature médicale disponible, et, d'autre part, sur l'avis d'un groupe multidisciplinaire de professionnels concernés par le thème du PNDS.

Rédaction du PNDS

Un groupe de rédaction est constitué par le site de Marseille du Centre de référence et le site de Toulon du Centre de Compétence CLAD Sud-Est.

Après analyse et synthèse de la littérature médicale et scientifique pertinente, le groupe de rédaction rédige une première version du PNDS qui est soumise à un **groupe de lecture multidisciplinaire et multiprofessionnel**. Il est composé de professionnels de santé, ayant un mode d'exercice public ou privé, d'origine géographique ou d'écoles de pensée diverses, d'autres professionnels concernés et de représentants d'associations de patients et d'usagers. **Il est consulté par mail** et donne un avis sur le fond et la forme du document, en particulier sur la lisibilité et l'applicabilité du PNDS.

Les commentaires du groupe de lecture sont ensuite analysés et discutés par le groupe de rédaction qui rédige la version finale du PNDS. Une réunion physique est organisée en cas de besoin.

¹ Cf. Les recommandations pour la pratique clinique - Base méthodologique pour leur réalisation en France. Anaes, 1999.

Argumentaire

1. Recherche documentaire

1.1. Bases de données bibliographiques

La recherche documentaire, a été réalisée en en utilisant successivement les **mots clefs** suivants :

- SATB2
- SATB2-associated syndrome...
- Glass syndrome
- 2q32 deletion syndrome
- 2q33.1 microdeletion syndrome
- chromosome 2q32-q33 deletion syndrome
- SAS

Bases de données consultées :

- PubMed: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>
- Orphanet : https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?lng=EN
- Genetics Home Reference: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/satb2-associated-syndrome>
- OMIM : <https://www.omim.org/entry/608148?search=SATB2&highlight=satb2>
- NCBI : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK458647/>

Autres sites consultés :

- NORD (National organization for rare disorders)
- GARD (Genetic are rares disases information center)
- EURORDIS (Rares diseases Europe)
- Genetics Home references: <https://ghr.nlm.nih.gov/condition/>

1.2. Sites internet

La recherche documentaire via google.com a été réalisée en en utilisant successivement les **mots clefs** suivants :

- SATB2
- SATB2 associated syndrome

Sites trouvés via google.com :

- <https://satb2gene.com/>
- <https://www.satb2gene.org/>

La grande majorité des publications sur le SAS sont issues d'une équipe américaine qui, par l'intermédiaire d'une association de patients, regroupe toutes les données des patients. Chaque article de synthèse étant une mise au point de l'article précédent.

Il n'est donc pas possible de faire une étude contradictoire.

Comme dans les maladies rares en général, aucune étude n'atteint un niveau de preuves suffisant.

1.3. Stratégie de recherche

Tableau : Stratégie de recherche documentaire

Thème / mot(s) clé(s)	Période	Nombre total de références obtenues	Nombre d'articles analysés	Nombre d'articles cités dans bibliographie
Pubmed/ SATB2 associated syndrome (1)	1995-avril 2021	43	32	
Pubmed/ SATB2 deletion (2)	1983-avril 2021	47	22 (dont 13 communs à la recherche 1)	
TOTAL				41

Aspects neurodéveloppementaux						
Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche renseignée (oui/non)*	Critères de sélection des études	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Critères d'évaluation	Résultats et signification
Yamada et al 2019 Am J Med Genet A. Jun;179(6):896-899.	A partir de 3 cas de syndrome SAS, faire une revue de la littérature sur les aspects du langage de tous les patients publiés (30cas)	Non	Patients porteurs de mutations troncantes ou de délétions du gène SATB2 pour lesquels une information sur le développement du langage est disponible	Toutes les publications sur le sujet	Niveau de langage des patients	Sur 33 patients, seulement deux avaient des aptitudes verbales au-delà de quelques mots. Les patients avec une délétion complète du gène avaient de meilleures performances linguistiques que les patients porteurs d'une mutation troncante : 45% (5/11) des patients avec une large délétion disposaient de plusieurs mots dans leur répertoire, alors que seulement 18% (4/22) des patients avec une mutation troncante avaient 1 ou 2 mots. Les auteurs émettent l'hypothèse d'un effet dominant négatif lié au fait que les protéines tronquées ont un ou deux domaines qui restent reliés à l'ADN.
Cotton et al; Dev Med Child Neurol 2019	Décrire le type et la fréquence des troubles du comportement et du sommeil dans le syndrome SATB2	Faible niveau de preuve série de cas	31 patients	Questionnaire Strength and Difficulties et questionnaire de sommeil	Scores comparés à ceux d'un échantillon normatif	Les individus avec un syndrome SAS ont des scores de difficultés significativement plus élevés que la norme de la population générale : problèmes émotionnels (14.9 vs 7), problèmes avec les pairs (48.4 vs 10) ; hyperactivité (48.4 vs 9) ; comportement prosociaux altérés (45.2 vs 9) Fréquence des difficultés de sommeil présents chez la moitié des individus (10 patients dans tranche d'âge 5-15 ans)
Lewis et al. <i>Pediatr Neurol.</i> 2020	Description EEG et type d'épilepsie dans le syndrome SATB2	Faible niveau de preuve étude rétrospective de cas	101 individus de 3 mois à 34 ans	Observationnel Tous les tracés d'EEG ont été relu par un pédiatre spécialisé et les imageries par une même équipe de 3 personnes		Etude rétrospective sur les données EEG de 101 patients SAS. <u>Données EEG :</u> Les EEG de 51 personnes ont pu être analysés. 41/101 patients avaient au moins 1 EEG anormal : 38/41 des décharges épileptiques, 28/41 localisation centrale ; 31/101 patients ont eu un EEG de sommeil : 31/31 activité épileptique 17/101 patients ont une épilepsie clinique définie avec un âge de début moyen de 3 ans et 2 mois et le plus souvent une épilepsie focale ; <u>Traitement :</u> 29 patients ont eu ou ont au moins 1 traitement antiépileptique dont 10 avec au moins 3 traitements anti épileptiques; certains patients sans épilepsie clinique ont eu un traitement après évaluation par un neurologue. Le levetiracetam est l'anti épileptique le plus commun dans cette étude mais de par sa mauvaise tolérance, il n'a été poursuivi que chez 2 patients. <u>Données IRM :</u> Les imageries cérébrales de 31 patients ont pu être analysées : 21/31 considérées anormales et 19 avec retard de myélinisation et/ou hyperintensité de la SB Pas de corrélation entre les anomalies à l'IRM ou le type de mutation et le diagnostic d'épilepsie <u>Recommandations :</u> EEG de base avec EEG de sommeil chez tous les patients SAS même sans épilepsie clinique ; pas de recommandation sur les traitements anti épileptique

Argumentaire du PNDS Syndrome associé au gène SATB2 (SAS)

Thomason A, et al Clin Genet. 2019 Dec;96	Description des troubles du langage et de l'alimentation chez 61 patients	Faible niveau de preuve étude rétrospective de cas	61 patients âgés de 26 mois à 29 ans	Evaluation par des orthophonistes	Echelle Test for Auditory Comprehension of Language-Fourth Edition (TACL-4) et Communication Function Classification System (CFCS) et Linguistic System's Articulation Test (LAT)—Apraxia Screening Summary	<p>1^{er} mode de communication : gestuelle (59%) avec ou sans signes avec ou sans pictogramme</p> <p>1^{er} mode de communication : verbale pour 22,9%</p> <p>40 patients avec caractéristiques d'apraxie</p> <p>1^{er} mot en moyenne à 27,6 mois (8-66 mois)</p> <p>Vocabulaire moyen de 28,6 mots (0-500) et de 10 mots si on enlève 3 patients qui ont 200, 350, 500 mots respectivement</p> <p>36,1% fente palatine (22/61) hypernasalité légère à modérée était présente chez 18% des individus sans fente palatine</p> <p>63,3% Hypersialorrhée (38/60)</p> <p>Difficultés de mastication (68%) et excès d'aliments dans la bouche (65%), dysphagie (61%) sont fréquemment rapportés</p> <p>Pas de corrélation génotype phénotype</p> <p>Prise en charge en orthophonie, utilisation de modes de communication non verbale, avis ORL</p>
---	---	--	--------------------------------------	-----------------------------------	---	--

Revue générale

Auteur, année, référence, pays	Objectif	Méthodologie, niveau de preuve	Population	Intervention	Critères de jugement	Résultats et signification
Döcker D, et al Eur J Hum Genet. 2014 Aug;	Description du SAS	Revue de la littérature et un nouveau cas	7 patients dont 1 nouveau	Observationnel	Signes cliniques et paracliniques	<p>Nouveau cas avec mutation déjà rapportée p.R239*</p> <p>Revue littérature : 4 patients avec délétion, 1 patient avec duplication et 1 patient avec mutation p.R239*</p> <p>Nouvelle entité clinique : Syndrome associé au gène SATB2 :SAS dont les signes cliniques sont la déficience intellectuelle avec absence de langage ou langage limité, troubles du comportement, anomalies cranofaciales et problèmes dentaires</p>
Zarate et al; 2018 Am J Med Genet A. Apr;176(4): 925-935.	Description génotypique et phénotypique de la plus grande cohorte de patients SAS	Séries de cas Faible niveau de preuve	72 patients atteints de SAS dont 46 nouveaux cas 41 hommes / 31 femmes Agés de 8 ans et 8 mois à 34 ans	Observationnel	Signes cliniques et paracliniques	<p>Phénotype SAS : 72% difficultés alimentaires dans l'enfance (51/71), 29%(28/72) retard de croissance post-natal, 83% sialorrhée (57/69) , 100% anomalies dentaires après l'âge de 1 an, 40% fente palatine, 25% palais haut arqué, 76%(13/17) ostéopénie, et 12/18 ont des PAL élevées, 47%(26/55) anomalies non spécifiques à l'IRM cérébrale, 19% épilepsie, 37% troubles à la marche, 74% hypotonie, 100% retard de développement, 82% < 10 mots ou pas de langage à 10ans, 85% troubles du comportement, dysmorphie décrite chez 47 individus</p> <p>Génétique : 26 anomalies cytogénétiques 16 délétions >1Mb emportant SATB2 et des gènes adjacents, 8 délétions intragéniques, 2 duplications de 2,9Mb, 7/9 testées de novo et mosaïcisme germinale pour les 2 duplications dans une même fratrie</p> <p>46 variants ponctuels : 38/39 de novo et 1 cas de mosaïcisme somatique chez un père, majorité de variants faux sens</p> <p>Recommandations pour le diagnostic : CGH en premier, puis panel</p> <p>Corrélation génotype-phénotype : patients avec large délétions ont plus d'anomalies uro-génitales, cardiaques et ectodermiques, sont diagnostiqués plus tôt, et ont plus de chance d'avoir un retard de croissance, la sialorrhée est plus fréquente si variants faux-sens ou non sens</p>

Argumentaire du PNDS Syndrome associé au gène SATB2 (SAS)

						<p><u>Prise en charge et surveillance</u> : support nutritionnel si difficultés d'alimentation, prise en charge ORL si fentes, orthophonie et développement de communication non verbale, neurodéveloppement, surveillance croissance, ophtalmologique, dentaire, épilepsie, ostéopénie avec ODM après l'âge de 5 ans</p>
Bengani et al 2017; Genet Med. Aug;19(8):900-908.	Description Clinique et analyses fonctionnelles de 19 nouveaux patients	Série de cas Faible niveau de preuve	20 patients diagnostiqués dans le cadre de l'exploration d'un DI.	Observationnel	Signes cliniques Etude de la mobilité intranucléaire de SATB2	<p><u>Phénotype</u> : retard du neurodéveloppement (19/19), absence de langage (16/19), croissance normale (17/19), fente palatine (9/19, anomalies dentaires (8/19)</p> <p>Description d'un cas de mosaïque germinale avec 2 frères portant le même variant</p> <p><u>Sur le plan moléculaire</u> : 11 (11/19) mutations considérées comme des pertes de fonction : 2 altérant des sites d'épissage, 4 non sens, 5 frameshift. Sur les 8 mutations faux-sens, 7 étaient situées dans un domaine CUT (6 sur CUT1 et 1 CUT2) avec des prédictions pathogènes (PolyPhen/SIFT) et 1 située entre CUT2 et HOX considérée bénigne (PolyPhen/SIFT). Les faux sens situés dans les domaines CUT résulteraient en une perte de l'activité de liaison à l'ADN.</p> <p><u>Phénotype/Génotype</u> : pas de corrélation selon le type de mutation faux sens vs non sens</p>
Zarate et al, 2017 Clin Genet. Oct;92(4):423-429.	Description phénotypique et revue de la littérature des patients avec variants ponctuels dans SATB2	Série de cas Faible	12 nouveaux patients (8 hommes, patients âgés de 2ans ½ à 14 ans ½) porteurs de variants faux-sens/frameshift/non-sens+ revue de la littérature des 12 cas avec variants ponctuels	Observationnel	Signes cliniques et paracliniques	<p><u>Phénotype</u> : 33%(4/12) retard de croissance post natal, 75% (7/12) difficultés alimentaires, 100% retard de développement (âge médian à la marche 20,9 mois), 100% pas de phrases et 58% aucun langage, 92%(11/12) personnalité trop amicale/joviale, 75% (9/12) troubles du comportement avec 42% (5/12) déficit attentionnel/hyperactivité, 33%(4/12) troubles du sommeil, anomalies à l'IRM cérébrale chez 6/9 (3 retard de myélinisation, 3 anomalies de la substance blanche), 1 cas d'épilepsie traitée, 25% (3/12) avec des troubles à la marche/troubles d'équilibre, 100% d'anomalies dentaires, dysmorphie : 67%(8/12) philtrum long et/ou plat, 50% (6/12) yeux enfoncés, 33%(4/12) vermillon fin de la lèvre supérieure, 1 courbure tibiale bilatérale, 42% (5/12) hypersialorrhée, 2 cas de pouces larges, 1 cas clinodactylie et asymétrie des membres inférieures</p> <p><u>Génétique</u> : 4 des 5 faux-sens situés dans le domaine CUT nécessaire à la régulation d'expression de gènes par SATB2</p> <p><u>Corrélation phénotype/génotype</u> : non significatif entre faux sens et frameshift/non sens pour les fentes palatines,</p> <p>3 cas décrits avec courbure tibiale dans la littérature associés à des variants tronçants</p>
Zarate et al, 2017, Gene Reviews	Résumé/Guide des caractéristiques cliniques, génétiques, du diagnostic, de la prise en charge, du conseil génétique	Rétrospectif Faible	Revue de la littérature sur le SAS	Observationnel	Guide diagnostic/prise en charge/conseil génétique	<p><u>Signes cliniques devant faire suspecter un SAS</u> :</p> <ul style="list-style-type: none"> -troubles du neurodéveloppement sévère avec hypotonie, difficultés d'alimentation, atteinte sévère du langage ou absence de langage, retard psychomoteur/déficiência intellectuelle -Troubles du comportement -Anomalies du palais -Anomalies dentaires <p><u>Génétique</u> : 61% variants ponctuels intragéniques, 22% de délétions emportant SATB2, 9% de délétions/duplications intragéniques, 8% de translocations</p> <p><u>Etablir le diagnostic</u> :</p> <p>CGH en premier puis panel de gènes ou exome et en dernier recours caryotype</p> <p>Corrélation génotype/phénotype : les anomalies urogénitales, cardiaques et ectodermiques seraient plus communes dans les larges délétions</p>

Argumentaire du PNDS Syndrome associé au gène SATB2 (SAS)

						<p><u>Evaluation initiale</u> :</p> <p>neurologique (développement, neuropsychologue, EEG si suspicion d'épilepsie, +/- IRM si épilepsie), ORL + dentiste (palais, dents), Gastro entérologue + endocrinologue (alimentation et croissance), orthopédiste/rhumatologue (anomalies squelettiques, ODM), ophtalmologue, cardiologue (+/-ETT), urologue (cryptorchidie..)généticien et pédiatre</p> <p><u>Traitements en fonction des symptômes</u> (pas de recommandations pharmacologiques spécifiques au SAS)</p> <p><u>Surveillance</u> : neurologique, dentaire, croissance, sommeil, ostéopénie, scoliose, ophtalmologique</p> <p><u>Prévalence</u> : estimée à 0,24%-0,3% des causes de déficience intellectuelle</p> <p><u>Conseil génétique</u> : quasiment tous de novo mais cas de mosaïcisme rapportés</p> <p>DPN et DPI possible si anomalie génétique identifiée</p>
Zarate et al, Clinical Genetics 2021	Comparaison phénotypique SAS avec délétion vs autre anomalie moléculaire			Observationnel	Signes cliniques et paracliniques	<p>Données cliniques de 50 patients porteurs d'une délétion comprise entre 600kb et 26,3Mb</p> <p>Pas de différence avec les autres SAS pour la déficience intellectuelle, le retard de langage sévère, les troubles du comportement et les anomalies craniofaciales</p> <p>Retard statur pondéral plus fréquent : 20/41 ont un poids <3DS et 15/37 une taille <3DS 12/33 microcéphalie</p> <p>Seulement 1 patient a été traité par GH</p> <p><u>Atteinte cardiovasculaire plus fréquente</u></p> <p>11 patients avec délétion emportant BMPR2 : 3 HTAP diagnostiquées dans les premières semaines de vie</p> <p>10 patients avec délétion emportant COL3A1 et COL5A2 : 2 dilatations aortiques (sur 6 patients avec ETT)</p> <p><u>Recommandations</u> : ETT pour les patients avec délétion impliquant COL3A1 et/ou COL5A2 et/ou BMPR2</p>
Cas cliniques						
Van Buggenhout G et al Eur J Med Genet. 2005 Jul-Sep;48(3):276-89.	Cas Clinique	Description De 4 cas		Observationnel		<p>Description de 4 patients ayant une délétion 2q32q33 détectée en CGH array confirmée par FISH</p> <p>Les 4 patients présentaient une déficience intellectuelle, des troubles du langage, des anomalies dentaires</p> <p>2 patients présentaient une fente palatine, 2 un palais haut, 3 des troubles du comportement</p>
Vieira AR, et al PLoS Genet. 2005 Dec;1(6):e64	Séquençage de gènes candidats chez des patients porteurs d'une fente palatine non syndromique					<p>Identification chez un patient (fente labiale bilatérale et fente palatine) de la variation T190A dans SATB2 héritée de sa mère asymptomatique et non retrouvée chez 200 cas contrôles, prédite bénigne dans polyphen</p>
Urquhart J, et al Eur J Med Genet. 2009 Nov-Dec;52(6):454-7	Cas Clinique	Description d'un cas		Observationnel		<p>Description d'un patient ayant une délétion de 4,5Mb en 2q33.1 emportant SATB2 identifiée en SNParray</p>

Argumentaire du PNDS Syndrome associé au gène SATB2 (SAS)

Tegay DH, et al Clin Genet. 2009 Mar;75(3):259-64.	Cas Clinique	Description d'un cas		Observationnel		Description d'un patient présentant cliniquement un syndrome de Toriello Carey et porteur d'une translocation (2;14) de novo interrompant SATB2 1er cas de syndrome de Toriello Carey associé à SATB2 Signes cliniques communs Toriello Carey et SAS : séquence de Pierre Robin, déficience intellectuelle, épilepsie, atteinte osseuse Signes cliniques différents : dysmorphie
Balasubramanian M, et al J Med Genet. 2011 May;48(5):290-8.	Cas Clinique	Description de 7 cas		Observationnel		Description de 7 nouveaux patients ayant une délétion entre 35kb à 10,4Mb identifiée en CGHarray
Talkowski ME et al Cell. 2012 Apr 27;149(3):525-37	Recherche de SNV chez des patients ayant une translocation et un trouble du neurodéveloppement			Observationnel		Identification d'un point de cassure dans le gène SATB2 chez un patient présentant un TSA porteur d'une translocation (2 ;6) (q 33.1;q16.3)
Kaiser AS, et al Eur J Hum Genet. 2015 May;	Cas Clinique	Description d'un cas		Observationnel		Description d'un cas ayant une duplication intragénique de SATB2 de novo et un phénotype de SAS identifiée en SNParray confirmée par MLPA
Yu N et al Ann Lab Med. 2015 Mar;	Cas Clinique	Description d'un cas		Observationnel		Description d'un cas avec une délétion 2q32q33 de 7,5Mb emportant SATB2 identifiée en CGHarray et MLPA
Zarate YA, et al Am J Med Genet A. 2015 May	Cas Clinique	Description de 5 cas		Observationnel		Description de 5 patients avec mutation de novo dans SATB2 1 patient présente de l'hirsutisme 2 patients avec ostéopénie 1 des patients est porteur en plus d'une mutation pathogène homozygote dans DLD responsable du Déficit en Pyruvate Deshydrogénase
Gregoric Kumperscaket al J Int Med Res. 2016 Apr;44(2):395-402.	Cas Clinique	Description d'un cas		Observationnel		Description d'une femme de 37ans avec une délétion de 8,6Mb en 2q32q33 comprenant 22 gènes OMIM.Elle avait une déficience intellectuelle avec troubles du langage (quelques mots), une fente palatine, des troubles du comportement. Elle a présenté à 12 ans une régression avec déclin cognitif (diminution QI et aucun mot) et majoration des troubles du comportements
Lee JS et al . Clin Genet. 2016 Jun	Cas clinique	Description de 2 cas Faible		Observationnel		Description de 2 jeunes filles non apparentées avec mutation de novo dans SATB2 présentant quelques signes cliniques pouvant faire évoquer un syndrome de Rett like en faveur d'une grande variabilité clinique dans le syndrome SAS.
Schwartz et al, Am J med Genet A 2017 ; 173 : 809-12	Cas clinique	Description d'un cas Faible		Observationnel		Description de jumeaux monozygote porteurs d'une mutation SATB2 et présentant un tableau Clinique typique. Cette mutation p.R459 a déjà été décrite. La différence de présentation clinique entre les deux jumeaux et l'autre cas de la littérature est en faveur d'une grande variabilité clinique dans le syndrome SAS.
Lv HY, et al. Clin Lab. 2018 Apr	Cas clinique	Description d'un cas Faible		Observationnel		Description d'une jeune fille porteuse d'une mutation non sens dans SATB2
Abe-Hatano C, . Am J Med Genet A. 2021 May;185(5):1468-1480. doi: 10.1002/ajmg.a.62138. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33624935.	WGS chez des patients avec déficience intellectuelle			Observationnel		Whole genome sequencing chez 45 patients japonais avec déficience intellectuelle Identification chez une fille qui présente une hypotonie, un retard de développement, un strabisme, vocabulaire de 3 mots à 9ans, d'une mutation p.(G392R) de novo dans SATB2

Aspects dentaires						
Scott et al, 2019 Spec Care Dentist. Mar;39(2):220-224.	Décrire le phenotype radiographique dentaire des patients SAS	Faible niveau de preuve	37 patients (19 femmes) âgés de 2 à 20 ans	Observationnel	Identifier, diagnostiquer et documenter l'atteinte dentaire dans le SAS	<u>Examen clinique chez 37 patients</u> : éruption dentaire retardée (67,6%), bruxisme (73%), sialorrhée (89,2%), macrodontie (67,6%), augmentation des traumatismes des dents antérieures (27%), <u>Panoramique dentaire chez 16 patients</u> : retard d'apparition des racines des dents définitives (68,8%), retard ou absence des 2 ^{ndes} prémolaires (mandibulaire 81,2%, maxillaire 25%), malformations dentaires (56,3%), taurodontisme (primaire 31,3%, permanent 25%) <u>Troubles associés</u> : insomnie, hyperphagie, troubles de l'alimentation (gastrostomie, hyperphagie), augmentation du seuil de tolérance à la douleur
Kikuri et al: 2018; Am J Med Genet A. Dec;176(12):2614-2622.	Description de 3 patients	Faible niveau de preuve		Observationnel		Description de trois patients porteurs d'un syndrome SATB2 par mutation de novo et présentant des odontomes multiples. Mise en évidence d'une diminution de l'expression de SATB2 dans les cellules du mésenchyme dentaire d'un patient
Scott et al, 2018 Clin Oral Investig. Nov;22(8):2947-2951.	Décrire le phenotype radiographique dentaire des patients SAS		Patients présentant un syndrome SATB2 recruté par l'intermédiaire d'une consultation pluridisciplinaire et ayant eu des radiographie manoramiques dentaires. 18 patients ; 12M/6F, âge médian 8,5ans.	Analyse des clichés par une même équipe	Anomalies radiologiques dentaires	Présence d'anomalies radiologiques dentaires chez tous les patients : - retard d'éruption des secondes prémolaires mandibulaires (83%) ; retard de développement des racines des dents permanentes (78% ; dents mal-implantées (56%) ; dents malformées (44%), taurodontisme (44%)
Aspects osseux						
Zarate et al: 2018; Clin Genet. Mar;93(3):588-594.	Déterminer l'utilité et la stratégie de dépistage des anomalies de la minéralisation osseuse dans le syndrome SATB2	Faible niveau de preuve. Série de cas et revue de la littérature	Patients présentant à la fois un syndrome SATB2 et une diminution de la densité minérale osseuse (Z-score < ou = -2DS): 7 patients dont 5 nouveaux et revue de la littérature de 9 patients	Observationnel	Atteinte osseuse et prise en charge	Prévalence inconnue dans le SAS de l'ostéopénie/ostéoporose, probablement sous estimée. A rechercher devant des fractures répétées, non expliquées et/ou disproportionnées par rapport au traumatisme mais aussi devant une courbure tibiale. Pas de corrélation génotype-phénotype significative, toutefois, 22% des SAS avec variants intragéniques ont une densité osseuse anormale. <u>Recommandations</u> : ODM à partir de l'âge de 5ans avec bilan biologique phosphocalcique incluant dosage des PAL. Prise en charge nutritionnelle (apport Vitamine D et calcium) +/- traitement par biphosphonate ou inhibiteur RANKL. Peu de recul sur leur efficacité et leur indication dans ce syndrome.
Boone et al: 2016; Am J Med Genet A. Nov;170(11):3028-3032.	Description du phénotype osseux chez un patient avec un frameshift dans le dernier exon de SATB2	Faible niveau de preuve	1 patient avec atteinte osseuse c.2018dupA; p.(H673fs)	Observationnel	Atteinte osseuse et mécanisme moléculaire	Variant frameshift hétérozygote (c.2018dupA ;p.(H673fs)) situé dans de le dernier exon (exon 11) de SATB2 retrouvé chez un patient de 15 ans ayant une atteinte osseuse apparue à partir de 5 ans : > 5 fractures , scoliose, courbure tibiale et fémorale, ostéopénie (Zscore=-1.7DS) avec anomalie du bilan biologique (PAL, ostéocalcine augmentées). Hypothèse d'un effet dominant négatif expliquant l'atteinte osseuse. Pénétrance de l'atteinte osseuse fonction de l'âge.

Mécanismes moléculaires

Zarate et al, Hum Mutation 2019	Description de 120 variants et du phénotype associé	Faible niveau de preuve	120 variants identifiés chez 158 individus dont 38 nouvelles variations	Observationnel		<p>Variants les plus fréquents sont les tronquants 42,5% (51/120) puis les faux-sens 25,8%, les délétions intragéniques 5%, les duplications intragéniques 2,5% et enfin un variant in-frame (0,8%)</p> <p>Variants sur tous les exons avec une prédominance pour les exons 8,9 et 11.</p> <p>Variants faux sens surtout localisés dans les domaines CUT1, CUT2 et HOX</p> <p>Effet perte de fonction mais potentiel effet dominant négatif pour certains</p> <p>Le plus souvent de novo, mais cas de mosaïcisme rapporté (2 familles/155)</p> <p>Phénotype SAS : pouce/hallux larges retrouvés chez 34% des patients</p>
FitzPatrick et al Hum Mol Genet. 2003 Oct 1;12(19):2491-50	Identification de SATB2 comme gène majeur du syndrome microdélétionnel 2q32q33		2 patients	Observationnelle		<p>Reprise des analyses chez 2 patients présentant des translocations impliquant la région 2q et les signes cliniques suivant : fente palatine, retard des acquisitions et dysmorphie.</p> <p>Mise en évidence chez un patient du point de cassure dans le gène SATB2 (entre les exons 2 et 3) et chez l'autre patient à 130kb en 3' du signal de polyadénylation du gène</p>
Rosenfeld JA et al PLoS One. 2009 Aug 10;4(8):e6568.	Description des 1ers cas de délétion intragénique	Faible niveau de preuve	3 patients	Observationnel		<p>1^{ère} description de 3 patients ayant une délétion intragénique de SATB2(173,1Kb à 185,2Kb)</p> <p>Les patients présentaient des signes cliniques du syndrome de microdélétion 2q32q33 : déficience intellectuelle, anomalies dentaires et pour l'un d'entre eux une fente palatine, des troubles du comportements chez 2 patients</p> <p>SATB2 : gène majeur du syndrome de microdélétion 2q32q33, son haploinsuffisance est responsable de certains signes du syndrome microdélétionnel 2q32q33</p>
Lieden et al, Am J Med Genet 2014 ; 164A : 3083-7	Description du 1er cas avec une duplication intragénique de SATB2	Faible niveau de preuve	1 patient	Observationnel	Duplication intragénique de SATB2 responsable du phénotype du SAS	<p>Phénotype compatible avec SAS : retard développement moteur, absence de langage, DI modérée à sévère, fente palatine, anomalies dentaires (oligodontie, anomalies de forme...), multiple fractures, courbure tibiale, fessum des genoux, pieds plats, ostéoporose légère à modérée</p> <p>En plus : prématurité (33SA) hémiparésie spastique</p> <p>Duplication intragénique en tandem emportant les exons 5,6 et 7 de novo détectée en CGH puis confirmée et précisée en MLPA et en WGS low coverage</p>
Leoyklang P, et al Hum Mutat. 2007 Jul;28(7):732-8.	Description du 1er cas avec SNV	Description d'un cas		Observationnel		<p>1^{er} patient décrit avec un SNV dans SATB2 : p.R239* de novo</p> <p>Il présente : déficience intellectuelle profonde, malformation cranio faciale dont fente palatine, ostéoporose, épilepsie, personnalité joviale</p> <p>Phénotype plus sévère que les patients porteurs d'une délétion, hypothèse d'un effet dominant négatif pour cette mutation</p>
Mosaïque parentale						
Qian et al, Frontiers in Genetics 2019, vol10, art630	Description d'une famille avec une mosaïque parentale	Faible niveau de preuve	Une famille Chinoise	Observationnelle		<p>1 frère et sa sœur porteurs d'une délétion de 4,9kb intragénique du gène SATB2 en 2q33.1 détectée par SNParray et d'une duplication de 711kb en 2q35. Leur phénotype est compatible avec le SAS. Les parents sont asymptomatiques. La CGHarray chez les parents n'a pas retrouvé la délétion intragénique de SATB2, le père porte la duplication en 2q35. Une amniocentèse sur la grossesse suivante a été réalisée, la SNParray sur le fœtus a mis en évidence la même délétion intragénique de SATB2 que chez les enfants, une IMG a été réalisée. La réalisation d'une GAP PCR sur sang périphérique puis une migration sur gel des amplifications obtenues, a mis en évidence l'amplification des mêmes bandes chez les enfants</p>

Argumentaire du PNDS Syndrome associé au gène SATB2 (SAS)

						et leur père avec une amplification moindre chez le père ; les bornes de la délétion ont été précisées avec une taille de délétion de 3kb. Une GAP PCR à partir du liquide séminal du père a mis en évidence l'amplification des mêmes bandes que dans le sang. Une droplet PCR à partir de prélèvements du père a retrouvé la délétion intragénique du gène SATB2 en mosaïque de 13,16% et de 16,68% dans le sang et le liquide séminal respectivement.
Grelet et al, Clin Dysmorphology, 2019, 205	Description d'une famille avec une mosaïque parentale	Faible niveau de preuve	Une famille Turque	Observationnel		3 frères porteurs d'une délétion de 121kb intragénique de SATB2 identifiée en CGHarray, avec un phénotype chez les 3 frères compatibles avec un SAS. Les parents sont asymptomatiques. La CGHarray à partir du sang périphérique chez eux met en évidence la délétion chez la mère en mosaïque à 30%. Cette mosaïque est estimée à 22% et 27% par FISH sur le prélèvement sanguin et buccal respectivement de la mère.

1.4. Critères de sélection des articles

* date de début et fin de la recherche, bases de données, mots clés renseignés

Recommandations de bonne pratique						
Auteur, année, référence	Objectif	Stratégie de recherche bibliographique renseignée (oui/non)*	Recueil de l'avis des professionnels (non, oui, lesquels)	Recueil de l'avis des patients (non, oui)	Populations et techniques (ou produits) étudiées	Résultats (avec grade des recommandations si disponible)
Zarate et Fish ; 2017 Am J Med Genet A. Feb;173(2):327-337.	Rôle de SATB2 Description phénotypique du SAS	Oui pour les données cliniques via PubMed "SATB2," "SATB2-associated syndrome," "Glass syndrome," "2q32-q33 deletion syndrome," and "2q33.1 microdeletion syndrome."	?	Données déjà publiées	Données cliniques et génotypiques des patients publiés : 17 délétions larges, 3 duplications intragéniques, 4 délétions intragéniques, 6 translocations interrompant SATB2, 11 mutations	Proposition de l'acronyme SATB2 pour les critères majeurs du SAS : « S, Severe speech anomalies; A, Abnormalities of the palate; T, Teeth anomalies; B, Behavioral issues with or without Bone or Brain MRI anomalies, and age of onset before 2 years of age (S.A.T.B.2). Larges délétions associées à des anomalies uro-génitales, cardiaques, ectodermiques Evaluation initiale : génétique, neurologique (IRM, EEG), psychologique/psychiatrique, évaluation initiale orthophonie, ORL, gastroentérologue, musculosquelettique, dentaire Surveillance/ prise en charge multidisciplinaire : conseil génétique adapté, traitement épilepsie si présente, psychomotricité, orthophonie, psychologue/psychiatre, ORL, surveillance de la minéralisation osseuse, dentaire

Annexe 1. Recherche documentaire et sélection des articles

Recherche documentaire

Sources consultées	Bases de données : Sites internet :
Période de recherche	Jusqu'en 2021
Langues retenues	Anglais
Mots clés utilisés	SATB2 SATB2 associated patient
Nombre d'études recensées	
Nombre d'études retenues	

Critères de sélection des articles

Selon le type de la publication et le thème traité.

Annexe 2. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Pr Nicole PHILIP-SARLES, Centre de référence constitutif « anomalies du développement et syndromes malformatifs » de la région Sud-Est, Centre de Marseille et le Dr Maude GRELET, Centre de compétence « anomalies du développement et syndromes malformatifs » de la région Sud-Est (CH Toulon).

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Pr Nicole PHILIP-SARLES, Génétique, APHM, Marseille
- Dr Tiffany Busa, Génétique, APHM, Marseille
- Dr Maude Grelet, Génétique, CH Toulon
- Pr Valérie Cormier-Daire, génétique APHP
- Pr Mathieu Milh, neuropédiatrie, APHM, Marseille
- Pr Corinne Tardieu, odontologiste, APHM, Marseille

Groupe de travail multidisciplinaire

- Sylviane Peudener, neuropédiatrie CHU Brest
- Marie-Cecile Manière, odontologiste,;
- Joséphine Carou, médecine générale, Gouesnach
- Laurence Faivre, génétique, CHU Dijon
- Alain Verloes, génétique, APHP Robert Debré
- Sylvie Manouvrier, génétique, CHRU de Lille
- Sylvie Odent, génétique, CHU de Rennes
- Patrick Edery, génétique, CHU de Lyon
- Didier LACOMBE, génétique, CHU de Bordeaux
- Massimiliano ROSSI, génétique, CHU de Lyon
- Camille Gobin, Association Française du SATB2

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt. Les déclarations d'intérêt sont en ligne et consultables sur le site internet de la filière AnDDI-Rares (<http://anddi-rares.org/nos-actions/soigner/guides-procedures-protocoles.html>).

Modalités de concertation du groupe de travail multidisciplinaire

Mails

Références bibliographiques

- 1: Zarate YA, Fish JL. SATB2-associated syndrome: Mechanisms, phenotype, and practical recommendations. *Am J Med Genet A*. 2017 Feb;173(2):327-337. doi: 10.1002/ajmg.a.38022. Epub 2016 Oct 24. PMID: 27774744; PMCID: PMC5297989.
- 2: Zarate YA, Kaylor J, Fish J. *SATB2-Associated Syndrome*. 2017 Oct 12. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Mirzaa G, Amemiya A, editors. *GeneReviews* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2021. PMID: 29023086.
- 3: Scott J, Adams C, Beetstra S, Zarate YA. SATB2-associated syndrome (SAS) and associated dental findings. *Spec Care Dentist*. 2019 Mar;39(2):220-224. doi: 10.1111/scd.12340. Epub 2019 Jan 16. PMID: 30648748.
- 4: Lewis H, Samanta D, Örsell JL, Bosanko KA, Rowell A, Jones M, Dale RC, Taravath S, Hahn CD, Krishnakumar D, Chagnon S, Keller S, Hagebeuk E, Pathak S, Bebin EM, Arndt DH, Alexander JJ, Mainali G, Coppola G, Maclean J, Sparagana S, McNamara N, Smith DM, Raggio V, Cruz M, Fernández-Jaén A, Kava MP, Emrick L, Fish JL, Vanderver A, Helman G, Pierson TM, Zarate YA. Epilepsy and Electroencephalographic Abnormalities in SATB2-Associated Syndrome. *Pediatr Neurol*. 2020 Nov;112:94-100. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2020.04.006. Epub 2020 Apr 13. PMID: 32446642.
- 5: Zarate YA, Steinraths M, Matthews A, Smith WE, Sun A, Wilson LC, Brain C, Allgove J, Jacobs B, Fish JL, Powell CM, Wasserman WW, van Karnebeek CD, Wakeling EL, Ma NS. Bone health and SATB2-associated syndrome. *Clin Genet*. 2018 Mar;93(3):588-594. doi: 10.1111/cge.13121. Epub 2017 Dec 27. PMID: 28787087.
- 6: Yamada M, Uehara T, Suzuki H, Takenouchi T, Yoshihashi H, Suzumura H, Mizuno S, Kosaki K. SATB2-associated syndrome in patients from Japan: Linguistic profiles. *Am J Med Genet A*. 2019 Jun;179(6):896-899. doi: 10.1002/ajmg.a.61114. Epub 2019 Mar 7. PMID: 30848049.
- 7: Kikuri T, Mishima H, Imura H, Suzuki S, Matsuzawa Y, Nakamura T, Fukumoto S, Yoshimura Y, Watanabe S, Kinoshita A, Yamada T, Shindoh M, Sugita Y, Maeda H, Yawaka Y, Mikoya T, Natsume N, Yoshiura KI. Patients with SATB2-associated syndrome exhibiting multiple odontomas. *Am J Med Genet A*. 2018 Dec;176(12):2614-2622. doi: 10.1002/ajmg.a.40670. Epub 2018 Dec 21. PMID: 30575289.
- 8: Qian Y, Liu J, Yang Y, Chen M, Jin C, Chen P, Lei Y, Pan H, Dong M. Paternal Low-Level Mosaicism-Caused *SATB2*-Associated Syndrome. *Front Genet*. 2019 Jul 2;10:630. doi: 10.3389/fgene.2019.00630. PMID: 31333717; PMCID: PMC6614923.
- 9: Lv HY, Zheng RJ, Wang QL, Ren PS, Jin LH, Gu XL, Li LX. SATB2-Associated Syndrome: a Case Report of a De Novo Nonsense Mutation in SATB2 from China and

- Review of Literature. Clin Lab. 2018 Apr 1;64(4):627-637. doi: 10.7754/Clin.Lab.2017.171116. PMID: 29739092.
- 10: Zarate YA, Bosanko KA, Caffrey AR, Bernstein JA, Martin DM, Williams MS, Berry-Kravis EM, Mark PR, Manning MA, Bhambhani V, Vargas M, Seeley AH, Estrada-Veras JI, van Dooren MF, Schwab M, Vanderver A, Melis D, Alsadah A, Sadler L, Van Esch H, Callewaert B, Oostra A, Maclean J, Dentici ML, Orlando V, Lipson M, Sparagana SP, Maarup TJ, Alsters SI, Brautbar A, Kovitch E, Naidu S, Lees M, Smith DM, Turner L, Raggio V, Spangenberg L, Garcia-Miñaur S, Roeder ER, Littlejohn RO, Grange D, Pfothenhauer J, Jones MC, Balasubramanian M, Martinez-Monseny A, Blok LS, Gavrilova R, Fish JL. Mutation update for the SATB2 gene. Hum Mutat. 2019 Aug;40(8):1013-1029. doi: 10.1002/humu.23771. Epub 2019 Jun 18. PMID: 31021519.
- 11: Cotton AP, Gokarakonda S, Caffrey AR, Zarate YA, Kumar N. Behavioral phenotype and sleep problems in SATB2-associated syndrome. Dev Med Child Neurol. 2020 Jul;62(7):827-832. doi: 10.1111/dmcn.14330. Epub 2019 Aug 16. PMID: 31420882.
- 12: Thomason A, Pankey E, Nutt B, Caffrey AR, Zarate YA. Speech, language, and feeding phenotypes of SATB2-associated syndrome. Clin Genet. 2019 Dec;96(6):485-492. doi: 10.1111/cge.13619. Epub 2019 Aug 12. PMID: 31392730.
- 13: Lee JS, Yoo Y, Lim BC, Kim KJ, Choi M, Chae JH. SATB2-associated syndrome presenting with Rett-like phenotypes. Clin Genet. 2016 Jun;89(6):728-32. doi: 10.1111/cge.12698. Epub 2016 Jan 19. PMID: 26596517.
- 14: Grelet M, Mortreux J, Alazard E, Sigaudy S, Philip N, Missirian C. SATB2-associated syndrome: first report of a gonadal and somatic mosaicism for an intragenic copy number variation. Clin Dysmorphol. 2019 Oct;28(4):205-210. doi: 10.1097/MCD.000000000000293. PMID: 31425298.
- 15: Scott J, Adams C, Simmons K, Feather A, Jones J, Hartzell L, Wesley L, Johnson A, Fish J, Bosanko K, Beetstra S, Zarate YA. Dental radiographic findings in 18 individuals with SATB2-associated syndrome. Clin Oral Investig. 2018 Nov;22(8):2947-2951. doi: 10.1007/s00784-018-2702-9. Epub 2018 Oct 12. PMID: 30315422.
- 16: Zarate YA, Perry H, Ben-Omran T, Sellars EA, Stein Q, Almureikhi M, Simmons K, Klein O, Fish J, Feingold M, Douglas J, Kruer MC, Si Y, Mao R, McKnight D, Gibellini F, Retterer K, Slavotinek A. Further supporting evidence for the SATB2-associated syndrome found through whole exome sequencing. Am J Med Genet A. 2015 May;167A(5):1026-32. doi: 10.1002/ajmg.a.36849. PMID: 25885067.
- 17: Kumar N, Zarate YA. Managing Sleep and Behavioral Problems in a Preschooler with SATB2-Associated Syndrome. Case Rep Genet. 2020 Jul 12;2020:8868458. doi: 10.1155/2020/8868458. PMID: 32765914; PMCID: PMC7374225.
- 18: Zarate YA, Kalsner L, Basinger A, Jones JR, Li C, Szybowska M, Xu ZL, Vergano S, Caffrey AR, Gonzalez CV, Dubbs H, Zackai E, Millan F, Telegrafi A,

Baskin B, Person R, Fish JL, Everman DB. Genotype and phenotype in 12 additional individuals with SATB2-associated syndrome. *Clin Genet.* 2017 Oct;92(4):423-429. doi: 10.1111/cge.12982. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28139846.

19: Zarate YA, Smith-Hicks CL, Greene C, Abbott MA, Siu VM, Calhoun ARUL, Pandya A, Li C, Sellars EA, Kaylor J, Bosanko K, Kalsner L, Basinger A, Slavotinek AM, Perry H, Saenz M, Szybowska M, Wilson LC, Kumar A, Brain C, Balasubramanian M, Dubbs H, Ortiz-Gonzalez XR, Zackai E, Stein Q, Powell CM, Schrier Vergano S, Britt A, Sun A, Smith W, Bebin EM, Picker J, Kirby A, Pinz H, Bombei H, Mahida S, Cohen JS, Fatemi A, Vernon HJ, McClellan R, Fleming LR, Knyszek B, Steinrath M, Velasco Gonzalez C, Beck AE, Golden-Grant KL, Egense A, Parikh A, Raimondi C, Angle B, Allen W, Schott S, Algrabli A, Robin NH, Ray JW, Everman DB, Gambello MJ, Chung WK. Natural history and genotype-phenotype correlations in 72 individuals with SATB2-associated syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018 Apr;176(4):925-935. doi: 10.1002/ajmg.a.38630. Epub 2018 Feb 13. PMID: 29436146.

20: Yu N, Shin S, Lee KA. First Korean case of SATB2-associated 2q32-q33 microdeletion syndrome. *Ann Lab Med.* 2015 Mar;35(2):275-8. doi: 10.3343/alm.2015.35.2.275. Epub 2015 Feb 12. PMID: 25729738; PMCID: PMC4330186.

21: Whitton L, Apostolova G, Rieder D, Dechant G, Rea S, Donohoe G, Morris DW. Genes regulated by SATB2 during neurodevelopment contribute to schizophrenia and

educational attainment. *PLoS Genet.* 2018 Jul 24;14(7):e1007515. doi: 10.1371/journal.pgen.1007515. PMID: 30040823; PMCID: PMC6097700.

22: Liedén A, Kvarnung M, Nilsson D, Sahlin E, Lundberg ES. Intragenic duplication--a novel causative mechanism for SATB2-associated syndrome. *Am J Med Genet A.* 2014 Dec;164A(12):3083-7. doi: 10.1002/ajmg.a.36769. Epub 2014 Sep 23. PMID: 25251319.

23: Bengani H, Handley M, Alvi M, Ibitoye R, Lees M, Lynch SA, Lam W, Fannemel M, Nordgren A, Malmgren H, Kvarnung M, Mehta S, McKee S, Whiteford M, Stewart F, Connell F, Clayton-Smith J, Mansour S, Mohammed S, Fryer A, Morton J; UK10K Consortium, Grozeva D, Asam T, Moore D, Sifrim A, McRae J, Hurler ME, Firth HV, Raymond FL, Kini U, Nellåker C, Ddd Study, FitzPatrick DR. Clinical and molecular consequences of disease-associated de novo mutations in SATB2. *Genet Med.* 2017 Aug;19(8):900-908. doi: 10.1038/gim.2016.211. Epub 2017 Feb 2. PMID: 28151491; PMCID: PMC5548934.

24: Zarate YA, Örsell JL, Bosanko K, Srikanth S, Cascio L, Pauly R, Boccuto L. Individuals with SATB2-associated syndrome with and without autism have a recognizable metabolic profile and distinctive cellular energy metabolism alterations. *Metab Brain Dis.* 2021 Mar 4. doi: 10.1007/s11011-021-00706-7. Epub ahead of print. PMID: 33661512.

25: Rosenfeld JA, Ballif BC, Lucas A, Spence EJ, Powell C, Aylsworth AS, Torchia BA, Shaffer LG. Small deletions of SATB2 cause some of the clinical features of the 2q33.1 microdeletion syndrome. *PLoS One.* 2009 Aug 10;4(8):e6568. doi:

- 10.1371/journal.pone.0006568. PMID: 19668335; PMCID: PMC2719055.
- 26: Döcker D, Schubach M, Menzel M, Munz M, Spaich C, Biskup S, Bartholdi D. Further delineation of the SATB2 phenotype. *Eur J Hum Genet.* 2014 Aug;22(8):1034-9. doi: 10.1038/ejhg.2013.280. Epub 2013 Dec 4. PMID: 24301056; PMCID: PMC4350596.
- 27: Jin C, Lei Y, Liu J, Shan Q, Qian B, Zheng F, Chen P, Bai J. [Phenotypic and genetic analysis of a sibpair with partial deletion of SATB2 gene caused by 2q33.1 microdeletion]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2019 Jun 10;36(6):628-631. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.06.025. PMID: 31055823.
- 28: Leoyklang P, Suphapeetiporn K, Siriwan P, Desudchit T, Chaowanapanja P, Gahl WA, Shotelersuk V. Heterozygous nonsense mutation SATB2 associated with cleft palate, osteoporosis, and cognitive defects. *Hum Mutat.* 2007 Jul;28(7):732-8. doi: 10.1002/humu.20515. PMID: 17377962.
- 29: Kaiser AS, Maas B, Wolff A, Sutter C, Janssen JW, Hinderhofer K, Moog U. Characterization of the first intragenic SATB2 duplication in a girl with intellectual disability, nearly absent speech and suspected hypodontia. *Eur J Hum Genet.* 2015 May;23(5):704-7. doi: 10.1038/ejhg.2014.163. Epub 2014 Aug 13. PMID: 25118029; PMCID: PMC4402638.
- 30: Gurramkonda VB, Syed AH, Murthy J, Lakkakula BV. SATB2 gene variants in non-syndromic cleft lip with or without cleft palate in Indian population. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2015 Sep-Dec;5(3):161-4. doi: 10.1016/j.jobcr.2015.06.014. Epub 2015 Jul 29. PMID: 26605140; PMCID: PMC4623215.
- 31: Zarate YA, Bosanko KA, Thomas MA, Miller DT, Cusmano-Ozog K, Martinez-Monseny A, Curry CJ, Graham JM Jr, Velsher L, Bekheirnia MR, Seidel V, Dedousis D, Mitchell AL, DiMarino AM, Riess A, Balasubramanian M, Fish JL, Caffrey AR, Fleischer N, Pierson TM, Lacro RV. Growth, development, and phenotypic spectrum of individuals with deletions of 2q33.1 involving SATB2. *Clin Genet.* 2021 Apr;99(4):547-557. doi: 10.1111/cge.13912. Epub 2021 Jan 13. PMID: 33381861.
- 32: Van Buggenhout G, Van Ravenswaaij-Arts C, Mc Maas N, Thoelen R, Vogels A, Smeets D, Salden I, Matthijs G, Fryns JP, Vermeesch JR. The del(2)(q32.2q33) deletion syndrome defined by clinical and molecular characterization of four patients. *Eur J Med Genet.* 2005 Jul-Sep;48(3):276-89. doi: 10.1016/j.ejmg.2005.05.005. PMID: 16179223.
- 33: Lin M, Yao R, Lu J, Chen W, Xu Y, Li G, Yu T, Qing Y, Jin X, Wang J. [Analysis of SATB2 gene mutation in a child with Glass syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi.* 2019 Jul 10;36(7):712-715. Chinese. doi: 10.3760/cma.j.issn.1003-9406.2019.07.014. PMID: 31302918.
- 34: FitzPatrick DR, Carr IM, McLaren L, Leek JP, Wightman P, Williamson K, Gautier P, McGill N, Hayward C, Firth H, Markham AF, Fantes JA, Bonthron DT. Identification of SATB2 as the cleft palate gene on 2q32-q33. *Hum Mol Genet.*

2003 Oct 1;12(19):2491-501. doi: 10.1093/hmg/ddg248. Epub 2003 Jul 29. PMID: 12915443.

35: Mc Cormack A, Taylor J, Gregersen N, George AM, Love DR. Delineation of 2q32q35 deletion phenotypes: two apparent "proximal" and "distal" syndromes. *Case Rep Genet.* 2013;2013:823451. doi: 10.1155/2013/823451. Epub 2013 Jun 9. PMID: 23840981; PMCID: PMC3690635.

36: Balasubramanian M, Smith K, Basel-Vanagaite L, Feingold MF, Brock P, Gowans GC, Vasudevan PC, Cresswell L, Taylor EJ, Harris CJ, Friedman N, Moran R, Feret H, Zackai EH, Theisen A, Rosenfeld JA, Parker MJ. Case series: 2q33.1 microdeletion syndrome--further delineation of the phenotype. *J Med Genet.* 2011 May;48(5):290-8. doi: 10.1136/jmg.2010.084491. Epub 2011 Feb 22. PMID: 21343628.

37: Tegay DH, Chan KK, Leung L, Wang C, Burkett S, Stone G, Stanyon R, Toriello HV, Hatchwell E. Toriello-Carey syndrome in a patient with a de novo balanced translocation [46,XY,t(2;14)(q33;q22)] interrupting SATB2. *Clin Genet.* 2009 Mar;75(3):259-64. doi: 10.1111/j.1399-0004.2008.01145.x. PMID: 19170718.

38: Conte F, Oti M, Dixon J, Carels CE, Rubini M, Zhou H. Systematic analysis of copy number variants of a large cohort of orofacial cleft patients identifies candidate genes for orofacial clefts. *Hum Genet.* 2016 Jan;135(1):41-59. doi: 10.1007/s00439-015-1606-x. Epub 2015 Nov 11. PMID: 26561393; PMCID: PMC4698300.

39: Abe-Hatano C, Iida A, Kosugi S, Momozawa Y, Terao C, Ishikawa K, Okubo M,

Hachiya Y, Nishida H, Nakamura K, Miyata R, Murakami C, Takahashi K, Hoshino K, Sakamoto H, Ohta S, Kubota M, Takeshita E, Ishiyama A, Nakagawa E, Sasaki M, Kato M, Matsumoto N, Kamatani Y, Kubo M, Takahashi Y, Natsume J, Inoue K, Goto YI. Whole genome sequencing of 45 Japanese patients with intellectual disability. *Am J Med Genet A.* 2021 May;185(5):1468-1480. doi: 10.1002/ajmg.a.62138. Epub 2021 Feb 24. PMID: 33624935.

40: Urquhart J, Black GC, Clayton-Smith J. 4.5 Mb microdeletion in chromosome band 2q33.1 associated with learning disability and cleft palate. *Eur J Med Genet.* 2009 Nov-Dec;52(6):454-7. doi: 10.1016/j.ejmg.2009.06.003. Epub 2009 Jul 1. PMID: 19576302.

41: Gregoric Kumperscak H, Krgovic D, Vokac NK. Specific behavioural phenotype and secondary cognitive decline as a result of an 8.6 Mb deletion of 2q32.2q33.1. *J Int Med Res.* 2016 Apr;44(2):395-402. doi: 10.1177/0300060515595651. Epub 2016 Jan 25. PMID: 26811410; PMCID: PMC5580054.