



Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS)

Syndromes de Coffin-Siris et de Nicolaides-Baraitser (BAFopathies)

**Centre de Référence
Déficiences Intellectuelles de causes rares**

Septembre 2021

Le PNDS Syndrome de Syndromes de Coffin-Siris et de Nicolaidis-Baraitser (BAFopathies) est disponible sur le site de la filière DéfiScience <http://www.defiscience.fr>

Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS.....	4
1 INTRODUCTION	7
2 OBJECTIFS DU PROTOCOLE NATIONAL DE DIAGNOSTIC ET DE SOINS.....	8
3 DIAGNOSTIC ET EVALUATION INITIALE	9
3.1 OBJECTIFS.....	9
3.2 PROFESSIONNELS IMPLIQUES	9
3.3 CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE/ SUSPICION DU DIAGNOSTIC	10
3.4 ASPECTS CLINIQUES DU SYNDROME DE COFFIN-SIRIS	11
3.4.1 <i>Le retard de développement/la déficience intellectuelle (DI).....</i>	<i>11</i>
3.4.2 <i>Les troubles neurologiques</i>	<i>12</i>
3.4.3 <i>Particularités morphologiques faciales</i>	<i>12</i>
3.4.4 <i>Malformations.....</i>	<i>12</i>
3.4.5 <i>Troubles musculo-squelettiques.....</i>	<i>12</i>
3.4.6 <i>Les manifestations dermatologiques.....</i>	<i>13</i>
3.4.7 <i>Les difficultés d'alimentation et troubles digestifs</i>	<i>13</i>
3.4.8 <i>Troubles endocriniens et trouble de la croissance.....</i>	<i>13</i>
3.4.9 <i>Troubles sensoriels.....</i>	<i>14</i>
3.4.10 <i>Risque infectieux.....</i>	<i>14</i>
3.4.11 <i>Risque tumoral.....</i>	<i>14</i>
3.5 ASPECTS CLINIQUES ET MOLECULAIRES DU SYNDROME DE NICOLAIDES-BARAITSER	14
3.6 CONFIRMATION DU DIAGNOSTIC ET DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL.....	15
3.6.1 <i>Confirmation du diagnostic.....</i>	<i>15</i>
3.6.2 <i>Diagnostic différentiel.....</i>	<i>16</i>
3.7 GENETIQUE.....	17
3.7.1 <i>Les bases fondamentales de la voie SWI-SNF/BAF.....</i>	<i>17</i>
3.7.2 <i>Hétérogénéité génétique, corrélation gène/phénotype :</i>	<i>17</i>
3.7.2.1 <i>ARID1A.....</i>	<i>18</i>
3.7.2.2 <i>ARID1B.....</i>	<i>18</i>
3.7.2.3 <i>ARID2.....</i>	<i>18</i>
3.7.2.4 <i>BICRA.....</i>	<i>19</i>
3.7.2.5 <i>DPF2.....</i>	<i>19</i>
3.7.2.6 <i>SMARCA4.....</i>	<i>19</i>
3.7.2.7 <i>SMARCB1.....</i>	<i>20</i>
3.7.2.8 <i>SMARCC2.....</i>	<i>20</i>
3.7.2.9 <i>SMARCD1.....</i>	<i>21</i>
3.7.2.10 <i>SMARCE1.....</i>	<i>21</i>
3.7.2.11 <i>SOX4.....</i>	<i>21</i>
3.7.2.12 <i>SOX11.....</i>	<i>21</i>
3.8 EVALUATION DE LA SEVERITE/EXTENSION DE LA MALADIE/RECHERCHE DE CO-MORBIDITES/EVALUATION DU PRONOSTIC.....	22
3.9 ANNONCE DU DIAGNOSTIC ET INFORMATION AU PATIENT.....	22
3.10 CONSEIL GENETIQUE ET DIAGNOSTIC PRENATAL.....	23
3.10.1 <i>Conseil génétique du proposant et de ses apparentés</i>	<i>23</i>

3.10.2	<i>Tests prénataux et diagnostic génétique préimplantatoire</i>	23
3.10.3	<i>Cas particulier de la femme enceinte</i>	23
4	LE SUIVI ET LA PRISE EN CHARGE DU PATIENT AVEC UN SCS	24
4.1	OBJECTIFS.....	24
4.2	PROFESSIONNELS IMPLIQUES (ET MODALITES DE COORDINATION)	24
4.3	DEVELOPPEMENT COGNITIF, COMPORTEMENT, TROUBLES NEUROLOGIQUES.....	25
4.4	PROBLEMES OPHTALMOLOGIQUES ET AUDITIFS.....	25
4.5	CROISSANCE ET ALIMENTATION	25
4.6	PROBLEMES ORTHOPEDIQUES.....	25
4.7	ÉDUCATION THERAPEUTIQUE ET MODIFICATION DU MODE DE VIE.....	26
4.8	RECOURS AUX ASSOCIATIONS DE PATIENTS.....	26
4.9	PRONOSTIC.....	26
	ANNEXE 2. COORDONNEES DU (DES) CENTRE(S) DE REFERENCE, DE COMPETENCE ET DE(S) L'ASSOCIATION(S) DE PATIENTS	29

Liste des abréviations

ALD	Affection de Longue Durée
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché
<i>ARID1A</i>	AT-rich interaction domain-containing protein 1A
<i>ARID1B</i>	AT-rich interaction domain-containing protein 1B
<i>ARID2</i>	AT-rich interaction domain-containing protein 2
BAF	BRG1/BRM-Associated factor complex, appelé également SWI/SNF
<i>BICRA</i>	BRD4- Interacting chromatin remodeling complex-Associated protein
CAMSP	Centre d'Action Médico-Sociale Précoce
DI	Déficience intellectuelle
<i>DPF2</i>	D4, zinc and double PHD fingers family, member 2
EEG	Electroencéphalogramme
FAM	Foyer d'accueil médicalisé
HAS	Haute Autorité de Santé
IME	Institut médico-éducatif
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IMP	Institut médico-pédagogique
LAP	Liste des actes et prestations
MAS	Maison d'Accueil Spécialisée
MDPH	Maison Départementale des Personnes Handicapées
MPR	Medecine physique et de réadaptation
ORL	Oto-rhino-laryngologiste
PNDS	Protocole National de Diagnostic et de Soins
QI	Quotient intellectuel
SCS	Syndrome de Coffin-Siris
SESSAD	Service d'éducation spécialisée et de soins à domicile
<i>SMARCA2</i>	SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily A, member 2
<i>SMARCA4</i>	SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily A, member 4
<i>SMARCB1</i>	SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily B, member 1
<i>SMARCC2</i>	SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily C, member 2
<i>SMARCD1</i>	SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily D, member 1
<i>SMARCE1</i>	SWI/SNF-related, matrix-associated, actin-dependent regulator of chromatin, subfamily E, member 1
SNB	Syndrome de Nicolaidis-Baraitser
<i>SOX4</i>	SRY-related HMG-box, gene 4
<i>SOX11</i>	SRY-related HMG-box, gene 11
SWI/SNF	<i>switch mutants/sucrose non-fermenting</i>
TED	Trouble envahissant du développement
TDM	Tomodensitométrie
TSA	Troubles du Spectre Autistique

Synthèse à destination du médecin traitant

• Caractéristiques de la maladie

Le syndrome de Coffin-Siris (SCS) est un trouble du développement d'origine génétique ayant pour manifestation principale une déficience intellectuelle, des traits morphologiques évocateurs, parfois associés à des malformations. L'hirsutisme facial et l'implantation basse des cheveux avec une raréfaction dans les zones pariétales sont caractéristiques du SCS. Les malformations les plus fréquentes sont l'agénésie du corps calleux et l'hypoplasie de la phalange distale (et de l'ongle) des cinquièmes doigts et/ou orteils. La liste des signes possiblement rencontrés dans le SCS comprend d'autres malformations plus rares et non spécifiques (cœur et rein notamment).

Le SCS est dû majoritairement à des variants du gène *ARID1B* et d'autres gènes sont plus rarement impliqués. De plus, les variants du gène *ARID1B* sont l'une des causes les plus fréquentes des déficiences intellectuelles non syndromiques d'origine génétique. La transmission est autosomique dominante et le variant causal survient le plus souvent de manière accidentelle (variant *de novo*).

Le syndrome de Nicolaidis-Baraitser (SNB) est plus rare et dû à des variants du gène *SMARCA2* localisés dans le domaine hélicase. Les patients avec un SNB partagent des particularités morphologiques et développementales avec les patients ayant un SCS dont il est nosologiquement et physiopathologiquement très proche.

• Suspicion, diagnostic, conduite à tenir

Le diagnostic du SCS et du SNB est évoqué devant :

- une agénésie du corps calleux, par argument de fréquence, car le SCS (et non le NBS) en est la cause principale dans les formes syndromiques, c'est-à-dire avec déficience intellectuelle mais cette agénésie du corps calleux peut sembler isolée lors d'une découverte échographique chez un fœtus
- un nourrisson hypotonique, éventuellement avec une laryngomalacie et des difficultés d'alimentation nécessitant une assistance nutritionnelle
- un enfant ayant un retard dans ses acquisitions psychomotrices ou des difficultés d'adaptation scolaires compatibles avec une déficience intellectuelle

Dans ces situations non rares, non spécifiques du SCS, l'avis d'un spécialiste du développement est requis, qu'il s'agisse d'un neuropédiatre ou d'un généticien qui reconnaîtra le SCS sur la base de son analyse clinique et/ou effectuera les examens utiles pour le diagnostiquer sur le plan moléculaire. Chez les enfants de tous âges et chez les adultes, la présence d'éléments morphologiques typiques suffit à évoquer le syndrome.

- **Suivis et rôle du médecin traitant**

Le médecin ou le pédiatre traitant joue un rôle important pour le suivi du patient avec un SCS ou un SNB chez qui peuvent apparaître une épilepsie, une scoliose, des troubles du comportement, des pathologies endocriniennes comme l'hypothyroïdie et le diabète sucré. Le suivi se fait conjointement avec un spécialiste du développement, en général hospitalier, qui voit le patient de façon annuelle.

- **Informations utiles**

Site Web de la Filière de soin DéfiScience : <http://www.defiscience.fr>

Site Web de la Filière de soin AnDDI-Rares : <http://www.anddi-rares.org>

Site de l'Association Coffin-Siris France : <https://coffinsiris.fr/>

Alliance maladies rares : <http://www.alliance-maladies-rares.org>

Fédération d'associations françaises de représentation et de défense des intérêts des personnes handicapées mentales et de leurs familles : UNAPEI : <http://www.unapei.org>

Site Web de la Coffin-Siris syndrome foundation : <https://www.coffinsiris.org/>

Site hollandais dédié au gène ARID1B : arid1bgene.com

1 Introduction

Le syndrome de Coffin-Siris (OMIM#135900 et suivant; SCS) est un syndrome génétique rare décrit par le Dr Coffin et le Dr Siris en 1970 à partir de l'observation de trois patients. Initialement dénommé "*fifth digit syndrome*", le SCS est classiquement caractérisé par un retard du développement et/ou une déficience intellectuelle (DI), une hypoplasie ou une aplasie des ongles ou des phalanges des cinquièmes doigts, ainsi que par des traits faciaux communs et des cheveux clairsemés. D'autres manifestations cliniques ont été décrites par la suite. Le diagnostic du SCS peut être fait cliniquement mais les entrées diagnostiques sont différentes selon les étapes du développement. Le diagnostic est de plus en plus souvent fait à partir d'une étude pangénomique (séquençage de l'exome, séquençage du génome), ce qui élargit le spectre phénotypique.

Le SCS est une des causes les plus fréquentes – peut-être la plus fréquente - des DI inexplicables, c'est-à-dire potentiellement d'origine génétique, qui expliquerait jusqu'à 1% d'entre elles. En se basant sur une prévalence de la DI de 2% parmi la population, on peut estimer celle du SCS à environ 2/10000, soit une incidence de plus de 100 naissances par an en France, et plus de 800 en Europe.

Le SCS est un trouble du développement de transmission autosomique dominante. On identifie l'étiologie génétique dans 50 à 70% des cas à ce jour (>300 cas publiés). Les variants ou les délétions responsables du SCS sont des variants hétérozygotes survenus *de novo*, c'est-à-dire non hérités, dans l'immense majorité des cas, et touchant un des gènes du complexe protéique BAF appelé aussi SWI/SNF. Ce complexe intervient dans le remodelage de la chromatine ATP-dépendant. Il existe quelques éléments de corrélations phénotypes/génotypes.

Le syndrome de Nicolaidis–Baraitser (SNB) est une entité clinique décrite en 1993 qui partage de nombreux éléments cliniques avec le SCS. Son phénotype comprend une déficience intellectuelle (DI) modérée à sévère, une dysmorphie faciale et des cheveux clairsemés, un risque d'épilepsie, une petite taille et une microcéphalie. La ressemblance faciale avec le SCS est notable. Les individus avec un SNB ne présentent cependant pas d'hypoplasie des ongles ni des phalanges mais un élargissement distinctif des articulations interphalangiennes. Le SNB est beaucoup plus rare que le SCS. Il est dû exclusivement à des variants faux-sens dans le domaine hélicase du gène *SMARCA2*. Les patients avec une duplication de *SMARCA2* ont un phénotype SCS.

Les ressemblances phénotypiques et moléculaires entre les deux syndromes ont amené certains auteurs à proposer de les regrouper au sein d'une entité baptisée BAFopathies.

2 Objectifs du Protocole National de Diagnostic et de Soins

L'objectif de ce Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) est d'explicitier aux professionnels concernés la prise en charge diagnostique et thérapeutique optimale actuelle et le parcours de soins d'un patient, enfant ou adulte, atteint du SCS ou du SNB.

Il a pour but d'optimiser et d'harmoniser la prise en charge et le suivi de la maladie rare sur l'ensemble du territoire, afin d'améliorer la qualité de vie des patients et de leur entourage. Il permet également d'identifier, le cas échéant, les spécialités pharmaceutiques utilisées dans une indication non prévue dans l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) ainsi que les spécialités, produits ou prestations nécessaires à la prise en charge des patients, mais non habituellement pris en charge ou remboursés.

Ce PNDS et la liste des actes et prestations (LAP) qui lui est adjointe peuvent servir de référence au médecin traitant (médecin désigné par le patient auprès de la Caisse d'Assurance Maladie) en concertation avec le médecin spécialiste, notamment au moment d'établir le protocole de soins conjointement avec le médecin conseil et le parent/tuteur du patient, dans le cas d'une demande d'exonération du ticket modérateur au titre d'une affection hors liste.

Le PNDS ne peut cependant pas envisager tous les cas spécifiques, toutes les comorbidités ou complications, toutes les particularités thérapeutiques, tous les protocoles de soins hospitaliers, etc. Il ne peut pas revendiquer l'exhaustivité des conduites de prise en charge possibles, ni se substituer à la responsabilité individuelle du médecin vis-à-vis de son patient. Le protocole décrit cependant la prise en charge de référence d'un patient atteint du SCS ou du SNB. Il doit être mis à jour en fonction des données nouvelles validées.

Le présent PNDS 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) et sur le site de la filière nationale DefiScience. <http://www.defiscience.fr/>.

Ce travail répond aux questions suivantes, et concerne les patients fœtus, nourrissons, enfants, adolescents et adultes :

- . Les signes devant faire évoquer le diagnostic
- . Les techniques du diagnostic génétique

- . L'évaluation des patients : les pathologies associées et co-morbidités
- . La prise en charge et le suivi (parcours de soin)
- . Le passage à l'âge adulte
- . Le conseil génétique

3 Diagnostic et évaluation initiale

3.1 Objectifs

Le diagnostic du SCS et du SNB était purement clinique avant l'identification de leurs bases moléculaires. Il est aujourd'hui nécessaire de confirmer le diagnostic en effectuant la recherche de leur cause génétique. L'absence de variation pathogène significative dans les gènes connus n'élimine pas le diagnostic (voir section 3.7 Génétique) lorsque la clinique est convaincante. Il arrive à l'inverse que le diagnostic de SCS ou de SNB soit fait grâce à l'identification d'un variant génétique dans un des gènes en cause lors de l'exploration d'une DI inexplicée ou d'une malformation. Dans une telle situation, il est possible d'identifier un variant pathogène du gène *ARID1B* chez un individu avec une DI mais sans les caractéristiques morphologiques évocatrices de SCS. Dans ces cas-ci, on retient un diagnostic de DI non syndromique due au gène *ARID1B*. L'établissement de ce diagnostic implique la réalisation du même bilan que chez les patients avec un SCS.

Une fois le diagnostic de SCS réalisé, qu'il soit confirmé ou non par l'étude moléculaire, le patient devrait bénéficier d'explorations complémentaires (section 3.8).

Outre la confirmation moléculaire du diagnostic, l'évaluation initiale vise aussi à :

- rechercher des co-morbidités ou des morbidités associées susceptibles d'aggraver le handicap
- informer si nécessaire la famille sur la nécessité d'un suivi régulier et le mettre en place
- évaluer l'environnement familial et mettre en place l'accompagnement parental
- informer si nécessaire la famille sur les prestations et les aides apportées par la MDPH
- demander l'exonération du ticket modérateur

3.2 Professionnels impliqués

L'évaluation diagnostique d'un patient avec un retard du développement, des difficultés d'adaptation scolaire, ayant une ou des malformations peut être réalisée, à la demande du pédiatre ou du médecin généraliste, par un spécialiste du développement

(généticien, neuropédiatre) afin d'effectuer un diagnostic primaire ou nosologique de déficience intellectuelle ou de pathologie génétique du développement. Le diagnostic étiologique de SCS ou de SNB demande une connaissance des maladies rares et repose soit sur l'analyse clinique du patient, soit sur la réalisation par le généticien clinicien ou le pédiatre spécialiste (par exemple un médecin d'un Centre de Référence Maladies Rares, filières de soins Déficience ou AnDDI-Rares) d'examens moléculaires spécifiques. Dans tous les cas, l'avis d'un généticien est souhaitable pour la confirmation du diagnostic et le conseil génétique. Selon le contexte et les comorbidités et complications associées, d'autres spécialistes pourront intervenir :

- Gastro-entérologue (pédiatrique ou d'adultes selon le patient)
- Neuropédiatre, neurologue pour les patients adultes
- Orthopédiste ou MPR pédiatrique
- Dermatologue
- Cardiopédiatre ou cardiologue
- Ophtalmologue
- ORL
- Endocrinologue pédiatrique ou d'adultes
- Obstétricien (en cas de signe échographique découvert en cours de grossesse, notamment d'agénésie du corps calleux)
- Chirurgien-dentiste
- Néphrologue
- Pédopsychiatre ou psychiatre

3.3 Circonstances de découverte/ Suspicion du diagnostic

Le SCS est diagnostiqué ou évoqué dans différentes circonstances selon l'âge des patients considérés. Le diagnostic peut être réalisé chez un fœtus avec une agénésie du corps calleux, voire d'autres malformations d'organes repérées lors d'une échographie obstétricale. Il peut advenir suite à l'exploration d'un trouble de l'alimentation nécessitant une assistance nutritionnelle chez un nourrisson avec un retard psychomoteur et/ou une hypotonie axiale, une laryngomalacie et/ou des particularités morphologiques. Chez les enfants plus âgés, un retard de croissance ou, plus souvent, des difficultés d'apprentissage ou d'adaptation à l'école peuvent conduire au diagnostic. Celui-ci est évoqué par le spécialiste devant des traits morphologiques évocateurs (voir section 3.4).

Dans d'autres cas, c'est une étude génétique réalisée pour l'exploration d'une DI qui soit révèle un SCS non identifié cliniquement, soit apporte la cause d'une DI non syndromique.

Le SNB est rarement évoqué en période prénatale. L'agénésie du corps calleux n'est pas une caractéristique du SNB et les troubles de l'alimentation nécessitent moins souvent un recours aux méthodes d'assistance nutritionnelle. Le SNB est donc majoritairement diagnostiqué ou évoqué devant un retard du développement ou des difficultés d'apprentissage associés à des particularités morphologiques, éventuellement une épilepsie.

3.4 Aspects cliniques du syndrome de Coffin-Siris

Les données qui suivent concernent le SCS. Celles concernant le SNB figurent en 3.5. En lisant ce document, il est important de garder à l'esprit : 1) Il existe un spectre phénotypique du SCS et les éléments cliniques qui le composent sont encore en cours de description ; 2) Les fréquences rapportées dans ce texte sont basées sur des publications récentes mais peuvent être modifiées à l'avenir ; 3) La plupart des patients SCS publiés sont en rapport avec des mutations *ARID1B* et n'impliquent pas nécessairement le phénotype associé aux autres gènes du SCS.

3.4.1 Le retard de développement/la déficience intellectuelle (DI)

La DI est un des éléments les plus constants du SCS (> 95%), quelle qu'en soit la cause génétique. Elle est d'intensité modérée à sévère, avec quelques nuances selon le gène impliqué (voir Corrélation génotype/phénotype). Le déficit cognitif se manifeste typiquement par un retard des acquisitions psychomotrices et du langage dans les premières années. En moyenne, les enfants atteints de SCS commencent à s'asseoir à 12 mois, marchent à 30 mois et prononcent leurs premiers mots à 24 mois. Le langage expressif est plus gravement affecté que le langage réceptif, un grand nombre d'individus ne disposant d'aucune parole (20-30%).

Un bilan fonctionnel des compétences et des difficultés neurodéveloppementales chez un individu avec une DI doit être réalisée. Il n'est pas dépendant du diagnostic étiologique. La DI est avérée par des tests psychométriques et la mise en évidence des difficultés adaptatives.

Des troubles du comportement sont rapportés dans le SCS sans être caractéristiques du syndrome : hyperactivité (~25%), agressivité (~10%) et des traits autistiques (jusqu'à 50%, variable selon les publications et les gènes).

3.4.2 Les troubles neurologiques

Une hypotonie modérée du nourrisson est la manifestation neurologique la plus courante du SCS (80% tous gènes confondus et chez les patients avec des variants *ARID1B*). Les signes neurologiques cliniques (neuromoteurs), hormis l'hypotonie, ne sont pas habituels dans le SCS. Certains patients avec des variants dans des gènes minoritaires du SCS ont une microcéphalie (voir Corrélation génotype/phénotype).

Des crises d'épilepsie sont rapportées chez environ 25% des patients avec variants dans *ARID1B*. Elles surviennent dans 50% des cas avant 4 ans. L'épilepsie est peu active (une seule crise ou une crise par an) et répond généralement au traitement.

La malformation la plus classique du SNC est l'agénésie du corps calleux (environ un tiers des patients avec variant *ARID1B*). D'autres anomalies mineures ont été rapportées (variant de Dandy-Walker, simplification de la gyration).

3.4.3 Particularités morphologiques faciales

Les particularités morphologiques faciales font volontiers évoquer le diagnostic de SCS. Les plus fréquents sont : traits faciaux épais (95%), racine du nez plate et large (50%), nez court (50%), narines antéversées (50%), pointe nasale large (75%), ailes du nez épaisses (70%), grande bouche (80%), philtrum long et large (70%), lèvre supérieure fine (50%), lèvre inférieure épaisse (80%), implantation basse des cheveux (95%), sourcils épais (90%), longs cils (85%).

3.4.4 Malformations

Des malformations cardiaques sont retrouvées chez 20 à 35% des patients avec un SCS. Il s'agit majoritairement de communications interventriculaires ou interauriculaires. D'autres malformations sont rapportées : hypoplasie gauche, tétralogie de Fallot, persistance du canal artériel, atrésie mitrale ou pulmonaire, dextrocardie.

Les malformations rénales ne sont pas fréquentes (12,5% des patients avec variant *ARID1B*) ; il s'agit surtout d'hydronéphrose, rarement de reins en fer à cheval.

Une cryptorchidie est rapportée chez 55% des patients avec variant *ARID1B*. L'hypospadias est rare.

3.4.5 Troubles musculo-squelettiques

Signe classique du SCS, l'hypoplasie de la téléphalange du 5^{ème} doigt et du 5^{ème} ongle est rapportée chez 40% des patients avec une mutation *ARIB1B*.

Une scoliose (25%) et/ou une hyperlaxité articulaire (60%) sont des signes fréquents chez les patients avec variants *ARID1B* ; la scoliose est très fréquente chez les patients avec variant pathogène *SMARCB1*. L'âge osseux est volontiers retardé (40%), ainsi que la dentition lactéale (45%) et la dentition permanente (48%).

3.4.6 Les manifestations dermatologiques

L'hypertrichose est le plus classique des signes dermatologiques (>90% de l'ensemble des patients). Elle concerne surtout le dos, les épaules et le visage. Les cheveux sont bas implantés (75%) mais sont clairsemés dans les zones pariétales (60%). Entre un quart et un tiers des patients ont un eczéma. Un vitiligo est décrit chez quelques patients.

Typiquement, l'hypoplasie unguéale (ou l'anonychie) touche les 5^{èmes} doigts ou les 5^{èmes} orteils. Une hypoplasie de l'ensemble des doigts ou des orteils est rapportée chez 20% des patients avec un variant *ARID1B*. La fréquence de l'hypoplasie unguéale varie selon les publications : elle concerne 76% de l'ensemble des patients avec un diagnostic de SCS (Santen Hum Mutat 2014), 68,5% des patients SCS avec un variant *ARID1B* et 34% des patients avec un variant *ARID1B* dont le phénotype est une DI dite non spécifique.

3.4.7 Les difficultés d'alimentation et troubles digestifs

Les difficultés de succion-déglutition dans les premiers mois ou dans les premières semaines de la vie sont une des manifestations les plus précoces et les plus fréquentes du SCS en l'absence de malformation digestive. Elles accompagnent habituellement une hypotonie axiale, éventuellement une laryngomalacie.

Ces difficultés se retrouvent chez plus de 70% de l'ensemble des patients et 69% des patients avec un variant *ARID1B*. Elles rendent nécessaire une assistance nutritionnelle temporaire par sonde naso-gastrique chez 17% des patients avec un SCS et persistent parfois au-delà de la première année. La moitié des patients avec variant *ARID1B* ont une constipation.

3.4.8 Troubles endocriniens et trouble de la croissance

Un tiers des patients avec variant *ARID1B* ont une petite taille (inférieure à -2 déviations standard sous la moyenne). L'âge osseux est généralement retardé. Le périmètre crânien est normal à la naissance et au cours de la vie (sauf pour certaines étiologies génétiques, voir plus bas).

Certains déficits hormonaux sont retrouvés chez les patients avec variant *ARID1B* : hypothyroïdie chez 19%, déficit en hormone de croissance 13%, diabète sucré 7%.

3.4.9 Troubles sensoriels

Les troubles de la réfraction oculaire sont fréquents, 20-30% chez les patients avec un SCS dû au gène *ARID1B*. Myopie et hypermétropie ont été rapportées, certains patients avec variant pathogène *ARID1B* ont une myopie sévère.

Un déficit auditif, le plus souvent bilatéral et congénital, est rapporté chez 22% des patients avec variant *ARID1B*.

3.4.10 Risque infectieux

On trouve des infections récurrentes chez 57% des patients. Il s'agit en général d'infections des voies aériennes supérieures et inférieures survenant pendant l'enfance. La cause en reste mal déterminée.

3.4.11 Risque tumoral

Des variants pathogènes somatiques ou constitutionnels de plusieurs gènes du complexe BAF impliqués dans le SCS sont en cause dans la genèse de divers tumeurs et cancers. Des tumeurs ont été signalées chez neuf personnes atteintes d'un SCS dû à des variants dans des gènes minoritaires (détaillés dans Hétérogénéité génétique, corrélation gène/phénotype). D'une façon globale, les données sur le risque de tumeur ou de cancer dans le SCS ne permettent pas de trancher sur un risque tumoral accru chez les patients qui en sont atteints. Un suivi de cohorte sur un plus long terme est nécessaire.

3.5 Aspects cliniques et moléculaires du syndrome de Nicolaidis-Baraitser

La première patiente avec un SNB a été rapportée en 1993. La première hypothèse diagnostique évoquée par les Drs Nicolaidis et Baraitser est celle d'un syndrome de SCS (Nicolaidis et Baraitser, 1993). Le phénotype de leur patiente se distingue par l'absence d'anomalie unguéale et un élargissement des doigts au niveau des articulations interphalangiennes avec des épiphyses phalangiennes coniques. Plusieurs articles ont ensuite rapporté des patients atteints du SNB. La série est passée en revue et augmentée par Sousa et al. en 2009. Les causes moléculaires des deux syndromes sont alors inconnues. Ils sont différenciés cliniquement par les anomalies des extrémités (hypoplasie du 5^{ème} ongle avec ou sans hypoplasie de la phalange distale, typique du SCS, *versus* élargissement des interphalangiennes, métacarpes courts et phalanges distales larges, typiques du SNB).

La publication de la découverte de variants faux sens du gène *SMARCA2* responsable du SNB (van Houdt, 2012) a précédé de peu celle de la découverte des variants des gènes codant des protéines du complexe SWI/SNF dans le SCS (Tsurusaki, 2012, Santen, 2012, Hoyer, 2012). Une fois réunies, ces données expliquent les similitudes entre les deux syndromes sans en élucider les différences, devenues moins prégnantes avec l'identification de nombreux patients ayant un SCS mais sans anomalie du 5^{ème} ongle.

Les patients avec une duplication du gène *SMARCA2* ont un phénotype SCS. Le phénotype des personnes avec un variant pathogène dans le domaine hélicase du gène *SMARCA2* est celui du SNB. Sousa *et al.* ont défini en 2014 les caractéristiques du SNB à partir d'une série de 61 patients avec un diagnostic clinique de SNB et un variant pathogène dans le gène *SMARCA2* :

- La DI est sévère (45%), moins souvent modérée (36%) ou légère (18%)
- 65% des patients ont un périmètre crânien inférieur à -2 déviations standard
- 64% des patients sont épileptiques, les premières crises d'épilepsie survenant en moyenne à deux ans
- Le retard de croissance staturale concerne la moitié des patients, avec un retard d'âge osseux dans 41% des cas
- Les difficultés d'alimentation sont fréquentes (46%) mais ne nécessitent pas en règle d'assistance nutritionnelle
- 85% des patients ont un élargissement des articulations interphalangiennes et 68% une phalange distale large
- cryptorchidies (59%), hernies ombilicales et inguinales (46%) sont fréquentes
- 10% des patients ont une malformation cardiaque mineure

Au final, le phénotype neurodéveloppemental est plus marqué chez les patients porteurs d'un variant *SMARCA2* que chez ceux qui ont phénotype SCS, particulièrement s'il est dû à un variant *ARID1B*.

3.6 Confirmation du diagnostic et diagnostic différentiel

3.6.1 Confirmation du diagnostic

Si le diagnostic de SCS peut être porté cliniquement, il est nécessaire d'en rechercher la cause génétique. Cette recherche est basée sur la réalisation de tests moléculaires visant à identifier un variant de séquence pathogène dans un des gènes connus du SCS (*ARID1A*, *ARID1B*, *ARID2*, *BICRA*, *DPF2*, duplication de *SMARCA2*, *SMARCA4*, *SMARCB1*, *SMARCC2*, *SMARCD1*, *SMARCE1*, *SOX4* ou *SOX11*).

De nombreux examens génétiques sont disponibles (analyse chromosomique sur puce à ADN recherchant une perte de copie d'un gène, panels de gènes impliqués dans la DI, séquençage d'exome ou du génome) et le choix de ceux-ci repose sur l'expertise du prescripteur. Dans tous les cas, la pathogénicité du variant génétique identifié devra être discutée par/entre le biologiste moléculaire et le clinicien prescripteur avant la consultation de rendu de résultat du patient et de sa famille. L'absence de variation n'élimine pas le diagnostic de SCS porté cliniquement du fait notamment des difficultés d'étudier complètement les régions géniques (introns, 3- et 5'UTR, région très riche en GC,...) des gènes impliqués dans ce syndrome. Le séquençage du génome pourrait lever ces difficultés.

Si le variant génétique est identifié alors que le SCS n'était pas soupçonné, le diagnostic sera discuté à la lumière du résultat moléculaire et de la clinique. L'absence de signe typique du SCS n'élimine pas la pathogénicité d'un variant *ARID1B*, compte tenu de l'existence d'une forme non syndromique de DI liée au gène.

Dans certains cas, l'étude de la méthylation de l'ADN (épisignature) peut aider à trancher sur la pathogénicité d'un variant de signification inconnue. Elle peut aussi identifier l'épisignature typique de BAFopathie chez des patients sans variant pathogène après séquençage des gènes connus.

3.6.2 Diagnostic différentiel

En cas de découverte d'une agénésie du corps calleux chez un fœtus, le diagnostic du SCS est une possibilité mais il existe de nombreuses autres causes. Dans de tels cas, une consultation de génétique est requise pour l'exploration étiologique de la malformation cérébrale.

La présentation du nourrisson comprenant une hypotonie, des difficultés alimentaires, des traits morphologiques particuliers, peuvent évoquer une RASopathie (notamment syndrome de Noonan).

L'hypoplasie/aplasie des ongles des 5^{èmes} doigts est évocateur du SCS mais peut concerner tous les ongles. D'autres syndromes combinant un trouble du neurodéveloppement et une hypoplasie unguéale peuvent être discutés dans le cadre du diagnostic différentiel par l'examineur du patient (syndrome DOORS dû aux variants du gène *TBC1D24*, syndrome de Mabry dû à une anomalie de la formation de l'ancre GPI [plusieurs gènes en sont responsables], syndrome de Temple-Baraitser dû aux variants du gène *KCNH1*, dans lequel l'atteinte unguéale touche classiquement le pouce, etc.

L'association d'une hypertrichose et d'un trouble du neurodéveloppement, fréquente dans le SCS, peut évoquer d'autres syndromes rares (syndrome de Cornelia de Lange, associé majoritairement au gène *NIPBL*, syndrome de Wiedemann-Steiner dû au gène *KMT2A*, syndrome FHEIG dû au gène *KCNK4*, etc).

3.7 Génétique

3.7.1 Les bases fondamentales de la voie SWI-SNF/BAF

La méthylation de l'ADN, les modifications post-traductionnelles des histones liées à l'ADN et le remodelage de la chromatine ATP-dépendant sont des mécanismes épigénétiques régulant l'expression des gènes. Le complexe SWI/SNF identifié chez la levure est impliqué dans le remodelage de la chromatine ATP-dépendant. Son équivalent chez les mammifères est le complexe BAF mais il existe d'autres complexes ayant une fonction comparable. Ce complexe decompacte la structure chromatinienne et permet aux protéines d'accéder à l'ADN ou aux histones pour activer ou réprimer la transcription des gènes. Le complexe BAF contient jusqu'à une quinzaine de sous-unités dont la combinaison varie selon les étapes du développement, notamment au cours de l'organogenèse cérébrale.

Le SCS et le SNB sont dus à des variants dans des gènes codant pour des sous-unités du complexe BAF. La physiopathologie de ces deux syndromes implique donc probablement une dérégulation de l'expression génique. Des recherches futures permettront de mieux comprendre comment cette dérégulation se traduit phénotypiquement.

Concernant les deux gènes (*SOX4* et *SOX11*) ne codant pas pour des protéines du complexe BAF et très rarement impliqués dans le SCS, la physiopathologie est ignorée. Les produits de ces gènes pourraient interagir avec le complexe.

3.7.2 Hétérogénéité génétique, corrélation gène/phénotype :

Du fait du nombre de patients rapportés, le phénotype lié aux variants *ARID1B* est bien décrit mais la connaissance d'éventuelles spécificités liées aux autres gènes du complexe BAF est limitée. Certains auteurs ont cependant entrepris de corréler le phénotype au gène en cause.

Les caractéristiques cliniques en rapport avec le gène *SMARCA2* sont rapportées dans le paragraphe concernant le SNB (3.5).

3.7.2.1 ARID1A

Moins d'une vingtaine de patients avec variant *ARID1A* à l'état hétérozygote ont été rapportés. Ces variants entraînent majoritairement des pertes de fonction, quelques variants faux-sens sont rapportés.

L'intensité de la DI liée aux variants *ARID1A* varie selon les publications : pour certains, ces patients ont l'atteinte intellectuelle la plus sévère (Kosho et al. AJMG 2013), pour d'autres, sa sévérité varie de légère à sévère mais cette variabilité pourrait être due à un mosaïcisme du variant (Santen et al Hum Mutat 2014). Les éléments morphologiques classiques du SCS (agénésie du corps calleux, anomalie des ongles) sont habituellement retrouvés chez ces patients chez qui des anomalies cardiaques (coarctation de l'aorte, communications interventriculaire et interauriculaire) et urogénitales (cryptorchidie, hypospadias, anomalie d'implantation des uretères) sont de plus rapportées.

Une pathologie cancéreuse a été rapportée chez deux patients avec un SCS dû à un variant du gène *ARID1A* : une leucémie aiguë lymphoblastique (Diets et al. Clin Cancer Res 2018) et un hépatoblastome (Tsurusaki et al. Nat Genet 2012).

Les microduplications comprenant le gène *ARID1A* sont responsables d'un syndrome associant déficience intellectuelle et microcéphalie.

3.7.2.2 ARID1B

Plus de 200 variants pathogènes du gène *ARID1B* ont été rapportés. Ce sont très majoritairement des variants tronquants. Une délétion du gène peut être la cause d'un SCS. La nature du variant ne semble pas influencer le phénotype et ne détermine pas le phénotype SCS *versus* DI non syndromique.

Le phénotype des patients SCS avec des variants *ARID1B* à l'état hétérozygote correspond à la description du SCS « classique » présentée plus haut.

L'association d'un SCS dû à un variant pathogène du gène *ARID1B* avec une pathologie tumorale/cancéreuse a été rapportée chez deux patients : l'un d'eux portant une délétion 6q25 emportant *ARID1B* a fait un carcinome papillaire thyroïdien, l'autre avec un variant tronquant, une tumeur des cellules de Sertoli puis une tumeur glioneuronale.

3.7.2.3 ARID2

Plus de quinze patients avec un variant pathogène du gène *ARID2* ont été rapportés. La majorité d'entre eux ont des variants tronquants.

Les discussions nosographiques des articles rapportant une description clinique des patients concluent que pour certains d'entre eux le diagnostic de SCS peut être retenu.

D'autres phénotypes sont donc associés à ce gène. La présence d'os wormiens est signalée comme une particularité de leur phénotype.

3.7.2.4 BICRA

Douze patients avec une délétion de ou un variant de novo dans le gène *BICRA* ont été rapportés. Sept variants sont des tronquants, deux sont des faux sens. La protéine BICRA est un composant de sous-complexes SWI/SNF, ces patients sont donc atteints d'un nouveau type de BAFopathie.

Tous ces patients ont un phénotype neurodéveloppemental (retard psychomoteur, DI et/ou TSA) ; 4/12 ont une microcéphalie, 3 une hypoplasie du 5^{ème} ongle. Les patients avec une dysmorphie faciale ne ressemblent pas à ceux atteints de SCS ou de SNB. Le phénotype de ces patients est dû à une perte de fonction de *BICRA* pour la majorité d'entre eux, la physiopathologie est moins claire concernant les patients portant un variant faux sens. Les auteurs concluent que l'haplo-insuffisance de *BICRA* est responsable d'une BAFopathie spécifique recouvrant partiellement les formes précédemment décrites.

3.7.2.5 DPF2

Au moins 9 patients avec un SCS lié à un variant pathogène du gène *DPF2* ont été rapportés. Les variants sont des faux-sens dans des domaines fonctionnels de la protéine (6/9) et des variants tronquants (3/9).

Le phénotype semble plus modéré que dans le SCS dû aux autres gènes. La sévérité de la DI semble moindre : un patient n'a pas de DI, deux patients ont un niveau limite, les autres ont une DI légère ou modérée. Les patients ont des anomalies des ongles, l'un d'eux une brachymétatarsie des 4^{èmes} orteils et d'autres éléments morphologiques du SCS sont retrouvés. Trois patients ont une crâniosténose, inhabituelle dans le SCS.

3.7.2.6 SMARCA4

Il y a plus de 25 patients avec un SCS et un variant du gène *SMARCA4*, soit un peu plus de 10% de l'ensemble des cas. Ces variants sont très majoritairement des variants faux-sens. Des délétions hétérozygotes emportant ce gène ont aussi été décrites (Mitrakos *et al.* Mol Syndromol 2020).

Le phénotype lié à *SMARCA4* correspond au phénotype SCS « classique ». L'intensité de la DI des patients avec variant du gène *SMARCA4* va de modérée à sévère. Des malformations cardiaques (communication interventriculaire, malformation complexe) ont été rapportées chez ces patients. Certains patients ont une microcéphalie.

Des variants majoritairement tronquants du gène *SMARCA4* ont été rapportés dans diverses tumeurs, notamment dans le carcinome ovarien à petites cellules hypercalcémiant dont elle est l'unique cause connue.

Ce cancer a été rapporté chez une patiente ayant un variant tronquant constitutif responsable de SCS et un autre variant tronquant en trans dans la tumeur ovarienne. Dans l'état actuel des connaissances, on ne peut pas exclure un risque accru de tumeur chez les patients avec un SCS lié à un variant faux-sens de *SMARCA4*.

3.7.2.7 SMARCB1

Treize patients avec un SCS dû au gène *SMARCB1* ont été rapportés. Les variants pathogènes sont majoritairement des faux-sens (9/13) et parfois des variants tronquants.

Le phénotype SCS des patients avec des variants pathogènes du gène *SMARCB1* est considéré comme plus sévère que l'ensemble des patients avec un SCS. Sur le plan neurologique, la DI est plus sévère, l'épilepsie et la microcéphalie sont plus fréquentes. Le retard de croissance et la scoliose sont également plus fréquemment rapportés chez ces patients. La fréquence des malformations (rein en fer à cheval, dextrocardie, communication interventriculaire) semble plus élevée.

Des variants tronquants somatiques du gène *SMARCB1* sont rapportés dans certaines tumeurs, notamment dans des tumeurs rhabdoïdes. Des variants constitutifs de *SMARCB1* sont à l'origine d'une susceptibilité accrue à l'égard des tumeurs rhabdoïdes et sont impliqués dans des schwannomatoses familiales (Holsten et al. EJHG 2018). L'association d'un SCS dû à un variant du gène *SMARCB1* avec une schwannomatose a été rapportée chez un patient. La tumeur comprenait, en plus du variant constitutif du gène *SMARCB1*, une délétion du chromosome 22 emportant une copie de *SMARCB1* et de *NF2*, le gène majeur des schwannomatose, ainsi qu'un variant tronquant de l'allèle *NF2* non délété. Il est donc difficile d'incriminer le variant *SMARCB1* puisque les anomalies du gène *NF2* chez ce patient pourraient expliquer la pathologie tumorale.

Comme pour le gène pour *SMARCA4*, on ne peut pas exclure avec les données disponibles un risque accru de tumeur chez les patients avec un SCS lié à un variant faux-sens de *SMARCB1*.

Enfin, un phénotype unique, différent du SCS, combinant une DI profonde et une hydrocéphalie liée à une hyperplasie des plexus choroïdes, a été rapporté chez quatre patients porteurs du variant p.Arg37His.

3.7.2.8 SMARCC2

Quinze patients avec un phénotype SCS dû à un variant pathogène dans le gène *SMARCC2* ont été rapportés. Ces variants identifiés à l'état hétérozygote sont des variants faux-sens, des variants tronquants ou affectant l'épissage le plus souvent *de novo* (Machol et al. Am J Hum Genet 2019).

La description de ces patients ne permet pas de les différencier des patients avec un SCS lié aux autres gènes du complexe BAF.

3.7.2.9 SMARCD1

Des variants faux-sens et tronquants, le plus souvent *de novo*, ont été rapportés chez 6 patients avec une DI (Nixon et al. Am J Hum Genet 2019). Le phénotype de certains de ces patients recoupe celui du SCS mais ce n'est pas le cas pour tous. D'avantage de patients sont nécessaires pour affiner les connaissances sur ce point.

3.7.2.10 SMARCE1

Sept patients avec un SCS dû à un variant pathogène du gène *SMARCE1* ont été rapportés. Les variants sont des faux-sens (6/7), un variant d'épissage est rapporté.

Le phénotype comprend une fréquence augmentée des anomalies cardiaques (canal artériel persistant, sténoses valvulaires, dextrocardie), du retard de croissance intra-utérin et de la microcéphalie. Les anomalies des ongles sont plus fréquentes que dans l'ensemble des patients avec un SCS.

Des variants tronquants constitutifs du gène *SMARCE1* ont été rapportés dans des formes familiales et sporadiques de méningiomes multiples spinaux. L'association d'un SCS dû à un variant faux-sens *SMARCE1* avec une tumeur cérébrale (astrocytome anaplasique) a été rapportée. L'étude transcriptomique de la tumeur a montré une fusion *MYBL1-MAML2* suffisante pour l'expliquer.

Deux patients avec un variant faux-sens de *SMARCE1* ont également été rapportés dont le phénotype n'est pas un SCS, mais un trouble Angelman like et un autisme.

3.7.2.11 SOX4

Contrairement aux gènes majoritaires du SCS, ce gène ne code pas pour une sous-unité du complexe BAF. Des variants faux-sens *de novo* dans le gène *SOX4* ont été rapportés chez 4 patients ayant une DI légère à sévère. Certains éléments du phénotype (anomalie des 5^{èmes} doigts, morphologie faciale) évoquent un SCS. Davantage de patients sont nécessaires pour confirmer l'association de *SOX4* au SCS.

3.7.2.12 SOX11

Contrairement aux gènes majoritaires du SCS, ce gène ne code pas pour une sous-unité du complexe BAF. Neuf patients avec un trouble du neurodéveloppement rattaché à un variant pathogène du gène *SOX11* ont été rapportés. Les variants sont des faux-sens (6/9) ou des variants tronquants (3/9).

Certains de ces patients ont un phénotype évocateur du SCS, notamment du fait de la dysmorphie faciale et/ou d'anomalie des extrémités (hypoplasie unguéale ou clinodactylie des 5^{èmes} doigts). Le phénotype lié à *SOX11* et leur relation au génotype reste à déterminer.

3.8 Evaluation de la sévérité/extension de la maladie/recherche de co-morbidités/évaluation du pronostic

L'évaluation initiale optimale des personnes avec un SCS comprend :

- Une appréciation de la sévérité de la DI à l'interrogatoire, examen clinique, et à partir des documents disponibles auprès des divers intervenants ; évaluation des besoins d'évaluations complémentaires
- Une évaluation des besoins d'aménagement scolaire (ou professionnel selon l'âge) et de la rééducation à entreprendre s'appuyant sur celle des fonctions intellectuelles et cognitives (recours aux médecins spécialistes du neurodéveloppement, psychomotriciens, orthophonistes, ergothérapeutes, etc.)
- Un dépistage de troubles visuels et de l'audition
- Une échographie cardiaque et abdominale à la recherche de malformations
- Un examen dentaire selon l'âge

D'autres consultations peuvent être requises selon le contexte :

- Une consultation de neuropédiatrie/neurologie indispensable en cas d'épilepsie
- Une consultation d'endocrinologie avec une étude de l'âge osseux, des fonctions thyroïdiennes et de la sécrétion de GH en cas de retard de croissance
- Une évaluation gastro-entérologique en cas de difficultés d'alimentation ou de trouble de la croissance
- Une consultation de MPR/orthopédie en cas de déformation articulaire ou rachidienne
- Une évaluation pédopsychiatrique ou psychiatrique en cas de troubles du comportement
- Une évaluation immunologique en cas d'antécédents infectieux notables

3.9 Annonce du diagnostic et information au patient

L'annonce du diagnostic doit être faite dans un environnement préservé, en prenant suffisamment de temps, de préférence en présence des deux parents. Elle peut associer le prescripteur de l'examen moléculaire et, en fonction du contexte, une autre personne de l'équipe (psychologue, conseiller en génétique, infirmier, etc.).

Elle se compose de :

- L'explication du diagnostic et des différents résultats biologiques ou paracliniques
- L'information sur la maladie, son mode de transmission pour la fratrie
- L'information sur la nécessité d'un suivi régulier, d'une prise en charge multidisciplinaire et leur planification
- L'explication concernant la prise en charge envisagée

- La présence d'un psychologue est essentielle soit pendant la consultation d'annonce, soit immédiatement après l'annonce ou pendant le suivi. Les coordonnées des associations de patients sont remises à la famille.

3.10 Conseil génétique et diagnostic prénatal

3.10.1 Conseil génétique du proposant et de ses apparentés

La plupart des proposant rapportés à ce jour ont un variant pathogène *de novo* avec un risque de récurrence très faible pour une grossesse ultérieure des parents mais non nul. L'analyse moléculaire à la recherche du variant causal trouvé chez le proposant doit être réalisée chez les parents pour dépister un éventuel mosaïcisme somatique mais ne permet pas d'écarter une mosaïque germinale qui détermine le risque de récurrence pour une future grossesse (plus ou moins 1%).

Il peut arriver qu'un variant causal soit hérité d'un parent ayant un phénotype atténué de SCS. Dans ce cas, le risque de récurrence de 50% doit être annoncé. Il en est de même pour la descendance des proposant. Le risque de SCS pour la descendance de la fratrie non atteinte est identique à celui de la population générale.

3.10.2 Tests prénataux et diagnostic génétique préimplantatoire

Les tests prénataux visant à rechercher le variant identifié chez le proposant est une option à envisager avec les parents du patient, compte-tenu du risque de mosaïcisme germinale et du handicap lié au SCS. Il en est de même avec un proposant ayant une forme atténuée du SCS. Un diagnostic pré-implantatoire peut être réalisé quand un des deux parents a un mosaïcisme germinale prouvé.

3.10.3 Cas particulier de la femme enceinte

Il est aujourd'hui rare qu'un variant génétique susceptible d'induire un SCS soit retrouvé chez un fœtus en cours de grossesse. Il s'agit cependant d'une éventualité dont la fréquence augmente avec la pratique d'exams prénataux pangénomiques, notamment en cas de découverte de malformations (dont l'agénésie du corps calleux). La découverte d'un variant dans un gène de SCS fait suite à une consultation de génétique. Elle doit donner lieu à une consultation de rendu visant à expliquer les conséquences potentielles du variant et peut aboutir à une décision d'interruption médicale de la grossesse.

4 Le suivi et la prise en charge du patient avec un SCS

Il n'existe pas actuellement de traitement spécifique du SCS. Aucun régime alimentaire spécifique n'est conseillé dans la pathologie. Les vaccinations ne sont pas contre-indiquées.

4.1 Objectifs

La prise en charge vise à favoriser un développement intellectuel optimal, à prévenir les complications et à dépister les co-morbidités. Elle nécessite des consultations régulières dont la fréquence dépend de chaque patient. Une consultation annuelle est envisageable pour des patients stables. La prise en charge doit être précoce, soutenue et continue, à l'écoute de la personne

4.2 Professionnels impliqués (et modalités de coordination)

Professionnels impliqués	Rôle dans la prise en charge
Médecin généraliste et / ou pédiatre	Suivi général de proximité et coordination
Neuropédiatre / neurologue	Suivi général et coordination Suivi développemental, adaptation de la prise en charge, de la scolarité Suivi des complications neurologiques (épilepsie)
Généticien clinicien	Suivi général et coordination Diagnostic et conseil génétique
Néonatalogue / réanimateur pédiatrique	Prise en charge en période néonatale ou en cas d'hospitalisation en soins intensifs (malnutrition, complications cardiologiques...)
Cardiopédiatre / cardiologue	Suivi des anomalies cardiaques Suivi pré- et postchirurgical des cardiopathies congénitales
Gastro-entérologue pédiatre et adulte	Prise en charge et suivi des difficultés alimentaires et des nutritons par sonde (surtout nourrissons)
Endocrinologue pédiatre et adulte	Suivi et prise en charge d'un éventuel trouble de la croissance
Chirurgien viscéral pédiatrique	Prise en charge d'éventuelles malformations
MPR / chirurgien orthopédique pédiatrique	Prise en charge de la scoliose, des anomalies articulaires
Dermatologue	Prise en charge des troubles des phanères, de l'hyperkératose, de l'hyperhidrose
Pédopsychiatre / psychiatre	Suivi des troubles comportementaux et des manifestations autistiques
ORL	Dépistage et suivi de la déficience auditive si besoin
Ophthalmologiste	Dépistage et suivi des troubles de la réfraction, du strabisme
Néphrologue / urologue	Prise en charge des malformations réno-urinaires ou reflux vesico-urétéraux
Chirurgien-dentiste / orthodontiste	Prise en charge bucco-dentaire, y compris les soins orthodontiques
Kinésithérapeute / audioprothésiste / orthoptiste, etc	Prise en charge paramédicale de diverses complications
Psychomotricien / orthophoniste / éducateur spécialisé, psychologue, etc.	Prise en charge paramédicale de la déficience intellectuelle et/ou de troubles plus spécifiques
Structures médico-sociales (CAMPS, IME, SESSAD, MAS,FAM)	Prise en charge paramédicale de la déficience intellectuelle
Assistante sociale	Coordination les relations entre patient et sa famille avec les équipes médicales Orientation des supports sociaux disponibles

4.3 Développement cognitif, comportement, troubles neurologiques

Le suivi neurodéveloppemental doit être au minimum annuel pour les enfants. A chaque consultation annuelle, le clinicien évaluera la nécessité d'examen complémentaires à visée neurologique (électroencéphalogramme, IRM cérébrale, etc.) notamment du fait de la possibilité d'apparition d'une épilepsie.

Une évaluation pédopsychiatrique, notamment avant d'entrer en milieu scolaire, peuvent être nécessaires pour détecter les TDA/TDAH, les problèmes de comportement ou un trouble du spectre autistique. Des évaluations neurodéveloppementales par des médecins spécialisés et des professionnels paramédicaux aideront à définir les méthodes de rééducation et les aménagements éducatifs nécessaires aux patients.

4.4 Problèmes ophtalmologiques et auditifs

Une consultation ophtalmologique annuelle de dépistage est recommandée. Du fait de la fréquence des anomalies de réfraction et du strabisme, un examen sous atropine, par un ophtalmopédiatre, doit être réalisé systématiquement au moins une fois et le plus tôt possible.

Un test de l'audition peut être réalisé au cours du suivi en cas de suspicion de perte d'acuité auditive.

4.5 Croissance et alimentation

Le retard de la croissance et les difficultés d'alimentation justifieront une évaluation gastro-entérologique et pourront inclure des études de déglutition, une imagerie du système digestif supérieur ou des endoscopies. Des évaluations dentaires précoces peuvent être utiles pour identifier tout encombrement ou problème lié à un retard de dentition. Une évaluation endocrinologique peut être requise à tout moment au cours du suivi des enfants atteints d'un SCS, en particulier du fait d'un risque de retard de croissance potentiellement lié à une hypothyroïdie ou un déficit en hormone de croissance, également du fait du diabète sucré.

4.6 Problèmes orthopédiques

Le suivi des patients avec un SCS en orthopédie et/ou MPR est recommandé en cas d'anomalie rachidienne ou articulaire.

4.7 Éducation thérapeutique et modification du mode de vie

L'éducation thérapeutique vise à aider les patients et leur entourage à acquérir ou maintenir les compétences dont ils ont besoin pour gérer au mieux leur vie avec une maladie chronique. Dans le SCS, elle ne comporte pas de spécificité par rapport aux autres pathologies développementales incluant une DI, un risque orthopédique, des difficultés d'alimentation, etc. Voir « Déficiences Intellectuelles, Synthèse et Recommandations », Expertise Collective, Les éditions Inserm, 2016.

4.8 Recours aux associations de patients

Les associations de personnes malades, les regroupements de familles sur les réseaux sociaux, sont des partenaires incontournables des centres de référence ou de compétence. Elles jouent un rôle essentiel dans l'accompagnement des familles par les informations, les aides et le soutien qu'elles apportent.

Elles sont aussi une source d'informations non négligeable et permettent aux patients et à leur entourage de se sentir moins seuls en leur offrant la possibilité d'échanger avec d'autres personnes se trouvant dans la même situation de donner des conseils pratiques pour aider les personnes dans leur vie quotidienne.

Elles concourent à renforcer et à aider l'accompagnement du patient en collaboration avec les centres de référence et de compétence, avec le soutien de la filière DéfiScience. Elles participent aux projets de recherche et peuvent le cas échéant financer des projets « d'intérêt » majeur pour les patients. Les coordonnées des associations sont données systématiquement aux familles mais la décision de rentrer en relation avec une association reste le choix de la famille ou du patient.

(Cf. Informations utiles)

4.9 Pronostic

En l'absence d'études à long terme, nous ne disposons pas d'informations sur la durée de vie des personnes atteintes du SCS. Un cas clinique rapportant le diagnostic chez une personne âgée de 69 ans ne rapporte pas de complication particulière liée au vieillissement (Määttä et al. AJMG 2018).

Des études de suivi prospectif sont actuellement déployées pour mieux comprendre le pronostic des personnes atteintes de ce syndrome.

Annexe 1. Liste des participants

Ce travail a été coordonné par le Dr Cyril MIGNOT, Centre de Référence de Déficiences Intellectuelles de Causes Rares - AP-HP.Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière et Hôpital Trousseau avec le Dr Ponha HENG, Chargé de Mission PNDS pour la filière DéfiScience.

Ont participé à l'élaboration du PNDS :

Rédacteurs

- Dr Cyril Mignot, Service de Génétique, AP-HP.Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière et Hôpital Trousseau - Paris
- Dr Ponha HENG, Pédiatre, Chargée de Mission PNDS pour la filière DéfiScience - Paris

Groupe de travail multidisciplinaire

- Dr Alexandra Afenjar, Service de Génétique, AP-HP.Sorbonne Université, Hôpital Trousseau – Paris
- Dr Béatrice Dubern, Gastro-Entérologie Pédiatrique, AP-HP.Sorbonne Université, Hôpital Trousseau – Paris
- Dr Delphine Héron, Pédiatre - Généticienne - AP-HP - Hôpital Pitié Salpêtrière – Paris
- Dr Gijs Santen, Service de génétique clinique, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, Pays-Bas
- Dr Hina Simonnet, Unité de MPR, AP-HP.Sorbonne Université, Hôpital Trousseau – Paris

Groupe de lecture

- Association Coffin-Siris France
- Dr Thierry Bienvenu - Biologiste moléculaire – APHP - Hôpital Cochin – Paris
- Dr Frédéric Brioude - Endocrinologue - APHP - Hôpital Trousseau – Paris
- Dr Joseph Bursztyn - Ophtalmologue - cabinet : 22 rue Monsieur Le Prince - 75006 Paris
- Dr Angèle Consoli – Pédopsychiatre – APHP - Hôpital Pitié Salpêtrière - Paris
- Pr Vincent des Portes - Neuropédiatre - HCL-GH Est - Bron
- Dr Salima El Chehadeh – Généticienne – Hôpital de Hautepierre – Strasbourg

- Mme Anne-Claire Gélineau – Neuropsychologue – APHP - Hôpital Pitie Salpêtrière - Paris
- Dr David Germanaud – Neuropédiatre – APHP - Hôpital Robert Debré – Paris
- Dr Marie Hully – Pédiatre – APHP - Hôpital Necker – Paris
- Mme Emmanuelle Lacaze – Neuropsychologue – APHP - Hôpital Trousseau - Paris
- Pr Mathieu Milh – Neuropédiatre – CHU de la Timone - Marseille
- Dr Laurent Pasquier – Généticien – CRHU Pontchaillou - Rennes
- Dr Sylviane Peudener – Neuropédiatre – Hôpital Morvan - Brest
- Dr Marlène Rio – Généticienne – Hôpital Necker – Paris
- Dr Gijs Santen – Généticien - Leids Universitair Medisch Centrum – Leiden, Pays-Bas
- Pr Annick Toutain - Généticienne - Hôpital Bretonneau - Tours
- Dr Stéphanie Valence - Neuropédiatre – Hôpital Armand Trousseau – Paris
- Dr van der Sluijs, Généticienne - Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, Pays-Bas
- Pr Alain Verloes – Généticien – APHP - Hôpital Robert Debré - Paris
- Dr Dorothee Ville - Neuropédiatre - HCL-GH Est - Bron
- Dr Marie Vincent – Généticienne – CHU de Nantes Hôtel Dieu - Nantes
- Dr Sandra Whalen – Généticienne – Hôpital Armand Trousseau - Paris
- Dr Marjolaine Willems – Généticienne – Hôpital Arnaud de Villeneuve - Montpellier

Déclarations d'intérêt

Tous les participants à l'élaboration du PNDS ont rempli une déclaration d'intérêt

Annexe 2. Coordonnées du (des) centre(s) de référence, de compétence et de(s) l'association(s) de patients

Centre de Référence Déficiences Intellectuelles de causes rares

Centre de Référence des Déficiences Intellectuelles de causes rares

Dr Delphine Héron, Génétique Clinique - Médecin coordonnateur du Centre de référence de Déficiences intellectuelles de causes rares

Adresse : AP-HP, Hôpital Pitié Salpêtrière - Département de génétique et cytogénétique - 47-83, boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13

Contact : Anne Faudet - anne.faudet@psl.aphp.fr – Tel : 01.42.16.13.87

DéfiScience - Filière de santé maladies rares du développement cérébral et déficience intellectuelle <http://www.defiscience.fr>

Coordonnées des centres de référence constitutifs des Déficiences Intellectuelles de causes rares

CR constitutif	Hospices Civils de Lyon	Pr Vincent Des Portes
CR constitutif	APHM de Marseille	Pr Mathieu Milh MILH
CR constitutif	APHP Trousseau, Paris Villemeur	Pr Thierry Billette de
CR constitutif	APHP Necker, Paris	Pr Nadia Bahi Buisson
CR constitutif	CHU de Dijon	Pr Christel Thauvin
CR constitutif	APHP Necker, Paris	Dr Marlène Rio
CR constitutif	APHP Robert Debré, Paris	Dr David Germanaud
CR constitutif	CHRU de Brest	Dr Sylviane Peudennier
CR constitutif	CHU de Rennes	Dr Laurent Pasquier
CR constitutif	CHU de Strasbourg	Dr Salima El Chehadeh

Centres de compétence des Déficiences Intellectuelles de causes rares

Centre Compétence	CHU Tours	Pr Annick Toutain
Centre Compétence	APHP Kremlin Bicêtre, Paris	Dr Anya Rothenbuhler Pen
Centre Compétence	CHU Lille	Dr Audrey Riquet
Centre Compétence	CHU Amiens	Pr Patrick Berquin
Centre Compétence	CHU de Besancon	Pr Lionel Van Maldergem

Centre Compétence	CHU Nancy	Pr Bruno Leheup
Centre Compétence	CHU Nantes	Dr Bertrand Isidor
Centre Compétence	CHU Nice	Dr Fabienne Giuliano
Centre Compétence	CHU Pointe à Pitre	Dr Marilyn Lackmy Port Lis
Centre Compétence	CHU Reims	Dr Nathalie Bednarek
Centre Compétence	CHU Toulouse	Dr Caroline Karsenty
Centre Compétence	CHU de Bordeaux	Pr Cyril Goizet
Centre Compétence	CHU Montpellier	Dr Pierre Meyer

Associations de patients

L'association Coffin-Siris France <https://coffinsiris.fr/>

Informations complémentaires

Réseau de santé maladies rares méditerranée <https://www.reseau-maladies-rares.fr/>

Orphanet <https://www.orpha.net>

The Genetic and Rare Diseases Information Center <https://rarediseases.info.nih.gov/>

Online Mendelian Inheritance in Man <https://www.omim.org/>

GeneReviews <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/>

Références bibliographiques

1. Agaimy, A., & Foulkes, W. D. (2018). Hereditary SWI/SNF complex deficiency syndromes. *Semin Diagn Pathol*, 35(3), 193-198. doi:10.1053/j.semdp.2018.01.002
2. Aguilera, C., Gabau, E., Laurie, S., Baena, N., Derdak, S., Capdevila, N., . . . Ruiz, A. (2019). Identification of a de novo splicing variant in the Coffin-Siris gene, SMARCE1, in a patient with Angelman-like syndrome. *Mol Genet Genomic Med*, 7(1), e00511. doi:10.1002/mgg3.511
3. Alembik, Y., Roy, E., Hirsch, E., Tomb, R., & Stoll, C. (1988). [Coffin-Siris syndrome with Lennox-Gastaut syndrome and hypertrophic cardiomyopathy]. *Ann Pediatr (Paris)*, 35(7), 491-494.
4. Alfert, A., Moreno, N., & Kerl, K. (2019). The BAF complex in development and disease. *Epigenetics Chromatin*, 12(1), 19. doi:10.1186/s13072-019-0264-y
5. Aref-Eshghi, E., Bend, E. G., Hood, R. L., Schenkel, L. C., Carere, D. A., Chakrabarti, R., . . . Sadikovic, B. (2018). BAFopathies' DNA methylation epi-signatures demonstrate diagnostic utility and functional continuum of Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes. *Nat Commun*, 9(1), 4885. doi:10.1038/s41467-018-07193-y
6. Baban, A., Moresco, L., Divizia, M. T., Rossi, A., Ravazzolo, R., Lerone, M., & De Toni, T. (2008). Pituitary hypoplasia and growth hormone deficiency in Coffin-Siris syndrome. *Am J Med Genet A*, 146a(3), 384-388. doi:10.1002/ajmg.a.32111
7. Barber, N., & Say, B. (1978). Coffin-Siris syndrome. *Am J Dis Child*, 132(10), 1044. doi:10.1001/archpedi.1978.02120350112028
8. Barish, S., Barakat T. S., Michel B. C., Mashtalir N., Phillips J. B., Valencia A. M., . . . Bellen H. J. (2020) BICRA, a SWI/SNF Complex Member, Is Associated with BAF-Disorder Related Phenotypes in Humans and Model Organisms. *Am J Hum Genet* 3;107(6):1096-1112.
9. Bellantoni, G., Guerrini, F., Del Maestro, M., Galzio, R., & Luzzi, S. (2019). Simple schwannomatosis or an incomplete Coffin-Siris? Report of a particular case. *eNeurologicalSci*, 14, 31-33. doi:10.1016/j.ensci.2018.11.021
10. Bender, H. A., Zaroff, C. M., Karantzoulis, S., Nakhutina, L., MacAllister, W. S., & Luciano, D. (2011). Cognitive and behavioral functioning in Coffin-Siris syndrome and epilepsy: a case presentation. *J Genet Psychol*, 172(1), 56-66. doi:10.1080/00221325.2010.506604
11. Ben-Salem, S., Sobreira, N., Akawi, N. A., Al-Shamsi, A. M., John, A., Pramathan, T., . . . Al-Gazali, L. (2016). Gonadal mosaicism in ARID1B gene causes intellectual disability and dysmorphic features in three siblings. *Am J Med Genet A*, 170a(1), 156-161. doi:10.1002/ajmg.a.37405
12. Bidart M, El Atifi M, Miladi S, Rendu J, Satre V, Ray PF, ...Coutton C. (2017) Microduplication of the ARID1A gene causes intellectual disability with recognizable syndromic features. *Genet Med*. 19(6):701-710. doi: 10.1038/gim.2016.180. Epub 2016 Dec 1.
13. Bochkova, D. N., Ternova, T. I., & Mastrakova, V. N. (1986). [Coffin-Siris syndrome]. *Pediatriia*(5), 59-61.
14. Bodurtha, J., Kessel, A., Berman, W., & Hartenberg, M. (1986). Distinctive gastrointestinal anomaly associated with Coffin-Siris syndrome. *J Pediatr*, 109(6), 1015-1017. doi:10.1016/s0022-3476(86)80288-8
15. Bögershausen, N., & Wollnik, B. (2018). Mutational Landscapes and Phenotypic Spectrum of SWI/SNF-Related Intellectual Disability Disorders. *Front Mol Neurosci*, 11, 252. doi:10.3389/fnmol.2018.00252

16. Bonioli, E., Palmieri, A., Bertola, A., & Bellini, C. (1995). Autosomal recessive mode of inheritance of a Coffin-Siris like syndrome. *Genet Couns*, 6(4), 309-312.
17. Braddock, S. R., Lipinski, R. J., Williams, M. S., & Carey, J. C. (2015). 35(th) Annual David W Smith Workshop on Malformations and Morphogenesis: abstracts of the 2014 annual meeting. *Am J Med Genet A*, 167a(8), 1685-1740. doi:10.1002/ajmg.a.37107
18. Bramswig, N. C., Caluseriu, O., Lüdecke, H. J., Bolduc, F. V., Noel, N. C., Wieland, T., . . . Wiczorek, D. (2017). Heterozygosity for ARID2 loss-of-function mutations in individuals with a Coffin-Siris syndrome-like phenotype. *Hum Genet*, 136(3), 297-305. doi:10.1007/s00439-017-1757-z
19. Bramswig, N. C., Lüdecke, H. J., Alanay, Y., Albrecht, B., Barthelmie, A., Boduroglu, K., . . . Wiczorek, D. (2015). Exome sequencing unravels unexpected differential diagnoses in individuals with the tentative diagnosis of Coffin-Siris and Nicolaidis-Baraitser syndromes. *Hum Genet*, 134(6), 553-568. doi:10.1007/s00439-015-1535-8
20. Brunetti-Pierri, N., Esposito, V., & Salerno, M. (2003). Premature thelarche in Coffin-Siris syndrome. *Am J Med Genet A*, 121a(2), 174-176. doi:10.1002/ajmg.a.20158
21. Burlina, A. B., Sherwood, W. G., & Zacchello, F. (1990). Partial biotinidase deficiency associated with Coffin-Siris syndrome. *Eur J Pediatr*, 149(9), 628-629. doi:10.1007/bf02034749
22. Cappuccio, G., Sayou, C., Tanno, P. L., Tisserant, E., Bruel, A.L., Kennani, S. E., . . . Brunetti-Pierri, N. (2020) De novo SMARCA2 variants clustered outside the helicase domain cause a new recognizable syndrome with intellectual disability and blepharophimosis distinct from Nicolaidis-Baraitser syndrome. *Genet Med*. 22(11):1838-1850.
23. Cappuccio, G., Brunetti-Pierri, R., Torella, A., Pinelli, M., Castello, R., Casari, G., . . . Brunetti-Pierri, N. (2019). Retinal dystrophy in an individual carrying a de novo missense variant of SMARCA4. *Mol Genet Genomic Med*, 7(6), e682. doi:10.1002/mgg3.682
24. Chandler, R. L., & Magnuson, T. (2016). The SWI/SNF BAF-A complex is essential for neural crest development. *Dev Biol*, 411(1), 15-24. doi:10.1016/j.ydbio.2016.01.015
25. Coffin, G. S., & Siris, E. (1970). Mental Retardation With Absent Fifth Fingernail and Terminal Phalanx. *American Journal of Diseases of Children*, 119(5), 433-439. doi:10.1001/archpedi.1970.02100050435009
26. Coffin, G. S., & Siris, E. (1985). The Coffin-Siris syndrome. *Am J Dis Child*, 139(1), 12. doi:10.1001/archpedi.1985.02140030014014
27. Coulibaly, B., Sigaudy, S., Girard, N., Popovici, C., Missirian, C., Heckenroth, H., . . . Fernandez, C. (2010). Coffin-Siris syndrome with multiple congenital malformations and intrauterine death: towards a better delineation of the severe end of the spectrum. *Eur J Med Genet*, 53(5), 318-321. doi:10.1016/j.ejmg.2010.07.005
28. Curcio, M. R., Ferranti, S., Lotti, F., & Grosso, S. (2020). Coffin-Siris syndrome and epilepsy. *Neurol Sci*. doi:10.1007/s10072-020-04782-y
29. DeBassio, W. A., Kemper, T. L., & Knoefel, J. E. (1985). Coffin-Siris syndrome. Neuropathologic findings. *Arch Neurol*, 42(4), 350-353. doi:10.1001/archneur.1985.04060040060012
30. Delvaux, V., Moerman, P., & Fryns, J. P. (1998). Diaphragmatic hernia in the Coffin-Siris syndrome. *Genet Couns*, 9(1), 45-50.
31. Demily, C., Duwime, C., Lopez, C., Hemimou, C., Poisson, A., Plasse, J., . . . Vaivre-Douret, L. (2019). Corpus callosum metrics predict severity of visuospatial and neuromotor dysfunctions in ARID1B mutations with Coffin-Siris syndrome. *Psychiatr Genet*, 29(6), 237-242. doi:10.1097/ypg.0000000000000225

32. Di Donato, N., Isidor, B., Lopez Cazaux, S., Le Caignec, C., Klink, B., Kraus, C., . . . Hackmann, K. (2014). Distinct phenotype of PHF6 deletions in females. *Eur J Med Genet*, 57(2-3), 85-89. doi:10.1016/j.ejmg.2013.12.003
33. Diets, I. J., Prescott, T., Champaigne, N. L., Mancini, G. M. S., Krossnes, B., Frič, R., . . . Kleefstra, T. (2019). A recurrent de novo missense pathogenic variant in SMARCB1 causes severe intellectual disability and choroid plexus hyperplasia with resultant hydrocephalus. *Genet Med*, 21(3), 572-579. doi:10.1038/s41436-018-0079-4
34. Diets, I. J., Waanders, E., Ligtenberg, M. J., van Bladel, D. A. G., Kamping, E. J., Hoogerbrugge, P. M., . . . Jongmans, M. C. (2018). High Yield of Pathogenic Germline Mutations Causative or Likely Causative of the Cancer Phenotype in Selected Children with Cancer. *Clin Cancer Res*, 24(7), 1594-1603. doi:10.1158/1078-0432.Ccr-17-1725
35. Dimaculangan, D., Lokhandwala, B., Wlody, D., & Gross, R. (2001). Difficult airway in a patient with Coffin-Siris syndrome. *Anesth Analg*, 92(2), 554-555. doi:10.1097/00000539-200102000-00050
36. Dolaghan, M. J., George, S., & McLoone, E. (2019). Raised intra-ocular pressure in the setting of Coffin-Siris syndrome. *Eye (Lond)*, 33(8), 1351-1353. doi:10.1038/s41433-019-0399-x
37. Dsouza, N. R., Zimmermann, M. T., & Geddes, G. C. (2019). A case of Coffin-Siris syndrome with severe congenital heart disease and a novel SMARCA4 variant. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 5(3). doi:10.1101/mcs.a003962
38. Errichiello, E., Mustafa, N., Vetro, A., Notarangelo, L. D., de Jonge, H., Rinaldi, B., . . . Zuffardi, O. (2017). SMARCA4 inactivating mutations cause concomitant Coffin-Siris syndrome, microphthalmia and small-cell carcinoma of the ovary hypercalcaemic type. *J Pathol*, 243(1), 9-15. doi:10.1002/path.4926
39. Feingold, M. (1978). The Coffin-Siris syndrome. *Am J Dis Child*, 132(7), 660-661. doi:10.1001/archpedi.1978.02120320020003
40. Filatova, A., Rey, L. K., Lechler, M. B., Schaper, J., Hempel, M., Posmyk, R., . . . Nuber, U. A. (2019). Mutations in SMARCB1 and in other Coffin-Siris syndrome genes lead to various brain midline defects. *Nat Commun*, 10(1), 2966. doi:10.1038/s41467-019-10849-y
41. Gazdagh, G., Blyth, M., Scurr, I., Turnpenny, P. D., Mehta, S. G., Armstrong, R., . . . Joss, S. (2019). Extending the clinical and genetic spectrum of ARID2 related intellectual disability. A case series of 7 patients. *Eur J Med Genet*, 62(1), 27-34. doi:10.1016/j.ejmg.2018.04.014
42. Gossai, N., Biegel, J. A., Messiaen, L., Berry, S. A., & Moertel, C. L. (2015). Report of a patient with a constitutional missense mutation in SMARCB1, Coffin-Siris phenotype, and schwannomatosis. *Am J Med Genet A*, 167a(12), 3186-3191. doi:10.1002/ajmg.a.37356
43. Gripp, K. W., Baker, L., Telegrafi, A., & Monaghan, K. G. (2016). The role of objective facial analysis using FDNA in making diagnoses following whole exome analysis. Report of two patients with mutations in the BAF complex genes. *Am J Med Genet A*, 170(7), 1754-1762. doi:10.1002/ajmg.a.37672
44. Halgren, C., Kjaergaard, S., Bak, M., Hansen, C., El-Schich, Z., Anderson, C. M., . . . Bache, I. (2012). Corpus callosum abnormalities, intellectual disability, speech impairment, and autism in patients with haploinsufficiency of ARID1B. *Clin Genet*, 82(3), 248-255. doi:10.1111/j.1399-0004.2011.01755.x
45. Hempel, A., Pagnamenta, A. T., Blyth, M., Mansour, S., McConnell, V., Kou, I., . . . McNeill, A. (2016). Deletions and de novo mutations of SOX11 are associated with a neurodevelopmental disorder with features of Coffin-Siris syndrome. *J Med Genet*, 53(3), 152-162. doi:10.1136/jmedgenet-2015-103393
46. Hersh, J. H., Bloom, A. S., & Weisskopf, B. (1982). Childhood Autism in a female with

- Coffin Siris Syndrome. *J Dev Behav Pediatr*, 3(4), 249-252. doi:10.1097/00004703-198212000-00016
47. Hida, T., Ishikawa, A., Mizukami, M., & Uhara, H. (2020). Koebner phenomenon of vitiligo associated with Coffin-Siris syndrome. *Eur J Dermatol*, 30(3), 310-311. doi:10.1684/ejd.2020.3778
48. Holsten, T., Bens, S., Oyen, F., Nemes, K., Hasselblatt, M., Kordes, U., . . . Schüller, U. (2018). Germline variants in SMARCB1 and other members of the BAF chromatin-remodeling complex across human disease entities: a meta-analysis. *Eur J Hum Genet*, 26(8), 1083-1093. doi:10.1038/s41431-018-0143-1
49. Hoyer, J., Ekici, A. B., Endeke, S., Popp, B., Zweier, C., Wiesener, A., . . . Reis, A. (2012). Haploinsufficiency of ARID1B, a member of the SWI/SNF-a chromatin-remodeling complex, is a frequent cause of intellectual disability. *Am J Hum Genet*, 90(3), 565-572. doi:10.1016/j.ajhg.2012.02.007
50. Imai, T., Hattori, H., Miyazaki, M., Higuchi, Y., Adachi, S., & Nakahata, T. (2001). Dandy-Walker variant in Coffin-Siris syndrome. *Am J Med Genet*, 100(2), 152-155. doi:10.1002/ajmg.1231
51. Imaizumi, K., Nakamura, M., Masuno, M., Makita, Y., & Kuroki, Y. (1995). Hypoglycemia in Coffin-Siris syndrome. *Am J Med Genet*, 59(1), 49-50. doi:10.1002/ajmg.1320590111
52. Jancewicz, I., Siedlecki, J. A., Sarnowski, T. J., & Sarnowska, E. (2019). BRM: the core ATPase subunit of SWI/SNF chromatin-remodelling complex-a tumour suppressor or tumour-promoting factor? *Epigenetics Chromatin*, 12(1), 68. doi:10.1186/s13072-019-0315-4
53. Jia, S., Wu, X., Wu, Y., Cui, X., Tao, B., Zhu, Z., & Hu, W. (2020). Multiple Developmental Defects in sox11a Mutant Zebrafish with Features of Coffin-Siris Syndrome. *Int J Biol Sci*, 16(15), 3039-3049. doi:10.7150/ijbs.47510
54. Jung, E. M., Moffat, J. J., Liu, J., Dravid, S. M., Gurusurthy, C. B., & Kim, W. Y. (2017). Arid1b haploinsufficiency disrupts cortical interneuron development and mouse behavior. *Nat Neurosci*, 20(12), 1694-1707. doi:10.1038/s41593-017-0013-0
55. Ka, M., Chopra, D. A., Dravid, S. M., & Kim, W. Y. (2016). Essential Roles for ARID1B in Dendritic Arborization and Spine Morphology of Developing Pyramidal Neurons. *J Neurosci*, 36(9), 2723-2742. doi:10.1523/jneurosci.2321-15.2016
56. Kalmbach, A., Schröder, C., Klein-Hitpass, L., Nordström, K., Ulz, P., Heitzer, E., . . . Bramswig, N. C. (2019). Genome-Wide Analysis of the Nucleosome Landscape in Individuals with Coffin-Siris Syndrome. *Cytogenet Genome Res*, 159(1), 1-11. doi:10.1159/000503266
57. Khan, U., Study, D., Baker, E., & Clayton-Smith, J. (2018). Observation of Cleft Palate in an Individual with SOX11 Mutation: Indication of a Role for SOX11 in Human Palatogenesis. *Cleft Palate Craniofac J*, 55(3), 456-461. doi:10.1177/1055665617739312
58. Khazanchi, R., Ronspies, C. A., Smith, S. C., & Starr, L. J. (2019). Patient with anomalous skin pigmentation expands the phenotype of ARID2 loss-of-function disorder, a SWI/SNF-related intellectual disability. *Am J Med Genet A*, 179(5), 808-812. doi:10.1002/ajmg.a.61075
59. Knapp, K. M., Poke, G., Jenkins, D., Truter, W., & Bicknell, L. S. (2019). Expanding the phenotypic spectrum associated with DPF2: A new case report. *Am J Med Genet A*, 179(8), 1637-1641. doi:10.1002/ajmg.a.61262
60. Kosho, T., Miyake, N., & Carey, J. C. (2014). Coffin-Siris syndrome and related disorders involving components of the BAF (mSWI/SNF) complex: historical review and recent advances using next generation sequencing. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 166c(3), 241-251. doi:10.1002/ajmg.c.31415
61. Kosho, T., & Okamoto, N. (2014). Genotype-phenotype correlation of Coffin-Siris syndrome caused by mutations in SMARCB1, SMARCA4, SMARCE1, and

- ARID1A. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 166c(3), 262-275. doi:10.1002/ajmg.c.31407
62. Kosho, T., Okamoto, N., Ohashi, H., Tsurusaki, Y., Imai, Y., Hibi-Ko, Y., . . . Matsumoto, N. (2013). Clinical correlations of mutations affecting six components of the SWI/SNF complex: detailed description of 21 patients and a review of the literature. *Am J Med Genet A*, 161a(6), 1221-1237. doi:10.1002/ajmg.a.35933
 63. Kruizinga, M. D., Zuiker, R., Sali, E., de Kam, M. L., Doll, R. J., Groeneveld, G. J., . . . Cohen, A. F. (2020). Finding Suitable Clinical Endpoints for a Potential Treatment of a Rare Genetic Disease: the Case of ARID1B. *Neurotherapeutics*, 17(3), 1300-1310. doi:10.1007/s13311-020-00868-9
 64. Lee, B. L., Oh, S. H., Jun, K. R., Hur, Y. J., Lee, J. E., Keum, C., & Chung, W. Y. (2020). First Korean Case of Coffin-Siris Syndrome with a Novel Frameshift ARID1B Mutation. *Ann Clin Lab Sci*, 50(1), 140-145.
 65. Lefebvre, V. (2019). Roles and regulation of SOX transcription factors in skeletogenesis. *Curr Top Dev Biol*, 133, 171-193. doi:10.1016/bs.ctdb.2019.01.007
 66. Levy, P., & Baraitser, M. (1991). Coffin-Siris syndrome. *Journal of Medical Genetics*, 28(5), 338-341. doi:10.1136/jmg.28.5.338
 67. Li, D., Ahrens-Nicklas, R. C., Baker, J., Bhambhani, V., Calhoun, A., Cohen, J. S., . . . Schrier Vergano, S. A. (2020). The variability of SMARCA4-related Coffin-Siris syndrome: Do nonsense candidate variants add to milder phenotypes? *Am J Med Genet A*, 182(9), 2058-2067. doi:10.1002/ajmg.a.61732
 68. Lian, S., Ting, T. W., Lai, A. H. M., Tan, E. S., Wei, H., Cham, B., & Tan, E. C. (2020). Coffin-Siris Syndrome-1: Report of five cases from Asian populations with truncating mutations in the ARID1B gene. *J Neurol Sci*, 414, 116819. doi:10.1016/j.jns.2020.116819
 69. Lin, B., Kesserwan, C., Quinn, E. A., Einhaus, S. L., Wright, K. D., Azzato, E. M., . . . Upadhyaya, S. A. (2020). Anaplastic Astrocytoma in a Child With Coffin-Siris Syndrome and a Germline SMARCE1 Mutation: A Case Report. *J Pediatr Hematol Oncol*, 42(3), e177-e180. doi:10.1097/mp.0000000000001361
 70. Lomelí, H., & Castillo-Robles, J. (2016). The developmental and pathogenic roles of BAF57, a special subunit of the BAF chromatin-remodeling complex. *FEBS Lett*, 590(11), 1555-1569. doi:10.1002/1873-3468.12201
 71. Määttänen, L., Hietala, M., Ignatius, J., & Arvio, M. (2018). A 69-year-old woman with Coffin-Siris syndrome. *Am J Med Genet A*, 176(8), 1764-1767. doi:10.1002/ajmg.a.38844
 72. Machol, K., Rousseau, J., Ehresmann, S., Garcia, T., Nguyen, T. T. M., Spillmann, R. C., . . . Campeau, P. M. (2019). Expanding the Spectrum of BAF-Related Disorders: De Novo Variants in SMARCC2 Cause a Syndrome with Intellectual Disability and Developmental Delay. *Am J Hum Genet*, 104(1), 164-178. doi:10.1016/j.ajhg.2018.11.007
 73. Malli, T., Duba, H. C., Erdel, M., Marschon, R., Kranewitter, W., Deutschbauer, S., . . . Webersinke, G. (2014). Disruption of the ARID1B and ADAMTS6 loci due to a t(5;6)(q12.3;q25.3) in a patient with developmental delay. *Am J Med Genet A*, 164a(12), 3126-3131. doi:10.1002/ajmg.a.36738
 74. 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. *Am J Med Genet A*, 176(11), 2250-2258. doi:10.1002/ajmg.a.40471
 75. Mari, F., Marozza, A., Mencarelli, M. A., Lo Rizzo, C., Fallerini, C., Dosa, L., . . . Renieri, A. (2015). Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes are a common well recognizable cause of intellectual disability. *Brain Dev*, 37(5), 527-536. doi:10.1016/j.braindev.2014.08.009

76. Martinelli, B., & Campailla, E. (1969). [The coffin, Siris, Wegienka syndrome]. *G Psichiatr Neuropatol*, *97*(3), 449-458.
77. McCague, E. A., Lamichhane, R., Holt, N., & Schrier Vergano, S. A. (2020). Growth charts for individuals with Coffin-Siris syndrome. *Am J Med Genet A*, *182*(10), 2253-2262. doi:10.1002/ajmg.a.61823
78. Melo Gomes, S., Dias, C., Omoyinmi, E., Compeyrot-Lacassagne, S., Klein, N., Sebire, N. J., & Brogan, P. (2019). Inflammatory Arthritis as a Possible Feature of Coffin-Siris Syndrome. *Pediatrics*, *144*(1). doi:10.1542/peds.2018-1741
79. Mignot, C., Moutard, M. L., Rastetter, A., Boutaud, L., Heide, S., Billette, T., . . . Héron, D. (2016). ARID1B mutations are the major genetic cause of corpus callosum anomalies in patients with intellectual disability. *Brain*, *139*(11), e64. doi:10.1093/brain/aww181
80. Milone, R., Gnazzo, M., Stefanutti, E., Serafin, D., & Novelli, A. (2020). A new missense mutation in DPF2 gene related to Coffin Siris syndrome 7: Description of a mild phenotype expanding DPF2-related clinical spectrum and differential diagnosis among similar syndromes epigenetically determined. *Brain Dev*, *42*(2), 192-198. doi:10.1016/j.braindev.2019.10.007
81. Miraldi Utz, V., Brightman, D. S., Sandoval, M. A., Hufnagel, R. B., & Saal, H. M. (2020). Systemic and ocular manifestations of a patient with mosaic ARID1A-associated Coffin-Siris syndrome and review of select mosaic conditions with ophthalmic manifestations. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, *184*(3), 644-655. doi:10.1002/ajmg.c.31839
82. Mitrakos, A., Lazaros, L., Pantou, A., Mavrou, A., Kanavakis, E., Tzetis, M. (2020). Coffin-Siris Syndrome 4-Related Spectrum in a Young Woman Caused by a Heterozygous SMARCA4 Deletion Detected by High-Resolution aCGH. *Mol Syndromol*, *11*(3), 141-145. doi: 10.1159/000508563
83. Miyake, N., Abdel-Salam, G., Yamagata, T., Eid, M. M., Osaka, H., Okamoto, N., . . . Matsumoto, N. (2016). Clinical features of SMARCA2 duplication overlap with Coffin-Siris syndrome. *Am J Med Genet A*, *170*(10), 2662-2670. doi:10.1002/ajmg.a.37778
84. Miyake, N., Tsurusaki, Y., & Matsumoto, N. (2014). Numerous BAF complex genes are mutated in Coffin-Siris syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, *166c*(3), 257-261. doi:10.1002/ajmg.c.31406
85. Miyatake, S., Okamoto, N., Stark, Z., Nabetani, M., Tsurusaki, Y., Nakashima, M., . . . Matsumoto, N. (2017). ANKRD11 variants cause variable clinical features associated with KBG syndrome and Coffin-Siris-like syndrome. *J Hum Genet*, *62*(8), 741-746. doi:10.1038/jhg.2017.24
86. Morin, G., Villemain, L., Baumann, C., Mathieu, M., Blanc, N., & Verloes, A. (2003). Nicolaidis-Baraitser syndrome: confirmatory report of a syndrome with sparse hair, mental retardation, and short stature and metacarpals. *Clin Dysmorphol*, *12*(4), 237-240. doi:10.1097/00019605-200310000-00005
87. Natsume, T., Takano, K., Motobayashi, M., & Kosho, T. (2018). Hepatomegaly in a boy with ARID1B-related Coffin-Siris syndrome. *Pediatr Int*, *60*(4), 378-380. doi:10.1111/ped.13508
88. Nixon, K. C. J., Rousseau, J., Stone, M. H., Sarikahya, M., Ehresmann, S., Mizuno, S., . . . Campeau, P. M. (2019). A Syndromic Neurodevelopmental Disorder Caused by Mutations in SMARCD1, a Core SWI/SNF Subunit Needed for Context-Dependent Neuronal Gene Regulation in Flies. *Am J Hum Genet*, *104*(4), 596-610. doi:10.1016/j.ajhg.2019.02.001
89. Okamoto, N., Ehara, E., Tsurusaki, Y., Miyake, N., & Matsumoto, N. (2018). Coffin-Siris syndrome and cardiac anomaly with a novel SOX11 mutation. *Congenit Anom (Kyoto)*, *58*(3), 105-107. doi:10.1111/cga.12242
90. Okamoto, N., Ehara, E., Tsurusaki, Y., Miyake, N., & Matsumoto, N. (2018). Coffin-Siris syndrome and cardiac anomaly with a novel SOX11 mutation. *Congenit Anom*

- (Kyoto), 58(3), 105-107. doi:10.1111/cga.12242
91. Ozkan, A. S., Akbas, S., Yalin, M. R., Ozdemir, E., & Koylu, Z. (2017). Successful difficult airway management of a child with Coffin-siris syndrome. *Clin Case Rep*, 5(8), 1312-1314. doi:10.1002/ccr3.1045
 92. Pallotta, R. (1985). Ocular anomalies in Coffin-Siris syndrome. *Ophthalmic Paediatr Genet*, 6(1-2), 349-352.
 93. Pascolini, G., Valiante, M., Bottillo, I., Laino, L., Fleischer, N., Ferraris, A., & Grammatico, P. (2020). Striking phenotypic overlap between Nicolaides-Baraitser and Coffin-Siris syndromes in monozygotic twins with ARID1B intragenic deletion. *Eur J Med Genet*, 63(3), 103739. doi:10.1016/j.ejmg.2019.103739
 94. Pawel, B. R. (2018). SMARCB1-deficient Tumors of Childhood: A Practical Guide. *Pediatr Dev Pathol*, 21(1), 6-28. doi:10.1177/1093526617749671
 95. Pollono, D., Drut, R., Cecotti, N., & Pollono, A. (2009). Neuroblastoma in a patient with Coffin-Siris syndrome. *Fetal Pediatr Pathol*, 28(4), 185-191. doi:10.1080/15513810902984129
 96. Pranckėnienė, L., Siavrienė, E., Gueneau, L., Preikšaitienė, E., Mikštienė, V., Reymond, A., & Kučinskas, V. (2019). De novo splice site variant of ARID1B associated with pathogenesis of Coffin-Siris syndrome. *Mol Genet Genomic Med*, 7(12), e1006. doi:10.1002/mgg3.1006
 97. Reed, L., Grady, A., Wilson, C., & Stocks, R. (2020). SMARCE1-related Coffin-Siris Syndrome: Case report and otolaryngologic manifestations of the syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 128, 109735. doi:10.1016/j.ijporl.2019.109735
 98. Rogers, L., Pattisapu, J., Smith, R. R., & Parker, P. (1988). Medulloblastoma in association with the Coffin-Siris syndrome. *Childs Nerv Syst*, 4(1), 41-44. doi:10.1007/bf00274083
 99. Santen, G. W., Aten, E., Sun, Y., Almomani, R., Gilissen, C., Nielsen, M., . . . Kriek, M. (2012). Mutations in SWI/SNF chromatin remodeling complex gene ARID1B cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet*, 44(4), 379-380. doi:10.1038/ng.2217
 100. Santen, G. W., Aten, E., Vulto-van Silfhout, A. T., Pottinger, C., van Bon, B. W., van Minderhout, I. J., . . . van Belzen, M. J. (2013). Coffin-Siris syndrome and the BAF complex: genotype-phenotype study in 63 patients. *Hum Mutat*, 34(11), 1519-1528. doi:10.1002/humu.22394
 101. Santen, G. W., & Clayton-Smith, J. (2014). The ARID1B phenotype: what we have learned so far. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 166c(3), 276-289. doi:10.1002/ajmg.c.31414
 102. Santen, G. W., Kriek, M., & van Attikum, H. (2012). SWI/SNF complex in disorder: SWItching from malignancies to intellectual disability. *Epigenetics*, 7(11), 1219-1224. doi:10.4161/epi.22299
 103. Schrier, S. A., Bodurtha, J. N., Burton, B., Chudley, A. E., Chiong, M. A., D'Avanzo M, G., . . . Deardorff, M. A. (2012). The Coffin-Siris syndrome: a proposed diagnostic approach and assessment of 15 overlapping cases. *Am J Med Genet A*, 158a(8), 1865-1876. doi:10.1002/ajmg.a.35415
 104. Schrier Vergano, S., Santen, G., Wieczorek, D., Wollnik, B., Matsumoto, N., & Deardorff, M. A. (1993). Coffin-Siris Syndrome. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. H. Bean, K. Stephens, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews*(®). Seattle (WA): University of Washington, Seattle
 105. Copyright © 1993-2020, University of Washington, Seattle. GeneReviews is a registered trademark of the University of Washington, Seattle. All rights reserved.
 106. Sekiguchi, F., Tsurusaki, Y., Okamoto, N., Teik, K. W., Mizuno, S., Suzumura, H., . . . Matsumoto, N. (2019). Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients. *J Hum Genet*, 64(12), 1173-1186. doi:10.1038/s10038-019-0667-4
 107. Sethy, R., Rakesh, R., Patne, K., Arya, V., Sharma, T., Haokip, D. T., . . . Muthuswami, R. (2018). Regulation of ATM

- and ATR by SMARCAL1 and BRG1. *Biochim Biophys Acta Gene Regul Mech*, 1861(12), 1076-1092. doi:10.1016/j.bbagrm.2018.10.004
108. Shang, L., Cho, M. T., Retterer, K., Folk, L., Humberson, J., Rohena, L., . . . Chung, W. K. (2015). Mutations in ARID2 are associated with intellectual disabilities. *Neurogenetics*, 16(4), 307-314. doi:10.1007/s10048-015-0454-0
109. Shirakami, G., Tazuke-Nishimura, M., Hirakata, H., & Fukuda, K. (2005). [Anesthesia for a pediatric patient with Coffin-Siris syndrome]. *Masui*, 54(1), 42-45.
110. Sim, J. C., White, S. M., Fitzpatrick, E., Wilson, G. R., Gillies, G., Pope, K., . . . Lockhart, P. J. (2014). Expanding the phenotypic spectrum of ARID1B-mediated disorders and identification of altered cell-cycle dynamics due to ARID1B haploinsufficiency. *Orphanet J Rare Dis*, 9, 43. doi:10.1186/1750-1172-9-43
111. Smith, J. A., Holden, K. R., Friez, M. J., Jones, J. R., & Lyons, M. J. (2016). A novel familial autosomal dominant mutation in ARID1B causing neurodevelopmental delays, short stature, and dysmorphic features. *Am J Med Genet A*, 170(12), 3313-3318. doi:10.1002/ajmg.a.37945
112. Smith, M. J., O'Sullivan, J., Bhaskar, S. S., Hadfield, K. D., Poke, G., Caird, J., . . . Evans, D. G. (2013). Loss-of-function mutations in SMARCE1 cause an inherited disorder of multiple spinal meningiomas. *Nat Genet*, 45(3), 295-298. doi:10.1038/ng.2552
113. Sokpor, G., Xie, Y., Rosenbusch, J., & Tuoc, T. (2017). Chromatin Remodeling BAF (SWI/SNF) Complexes in Neural Development and Disorders. *Front Mol Neurosci*, 10, 243. doi:10.3389/fnmol.2017.00243
114. Son, E. Y., & Crabtree, G. R. (2014). The role of BAF (mSWI/SNF) complexes in mammalian neural development. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 166c(3), 333-349. doi:10.1002/ajmg.c.31416
115. Sousa, S. B., Abdul-Rahman, O. A., Bottani, A., Cormier-Daire, V., Fryer, A., Gillissen-Kaesbach, G., . . . Hennekam, R. C. (2009). Nicolaides-Baraitser syndrome: Delineation of the phenotype. *Am J Med Genet A*, 149a(8), 1628-1640. doi:10.1002/ajmg.a.32956
116. Sousa, S. B., & Hennekam, R. C. (2014). Phenotype and genotype in Nicolaides-Baraitser syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 166c(3), 302-314. doi:10.1002/ajmg.c.31409
117. Sweeney, N. M., Nahas, S. A., Chowdhury, S., Campo, M. D., Jones, M. C., Dimmock, D. P., & Kingsmore, S. F. (2018). The case for early use of rapid whole-genome sequencing in management of critically ill infants: late diagnosis of Coffin-Siris syndrome in an infant with left congenital diaphragmatic hernia, congenital heart disease, and recurrent infections. *Cold Spring Harb Mol Case Stud*, 4(3). doi:10.1101/mcs.a002469
118. Swillen, A., Glorieux, N., Peeters, M., & Fryns, J. P. (1995). The Coffin-Siris syndrome: data on mental development, language, behavior and social skills in 12 children. *Clin Genet*, 48(4), 177-182. doi:10.1111/j.1399-0004.1995.tb04084.x
119. Takenouchi, T., Yoshihashi, H., Sakaguchi, Y., Uehara, T., Honda, M., Takahashi, T., . . . Miyama, S. (2016). Hirschsprung disease as a yet undescribed phenotype in a patient with ARID1B mutation. *Am J Med Genet A*, 170(12), 3249-3252. doi:10.1002/ajmg.a.37861
120. Tchanque-Fossuo, C. N., Dahle, S. E., Kiuru, M., & Isseroff, R. R. (2019). Vitiligo and melanocytic nevi: New findings in Coffin-Siris syndrome associated with ARID1 germline mutation. *JAAD Case Rep*, 5(1), 50-53. doi:10.1016/j.jdc.2018.08.024
121. Todd, M. A., Huh, M. S., & Picketts, D. J. (2016). The sub-nucleolar localization of PHF6 defines its role in rDNA transcription and early processing events. *Eur J Hum Genet*, 24(10), 1453-1459. doi:10.1038/ejhg.2016.40

122. Tsurusaki, Y., Koshimizu, E., Ohashi, H., Phadke, S., Kou, I., Shiina, M., . . . Matsumoto, N. (2014). De novo SOX11 mutations cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Commun*, 5, 4011. doi:10.1038/ncomms5011
123. Tsurusaki, Y., Okamoto, N., Ohashi, H., Kosho, T., Imai, Y., Hibi-Ko, Y., . . . Matsumoto, N. (2012). Mutations affecting components of the SWI/SNF complex cause Coffin-Siris syndrome. *Nat Genet*, 44(4), 376-378. doi:10.1038/ng.2219
124. Tsurusaki, Y., Okamoto, N., Ohashi, H., Mizuno, S., Matsumoto, N., Makita, Y., . . . Matsumoto, N. (2014). Coffin-Siris syndrome is a SWI/SNF complex disorder. *Clin Genet*, 85(6), 548-554. doi:10.1111/cge.12225
125. Tzeng, M., du Souich, C., Cheung, H. W., & Boerkoel, C. F. (2014). Coffin-Siris syndrome: phenotypic evolution of a novel SMARCA4 mutation. *Am J Med Genet A*, 164a(7), 1808-1814. doi:10.1002/ajmg.a.36533
126. Vals, M. A., Öglane-Shlik, E., Nõukas, M., Shor, R., Peet, A., Kals, M., . . . Õunap, K. (2014). Coffin-Siris Syndrome with obesity, macrocephaly, hepatomegaly and hyperinsulinism caused by a mutation in the ARID1B gene. *Eur J Hum Genet*, 22(11), 1327-1329.
127. van der Sluijs, P. J., Alders, M., Dingemans, A. J. M., . . . Santen, G. W. E. (2021) A Case Series of Familial ARID1B Variants Illustrating Variable Expression and Suggestions to Update the ACMG Criteria. *Genes (Basel)* Aug 20;12(8):1275.
128. van der Sluijs, P. J., Jansen, S., Vergano, S. A., Adachi-Fukuda, M., Alanay, Y., AlKindy, A., . . . Santen, G. W. E. (2019). The ARID1B spectrum in 143 patients: from nonsyndromic intellectual disability to Coffin-Siris syndrome. *Genet Med*, 21(6), 1295-1307.
129. Van Paemel, R., De Bruyne, P., van der Straaten, S., D'Hondt, M., Fränkel, U., Dheedene, A., . . . Callewaert, B. (2017). Confirmation of an ARID2 defect in SWI/SNF-related intellectual disability. *Am J Med Genet A*, 173(11), 3104-3108. doi:10.1002/ajmg.a.38407
130. Vasileiou, G., Vergarajauregui, S., Ende, S., Popp, B., Büttner, C., Ekici, A. B., . . . Reis, A. (2018). Mutations in the BAF-Complex Subunit DPF2 Are Associated with Coffin-Siris Syndrome. *Am J Hum Genet*, 102(3), 468-479. doi:10.1016/j.ajhg.2018.01.014
131. Vergano, S. S., & Dearnorff, M. A. (2014). Clinical features, diagnostic criteria, and management of Coffin-Siris syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 166c(3), 252-256. doi:10.1002/ajmg.c.31411
132. Weiss, K., Terhal, P. A., Cohen, L., Bruccoleri, M., Irving, M., Martinez, A. F., . . . Muenke, M. (2016). De Novo Mutations in CHD4, an ATP-Dependent Chromatin Remodeler Gene, Cause an Intellectual Disability Syndrome with Distinctive Dysmorphisms. *Am J Hum Genet*, 99(4), 934-941. doi:10.1016/j.ajhg.2016.08.001
133. Wieczorek, D., Bögershausen, N., Beleggia, F., Steiner-Haldenstädt, S., Pohl, E., Li, Y., . . . Wollnik, B. (2013). A comprehensive molecular study on Coffin-Siris and Nicolaides-Baraitser syndromes identifies a broad molecular and clinical spectrum converging on altered chromatin remodeling. *Hum Mol Genet*, 22(25), 5121-5135. doi:10.1093/hmg/ddt366
134. Yu, Y., Yao, R., Wang, L., Fan, Y., Huang, X., Hirschhorn, J., . . . Shen, Y. (2015). De novo mutations in ARID1B associated with both syndromic and non-syndromic short stature. *BMC Genomics*, 16(1), 701. doi:10.1186/s12864-015-1898-1
135. Zarate, Y. A., Bhoj, E., Kaylor, J., Li, D., Tsurusaki, Y., Miyake, N., . . . Schrier Vergano, S. A. (2016). SMARCE1, a rare cause of Coffin-Siris Syndrome: Clinical description of three additional cases. *Am J Med Genet A*, 170(8), 1967-1973. doi:10.1002/ajmg.a.37722
136. Zawerton, A., Yao, B., Yeager, J. P., Pippucci, T., Haseeb, A., Smith, J. D., . . . Lefebvre, V. (2019). De Novo SOX4 Variants Cause a Neurodevelopmental

- Disease Associated with Mild Dysmorphism. *Am J Hum Genet*, 104(2), 246-259. doi:10.1016/j.ajhg.2018.12.014
137. Zhu, J., Qiu, J., Magrane, G., Abedalthagafi, M., Zanko, A., Golabi, M., & Chehab, F. F. (2012). Duplication of C7orf58, WNT16 and FAM3C in an obese female with a t(7;22)(q32.1;q11.2) chromosomal translocation and clinical features resembling Coffin-Siris Syndrome. *PLoS One*, 7(12), e52353. doi:10.1371/journal.pone.0052353
138. Zweier, C., Rittinger, O., Bader, I., Berland, S., Cole, T., Degenhardt, F., . . . Wiczorek, D. (2014). Females with de novo aberrations in PHF6: clinical overlap of Borjeson-Forssman-Lehmann with Coffin-Siris syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 166c(3), 290-301. doi:10.1002/ajmg.c.31408