

SINDROME DE COFFIN-SIRIS Y PALADAR HENDIDO: REPORTE DE UN CASO

PUBLICACIÓN ANTICIPADA

El Comité Editorial de la revista Ustasalud aprueba la publicación anticipada del presente manuscrito dado que ha culminado el proceso editorial de forma satisfactoria. No obstante, advierte a los lectores que esta versión en PDF es provisional y puede ser modificada al realizar la Corrección de Estilo y la diagramación del documento.

DOI: <https://doi.org/10.15332/us.v23i1.3045>

Publicación en línea: 11 de diciembre 2023.

Síndrome de Coffin-Siris y Paladar Hendido: Reporte de un caso

Coffin-Siris Syndrome and Cleft Palate: A Case Report

¹ Maria Camila Gutierrez Vargas. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9816-8682>

² Henry Ostos Alfonso. ORCID: <https://orcid.org/0009-0000-2045-0867>

³ Angela Maria Ortiz Sabogal. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7731-1021>

1 Médica. Universidad Surcolombiana. Neiva-Colombia.

2 Médico. Magister en Genética, Universidad Surcolombiana. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva-Colombia.

3 Médico. Especialista en Neurología Pediátrica, Universidad Surcolombiana. Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Neiva-Colombia.

Autor de correspondencia: María Camila Gutierrez Vargas

Correo electrónico: camilagvargas06@gmail.com

Citación: Gutierrez-Vargas MC, Ostos-Alfonso H, Ortiz-Sabogal AM. Síndrome de Coffin-Siris y Paladar Hendido: Reporte de un caso. Ustasalud 2024; 23 (1): xx-xx.

Recibido: junio 28 de 2023. **Aceptado:** septiembre 25 de 2023.

Resumen

El síndrome de Coffin-Siris (CSS) es de herencia autosómica dominante y la mayoría de los casos reportados son de *novo*. En la literatura global existen reportados menos de 300 casos, dado la escasez en el número de casos su prevalencia e incidencia exactas son desconocidas. Sus manifestaciones clínicas se caracterizan por la triada de discapacidad intelectual, rasgos faciales toscos e hipoplasia del quinto dedo. En este estudio describiremos el abordaje diagnóstico de un caso pediátrico de síndrome de Coffin-Siris con variante probablemente patogénica en el gen SMARCA4 con manifestaciones clásicas de esta patología y otras no tan frecuentes como el paladar hendido.

Palabras claves: Síndrome de Coffin-Siris; paladar hendido; Trastornos de Retraso en el Desarrollo; proteínas de gen; convulsión.

Abstract

Coffin-Siris syndrome (CSS) is autosomal dominant and most reported cases are *de novo*. In the global literature, there are less than 300 cases reported, given the scarcity in the number of cases, their exact prevalence and incidence are unknown. Its clinical manifestations are characterized by the triad of intellectual disability, coarse facial features, and hypoplasia of the fifth finger. In this study we will describe the diagnostic approach of a pediatric case of Coffin-Siris syndrome with a probably pathogenic variant in the SMARCA4 gene with classic manifestations of this pathology and others not as frequent as cleft palate.

Keywords: Coffin-Siris syndrome; cleft palate; Child Development Deviations; gene proteins; seizure.

Introducción

El síndrome de Coffin-Siris (CSS) fue descrito por primera vez en 1970, es de herencia autosómica dominante, siendo la mayoría de los casos de *novo*. Al momento de la redivisión bibliográfica, existen menos de 500 casos reportados con

confirmación molecular a nivel internacional, por lo tanto, debido a la escasez en el número de casos su prevalencia e incidencia exactas son desconocidas, estimándose una prevalencia global de $<1/1000000$ [1], con un importante componente infradiagnosticado. A nivel nacional, en el informe de evento de enfermedades huérfanas-raras del 2018 se reportaron 5 casos para una prevalencia de 0,010 [2].

El CSS hace parte del conjunto de síndromes de las BAFopatías y está relacionado con genes responsables de regular la transcripción de la cromatina como los genes ARID1A, ARID1B, ARID2, DPF2, SMARCA4, SMARCB1, SMARCC2, SMARCE1, SOX11 y SOX4 [3]. Estos genes hacen parte del complejo interruptor/sacarosa no fermentadora (SWI/SNF), el cual es un complejo de remodelación de cromatina dependiente de ATP altamente conservado evolutivamente; que genera alteraciones en la topología del ADN-nucleosoma lo cual produce cambios en la estructura de la cromatina [4,5]. Entre sus funciones principales encontramos la reparación del ADN, la activación transcripcional de genes normalmente reprimidos por la cromatina, la diferenciación y el desarrollo de órganos [5].

El gen SMARCA4 codifica una proteína activadora transcripcional denominada BRG1, la cual puede activar o reprimir la transcripción a través de su función enzimática ATPasa en el complejo de remodelación de la cromatina [4]. Las variantes en la línea germinal de SMARCA4 generan el CSS [6]. Adicionalmente, las alteraciones en SMARCA4 son una de las principales etiologías de neoplasias malignas (5-7%) por mutaciones inactivadoras [7], además se une a BRCA1 y regula la expresión de la proteína tumorigénica CD44.

Las manifestaciones clínicas del SCC son variables y comprenden rasgos faciales toscos, retraso en el desarrollo, alteraciones digitales, hipoplasia del 5 dedo/uña, hipotonía, cabello escaso en el cuero cabelludo, baja estatura, alteraciones palatinas (hendidura o arco alto), trastorno de alimentación, laringotraqueomalacia, alteraciones visuales, trastornos auditivos y malformaciones del oído, alteraciones estructurales cardíacas, genitourinarias y del sistema nervioso

central, infecciones recurrentes entre otras [8]. Entre las principales malformaciones craneofaciales se encuentran las facies toscas, las cejas gruesas, el puente nasal plano, la nariz corta, las narinas evertidas, la base nasal ancha, el filum ancho, la boca ancha, el bermellón fino del labio superior y grueso el del labio inferior. Por otro lado, las alteraciones palatinas comprenden paladar arqueado alto y paladar hendido, el labio hendido es poco frecuente [8]. Otras malformaciones aerodigestivas incluyen micrognatia, macroglosia y dentición retrasada [8].

El diagnóstico de este síndrome se fundamenta en la sospecha clínica y el apoyo con técnicas de biología molecular como la hibridación genómica comparativa, los paneles moleculares y los exomas completos por técnicas de secuenciación de nueva generación [9]. Los cuales, por sus altos costos y la dificultad de acceso a servicios de salud, imposibilitan el diagnóstico oportuno y por consiguiente la prevención de complicaciones como trastornos nutricionales severos, complicaciones neurológicas que incluyen hipotonía, cuadriparesia espástica y epilepsia, complicaciones gastrointestinales, hernias, así como cardiovasculares y genitourinarias [3,10]. Recientemente se ha estudiado el diagnóstico prenatal a través de la identificación de características claves en las ecografías prenatales como aumento de la translucidez nuchal en el primer trimestre y en el segundo trimestre agenesia del cuerpo calloso, hipoplasia cerebelosa y hernia diafragmática congénita izquierda [9].

Desafortunadamente, en el momento no existen un tratamiento curativo para este síndrome, por lo tanto, su manejo es sintomático y consiste en vigilancia multidisciplinaria, terapias (ocupacional, física, del habla y de alimentación), gafas o uso de dispositivos auditivos según sea necesario, evaluaciones periódicas (neurológicas, gastrointestinal, nutricional, oftalmológica, audiológica, cardiológica y renal). Además de un adecuado asesoramiento genético.

Dado lo anterior, es fundamental reconocer las manifestaciones clínicas de este síndrome para brindar un diagnóstico oportuno y el manejo integral correspondiente para cada paciente. En este estudio describiremos el abordaje diagnóstico de un caso pediátrico de síndrome de Coffin-Siris con variante

probablemente patogénica en el gen SMARCA4 con manifestaciones clásicas de esta patología y otras no tan frecuentes como el paladar hendido.

Reporte de Caso

Paciente masculino de 4 años, consulta por retardo global en el desarrollo, paladar hendido y epilepsia a servicio de genética, hijo de padres no consanguíneos, sin antecedentes familiares, el menor de 3 hermanos. Nació a las 38 semanas sin complicaciones durante la gestación con único episodio de amigdalitis adecuadamente tratada, perfil STORCH negativo, parto por vía cesárea debido a iterativa con un peso al nacimiento de 2810g y talla de 47 cm con complicación al nacimiento de dificultad respiratoria del recién nacido con requerimiento de unidad de cuidados intensivos neonatales durante 13 días, donde se identificó tendencia a la bradicardia con ecocardiograma y holter de arritmias normal, en seguimiento por cardiología pediátrica sin nuevos episodios. Otro hallazgo al nacimiento fue paladar hendido corregido a la edad de 19 meses a través de palatorrafia tipo Furlow y uvulopalatofaringoplastia sin complicaciones.

Hitos del neurodesarrollo con sedestación a los 11 meses, camino a los 4 años, no habla. En seguimiento por neurología pediátrica en manejo para eventos convulsivos con ácido valproico 4.5 mL cada 8 horas. Cuenta con radiografía tanto de cadera como de columna normal; carpograma con edad cronológica de 3 años y edad ósea de 1 año y 6 meses, en región terminal de terceras falanges están espatuladas. Control imagenológico con resonancia magnética cerebral (RMN) al año con reporte de normal para edad sin embargo con opinión de neurología pediatra quienes consideran disgenesia del cuerpo caloso principalmente esplenio, hiperintensidades periventriculares que sugieren gliosis, hipomielinización esperada para la edad y ultima RMN cerebral a los 3 años con cambios involutivos del parénquima cerebral y electroencefalograma normal. Historial variable de potenciales auditivos el primero a los 5 meses oído derecho (OD) pobre respuesta en formación de ondas I a V, oído izquierdo (OI) umbral auditivo de onda a 70 DBS, a los 17 meses umbral a 13 DB, anormal con mayor compromiso oído derecho

hipoacusia neurosensorial moderada y a los 23 meses de estado estable con OD: 31 DB y OI: 25 DB. Estudios sanguíneos de ácido pirúvico y ácido láctico normal, perfil tiroideo normal, relación lactato piruvato 13.30, azúcares reductores en orina y aminoácidos cuantitativo en orina negativos.

Se realizaron estudios genéticos con cariotipo normal 46 XY[25]; hibridación genómica comparativa por microarrays negativa para variante de número de copias a nivel genómico (arr(-22)x2,(X,Y)x). En exoma clínico completo con secuenciación por técnicas de nueva generación se identificó variante probablemente patogénica en el gen SMARCA4, variante DNA (NM_001128849.1) c.2681C>T que genera un cambio en proteína p.Thr894Met, relacionada con síndrome de Coffin-Siris de herencia autosómica dominante. En padres exoma normal.

Al examen físico peso 13 kg (-2.61 DS), , talla 103 cm (-1.5 DS), perímetro cefálico 50 cm(-0.49 DS-p25), cráneo con braquicefalia, plagiocefalia del lado derecho, asimetría facial del lado derecho, frente ancha, hendidura palpebrales pequeñas, epicanto inverso bilateral, hipertelorismo, nariz pequeña, puente bajo, respingada, retrognatía, paladar posterior hendido corregido con tejido cicatricial en línea media, oclusión labial ocasional, sialorrea permanente, crecimiento maxilofacial clínicamente normal, en el examen clínico intraoral se evidencia una dentición temporal con 18 piezas dentales, dientes pequeños, cónicos, puntiagudos, tejidos blandos normales, sin caries dentales, falta de erupción del incisivo central superior derecho y del canino superior izquierdo, en el momento sin malformación ni malposición dentaria. Orejas de implantación baja rotadas hacia atrás, cuello corto, tórax ancho, sin alteraciones en ruidos respiratorios ni cardíacos, extremidades con pliegues palmares profundos, dedos delgados, largos, a nivel neurológico lengua central, movilidad ocular conservada, rojo retiniano bilateral, respuesta plantar flexora, camina sin apoyo con marcada inestabilidad y aumento de polígono de sustentación, reflejos musculotendinosos +++/++++, hipotonía sindrómica, no obedece instrucciones, afasia (Tabla 1). Revisión abdominal y genitourinaria sin complicaciones. Se realiza asesoría genética y se concluye

diagnóstico de síndrome de Coffin-Siris en manejo interdisciplinario y terapias físicas, fonoaudiológicas integrales y ocupaciones 3 veces por semana.

Tabla 1. Relación entre las manifestaciones clínicas del paciente y las descritas en el Síndrome de Coffin-Siris. Fuente los autores.

Manifestaciones clínicas del Síndrome de Coffin-Siris	Paciente	Frecuencia de manifestaciones clínicas en el Síndrome de Coffin-Siris
Rasgos faciales toscos	+	95%
Retraso en el desarrollo	+	~100%
Anomalías digitales	-	~90%
Hipoplasia del quinto dedo/uña	-	65% (digital) 80% (uña)
Hipotonía	+	75%
Cabello escaso en el cuero cabelludo	-	60%
FTT/Baja estatura	+	20% (<5%)
Anomalías palatinas (hendidura o arco alto)	+	~10–50%
Dificultades de alimentación	+	~60–80%
Laringotraqueomalacia	-	–
Anomalías visuales	-	40%
Pérdida auditiva no especificada	+	45%
Anomalías cardíacas estructurales	-	35%
Anomalías GU/Criptorquidia	-	35%
microcefalia	+	~50%
Anomalías estructurales del SNC	+	20-90%
Malformación del oído	-	~40–70%
Infecciones recurrentes	-	

Este estudio cuenta con el acta de aprobación No 03-04 del 23 de marzo del 2023 del comité de ética, bioética e investigación del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

Discusión

En este estudio el gen identificado es el SMARCA4, el cual es una subunidad ATPasa del complejo BAF/BAF [7], siendo todas sus variantes sin sentido en dominios funcionales altamente conservados de la proteína. Su fenotipo parece estar relacionado con un deterioro menos severo del crecimiento, siendo leve antes del nacimiento y de leve a moderado después de este, rasgos faciales menos toscos, frecuentemente dificultad para la alimentación [11] y se ha asociado fuertemente con varios tumores debido a su papel fundamental en la reparación del DNA, lo cual al producirse una mutación en la línea germinal predispone a mayor riesgo de neoplasias y a una segunda alteración somática; entre los tumores se encuentra el neuroblastoma, tumores teratoides, rabdoides, carcinoma de ovario de células pequeñas de tipo hipercalcémico, sarcoma uterino, carcinoma de próstata [7]. Nuestra variante no se ha asociado con bases de datos sobre neoplasias, pero si se evidencio que es una variante recurrente.

El fenotipo del CSS clásicamente se había descrito la triada de discapacidad intelectual, rasgos faciales toscos e hipoplasia del quinto dedo [10]; sin embargo, este último se creía que era una característica universal en la mutación del SMARCA4 [3,12,13], pero puede ser un hallazgo variable que puede no estar presente en todos los casos [7] como en el paciente. Dentro de las variables antropométricas se ha evidenciado perímetros cefálicos inferiores a -2DS [3,14] como se presentó también en el menor con microcefalia con un percentil inferior al 25, siendo una característica común en esta patología; la talla baja y el bajo peso también se han descrito como indicadores de retraso en el desarrollo, este paciente presenta riesgo de talla baja y riesgo de peso bajo para la edad conforme a los lineamientos de la resolución 2465 del 2016 de Colombia. No obstante, la talla del paciente se encuentra por debajo del percentil 95 de acuerdo con un estudio donde

recolectaron datos antropométricos de 99 pacientes pediátricos con síndrome de Coffin-Siris excluyendo mediciones posteriores a la terapia hormonal [15]. Por otro lado, el bajo peso probablemente sea secundario a la dificultad en la alimentación que se presenta en el 76% de los casos [14].

Con respecto a las características faciales descritas en series de caso con mutaciones en SMARCA4, coinciden con los del paciente, la braquicefalia, la plagiocefalia derecha que genera asimetría ipsilateral, frente ancha, hendiduras palpebrales pequeñas, hipertelorismo, nariz pequeña, puente bajo respingada, retrognatia, orejas de implantación baja rotadas [7,16–18] hacia atrás siendo las malformaciones en las orejas una de las manifestaciones más frecuentes en el 63% sin presentarse otras de las más comunes alteraciones descritas en el Coffin-Siris como la hipertriosis (93%), cabello escaso en el cuero cabelludo (61%), cejas gruesas (92%), pestañas largas (82%), bermellón inferior grueso (83%) [14].

Algunas características clínicas como el epicanto inverso bilateral, el cuello corto y el tórax ancho no han sido reportadas previamente en los dos estudios más grandes con pacientes con síndrome Coffin-Siris con 255(16) y 208 casos [3], ni en otros casos aislados con variantes en el gen SMARCA4 [6,7,12,17–20]. Adicionalmente, las anomalías palatinas como el paladar hendido que presento este caso y que fue corregido, se presentan en la mutación SMARCA4 en un 33% [12], distribución similar en otros estudios donde se evidencia en un tercio de las personas tanto para paladar hendido o paladar hendido submucoso [7]. En un estudio con 575 pacientes que se sometieron a cirugía labio y/o paladar hendido en el Children's Hospital Los Ángeles, encontraron variantes del gen SMARCA4 en el 14,3% de los casos [21]. Además, también se ha reportado esta alteración asociada a otros genes como ARID1B [22] y SMARCE1 [8].

Con relación a la cavidad oral, en el momento, el estado oral del paciente es adecuado para la edad y se evidencia buena higiene dental sin presencia de caries ni patología periodontal, al igual que sin malposición dentaria; sin embargo, la presencia de dientes pequeños, cónicos y puntiagudos son características que se han reportado previamente en otros casos de CSS asociado a variantes en el gen

SMARCA4 [23]. Además, aunque el paciente no lo presenta se han informado otras anomalías dentales menores como dentición retrasada y malposición dentaria, por lo cual se recomienda seguimiento por especialista en odontología pediátrica y cirugía maxilofacial que evalúen el cambio de dientes temporales a definitivos, higiene y posible desarrollo de alteraciones dentales. Aunque, la oligodoncia y la displasia ectodérmica se han reportado en este síndrome, han sido asociadas a otras variantes (PAX9, EDA, MSX1, AXIN2, EDARADD, NEMO y KRT17) y no en el gen SMARCA4 [23].

A nivel de musculoesquelético el paciente no presento hallazgos frecuentes como clinodactilia (40%), ni alteraciones ungueales (80%), ni laxitud articular (66%) [11], pero si presento dedos largos y delgados [7] y pliegues paramares profundos, con edad ósea retardada [11] dado hallazgo del carpograma con diferencia entre la edad cronológica y ósea de 1 año y 4 meses, además de región terminal de terceras falanges espatuladas.

Con relación al desarrollo neurológico, todos los pacientes con CSS tienen retraso en el desarrollo [3,4,6–8,10–14,16,19,24] que se evidencian en los hitos del neurodesarrollo, en promedio los niños con CSS se sientan a los 12 meses [11] lo cual concuerda con este caso, el cual se sentó a los 11 meses; sin embargo, el promedio de caminar por primera vez y los primeros bisílabos, respectivamente a los 30 y 24 meses [11], difiere del paciente quien tuvo un retraso mayor al caminar a los 48 meses y aun no pronuncia sus primeras palabras. Además, en un estudio con 284 pacientes con CSS donde estudiaron la frecuencia del retraso en la adquisición del lenguaje, el uso de dispositivos de comunicación aumentada y las terapias de intervención del habla, encontraron que el 64% presentaba dificultades relacionadas con el lenguaje y el 32% de las personas no son verbales [19].

Dentro de otros hallazgos en la revisión neurológica del caso se encontró la dificultad para la oclusión por lo cual permanece con sialorrea constante, dificultad para la marcha con aumento de polígono de sustentación y la hipotonía manifestación frecuente en el 83% [14]. La discapacidad intelectual en este paciente esta entre moderada a severa, a pesar de que el fenotipo para este gen se han

descrito discapacidad menos severa [3,11,12]. La manifestación de convulsiones y epilepsia son frecuentes debido a que más de la mitad de los casos presentan alteraciones estructurales cerebrales [10] como este menor con disgenesia del cuerpo calloso principalmente esplenio, hiperintensidades periventriculares que sugieren gliosis, hipomielinización esperada para la edad con última RM con cambios involutivos del parénquima cerebral, lo cual se relaciona con una de las manifestaciones más frecuentes descritas en la literatura como las alteraciones del cuerpo calloso, patrones de giros simplificados, heterotipias neuronales [10]. El tipo de convulsión que predomina es de tipo focal, al igual que el caso; con una media de inicio variable, en su mayoría con alteraciones del EEG [10,13] a diferencia del paciente que fue reportado como normal. Adicionalmente, el paciente presenta discapacidad auditiva que se presenta en un 45% del CSS [11] y en el 33% de las mutaciones del SMARCA4 [7]. Además, en este caso no se presentaron malformaciones gastrointestinales, cardíacas ni genitourinarias.

Finalmente, dentro de las fortalezas de este estudio es de destacar que incluye el abordaje diagnóstico multidisciplinario desde temprana edad proporcionando información clave desde cada especialidad, además de estudios de seguimiento completos como el diagnóstico molecular. Por otro lado, se presentaron limitaciones con respecto al acceso y uso de material fotográfico del paciente, debido a que el núcleo familiar cambió de residencia hacia otra ciudad.

Conclusión

A través de este caso, presentamos evidencia de un nuevo caso de Coffin-Siris con fisura orofacial con confirmación diagnóstica tanto molecular como clínica, ampliando la información conocida sobre el fenotipo de este síndrome genético.

Anexo metodológico

La hibridación genómica comparativa se realizó a través de la recolección de ADN genómica de sangre periférica y se sigue el protocolo sugerido por la casa comercial Agilent, se realiza digestión del ADN utilizando las enzimas AluI y RsaI

tanto de muestras de pacientes como las de referencia, después se realiza un marcaje utilizando fluoróforos del ADN del paciente y de referencia (control masculino y femenino) utilizando los fluorocromos Cy5 y Cy3, seguido de esto se hacen una purificación de los ADN utilizando columnas proporcionadas por la casa comercial posteriormente se procede hacer una cuantificación para mirar la concentración de ADN, los rendimientos y la actividad específica parámetros necesarios para poder equiparar el ADN del paciente y el ADN de referencia luego se hace la hibridación utilizando el array SurePrint G3 Human ICGH+SNP de Agilent 4x180k, mediante protocolos previamente establecidos. Por último, el escaneo de datos mediante SureScan se obtienen datos, se evalúan parámetros de calidad y análisis de los estudios utilizando el software Agilent Cytogenomics v5.

El exoma clínico completo con secuenciación por técnicas de nueva generación fue realizado a través de la extracción de ADN genómico a partir de la muestra, mediante el uso del kit High Pure PCR Template preparation (Kit Roche), la secuenciación de próxima generación (NGS) se realizó mediante el uso del kit Trusight One Expanded de Illumina en equipo NextSeq y finalmente el análisis bioinformático de los datos mediante el software GeneX Analysis de GeneX. Los genes fueron analizados con una cobertura promedio superior al 98% y una profundidad mínima de 20x. Las variantes han sido analizadas respecto al genoma de referencia hg19, para la anotación y llamado de variantes. Las variantes identificadas han sido evaluadas teniendo en cuenta los parámetros recomendados por las guías del American College of Medical Genetics (ACMG) para la clasificación de variantes y sus actualizaciones según ClinGen (clinicalgenome.org), incluyendo la información de bases de datos como ClinVar, HGMD, LOVD, dbSNP y gnomAD. Para las variantes tipo missense y de sitios de splicing, se utilizó la herramienta de predicción in silico. Finalmente, se evalúa la asociación de las variantes identificadas con los síndromes descritos en OMIM y en la literatura científica, y la asociación clínica con el fenotipo descrito en el paciente.

Conflictos de intereses: Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Agradecimientos: A la Universidad Surcolombiana y al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

Referencias

1. Orphanet: Síndrome de Coffin-Siris. Disponible en: https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?Lng=ES&Expert=1465
2. ENFERMEDADES HUÉRFANAS-RARAS COLOMBIA, 2018. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/ENFERMEDADES%20HU%C3%89RFANAS-RARAS_2018.pdf
3. Vasko A, Drivas TG, Schrier Vergano SA. Genotype-phenotype correlations in 208 individuals with coffin-siris syndrome. *Genes (Basel)* [Internet]. 2021;12(6): 937. DOI: <https://doi.org/10.3390/genes12060937>
4. Mardinian K, Adashek JJ, Botta GP, Kato S, Kurzrock R. SMARCA4: Implications of an altered chromatin-remodeling gene for cancer development and therapy. *Mol Cancer Ther.* 2021;20(12):2341–2351. DOI: <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0433>
5. Mittal P, Roberts CWM. The SWI/SNF complex in cancer - biology, biomarkers and therapy. *Nat Rev Clin Oncol.* 2020;17(7):435–448. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41571-020-0357-3>
6. Dsouza NR, Zimmermann MT, Geddes GC. A case of Coffin-Siris syndrome with severe congenital heart disease and a novel SMARCA4 variant. *Cold Spring Harb Mol Case Stud.* 2019;5(3). DOI: <https://doi.org/10.1101/mcs.a003962>
7. Li D, Ahrens-Nicklas RC, Baker J, Bhambhani V, Calhoun A, Cohen JS, et al. The variability of SMARCA4-related Coffin–Siris syndrome: Do nonsense candidate variants add to milder phenotypes? *Am J Med Genet A.* 2020;182(9):2058–2067. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61732>

8. Reed L, Grady A, Wilson C, Stocks R. SMARCE1-related Coffin-Siris Syndrome: Case report and otolaryngologic manifestations of the syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2020;128: 109-735. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2019.109735>
9. Yu QX, Jing XY, Lin XM, Zhen L, Li DZ. Prenatal diagnosis of Coffin-Siris syndrome: What are the fetal features? *Prenat Diagn.* 2022;42(12):1488–1492. DOI: <https://doi.org/10.1002/pd.6213>
10. Ciliberto M, Skjei K, Vasko A, Schrier Vergano S. Epilepsy in Coffin–Siris syndrome: A report from the international CSS registry and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2023;191(1):22–28. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62979>
11. Schrier Vergano S, Santen G, Wieczorek D. Coffin-Siris Syndrome. 2013. *GeneReviews*®, edited by Margaret P Adam et. al., University of Washington, Seattle. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK131811/>
12. Kosho T, Okamoto N, Imai Y, Ohashi H, van Eerde AM, Chrzanowska K, et al. Genotype-phenotype correlation of coffin-siris syndrome caused by mutations in SMARCB1, SMARCA4, SMARCE1, and ARID1A. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2014;166(3):262–275. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.31407>
13. Curcio MR, Ferranti S, Lotti F, Grosso S. Coffin-Siris syndrome and epilepsy. *Neurol Sci.* 2021; 42(2): 727–729. DOI: <https://doi.org/10.1007/s10072-020-04782-y>
14. Santen GWE, Aten E, Vulto-van Silfhout AT, Pottinger C, van Bon BWM, van Minderhout IJHM, et al. Coffin-siris syndrome and the BAF complex: Genotype-phenotype study in 63 patients. *Hum Mutat.* 2013;34(11):1519–1528. DOI: <https://doi.org/10.1002/humu.22394>
15. McCague EA, Lamichhane R, Holt N, Schrier Vergano SA. Growth charts for individuals with Coffin-Siris syndrome. *Am J Med Genet A.* 2020;182(10):2253–2262. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.61823>
16. Sekiguchi F, Tsurusaki Y, Okamoto N, Teik KW, Mizuno S, Suzumura H, et al. Genetic abnormalities in a large cohort of Coffin-Siris syndrome patients. *J Hum*

- Genet.* 2019;64(12):1173–1186. DOI: <https://doi.org/10.1038/s10038-019-0667-4>
17. Caengprasath N, Buasong A, Ittiwut C, Khongphatthanayothin A, Porntaveetus T, Shotelersuk V. Severe coarctation of the aorta, developmental delay, and multiple dysmorphic features in a child with SMAD6 and SMARCA4 variants. *Eur J Med Genet.* 2022;65(11). DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2022.104601>
 18. Mitrakos A, Lazaros L, Pantou A, Mavrou A, Kanavakis E, Tzetis M. Coffin-Siris Syndrome 4-Related Spectrum in a Young Woman Caused by a Heterozygous SMARCA4 Deletion Detected by High-Resolution aCGH. *Mol Syndromol.* 2020;11(3):141–5. DOI: <https://doi.org/10.1159/000508563>
 19. Vasko A, Schrier Vergano SA. Language Impairments in Individuals With Coffin-Siris Syndrome. *Front Neurosci.* 2022;15. DOI: <https://doi.org/10.3389/fnins.2021.802583>
 20. Bao Y, Pan X, Pan S, Ge L, Zhuang D, Li H. [Diagnosis a fetus with Coffin-Siris syndrome due to variant of SMARCA4 gene by whole exome sequencing]. *Chinese.* 2022;39(12):1375–138. DOI: <https://doi.org/10.3760/cma.j.cn511374-20210330-00283>
 21. Munabi NCO, Mikhail S, Toubat O, Webb M, Auslander A, Sanchez-Lara PA, et al. High prevalence of deleterious mutations in concomitant nonsyndromic cleft and outflow tract heart defects. *Am J Med Genet A.* 2022;188(7):2082–95. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62748>
 22. Sofronova V, Fukushima Y, Masuno M, Naka M, Nagata M, Ishihara Y, et al. A novel nonsense variant in ARID1B causing simultaneous RNA decay and exon skipping is associated with Coffin-Siris syndrome. *Hum Genome Var.* 2022 Jul 25;9(1):26. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41439-022-00203-y>
 23. Cappuccio G, Brunetti-Pierri R, Torella A, Pinelli M, Castello R, Casari G, et al. Retinal dystrophy in an individual carrying a de novo missense variant of SMARCA4. *Mol Genet Genomic Med.* 2019;7(6). DOI: <https://doi.org/10.1002/mgg3.682>
 24. Fernando TM, Piskol R, Bainer R, Sokol ES, Trabucco SE, Zhang Q, et al. Functional characterization of SMARCA4 variants identified by targeted exome-

sequencing of 131,668 cancer patients. *Nat Commun.* 2020;11(1): 5551. DOI:
<https://doi.org/10.1038/s41467-020-19402-8>

Correo de autores

María Camila Gutierrez-Vargas: camilagvargas06@gmail.com

Henry Ostos-Alfonso: henryostos@yahoo.com

Angela María Ortiz-Sabogal: angelaortiz1204@yahoo.com