

# Fenotipo y genotipo en el Síndrome de Nicolaides - Baraitser

SÉRGIO B. SOUSA, RAOUL C. HENNEKAM y EL SÍNDROME NICOLAIDES–BARAITSER. CONSORCIO INTERNACIONAL

El Síndrome de Nicolaides-Baraitser (NCBRS) es una discapacidad intelectual y de anomalías congénitas múltiples causada por mutaciones no truncadas en la región ATPasa del gen SMARCA2, que codifica para una de las dos subunidades catalíticas alternativas de la remodelación de la cromatina del complejo BAF. El síndrome NCBRS es clínica y genéticamente homogéneo. Las características generales (discapacidad intelectual –DI-, baja estatura, microcefalia, cara típica, pelo escaso, braquidactilia, articulaciones interfalángicas prominentes, problemas de comportamiento y convulsiones), están casi universalmente presentes. Hay una variabilidad sin embargo, la DI puede variar desde leve a grave, y el pelo ralo puede estar presente sólo en ciertos grupos de edad. Puede haber una correlación entre la gravedad de la DI y la presencia de convulsiones, discurso ausente, baja estatura y microcefalia. Las mutaciones del gen SMARCA2 que causan NCBRS son propensas a actuar a través de un efecto dominante negativo. Pueden haber algunas correlaciones genotipo-fenotipo (mutaciones en dominio VI con DI severa y convulsiones, pero la cantidad de casos obtenidos hasta la fecha es todavía demasiada pequeña para tener conclusiones definitivas.

## INTRODUCCIÓN

El Síndrome Nicolaides Baraitser está caracterizado por discapacidad intelectual severa (DI), convulsiones, baja estatura, pelo ralo, cara típica, braquidactilia, y articulaciones interfalángicas prominentes. Fue descrito por primera vez en 1993 por el pediatra neurólogo Paola Nicolaides y el genetista clínico Michael Baraitser, cuando ellos informaron de una chica Inglesa de 16 años de edad con esta inusual combinación de características.

[Nicolaides y Baraitser, 1993]. En los siguientes 15 años solo 5 casos más fueron reportados. El seguimiento de estos pacientes y la descripción de 18 pacientes adicionales permitieron el establecimiento de NCBRS como un síndrome discreto. [Sousa 2009]. El seguimiento del paciente original mostró que había tenido convulsiones refractarias al tratamiento con múltiples fármacos, una disminución gradual de sus habilidades mentales y motoras

además de características físicas más marcadas, por ejemplo su pelo era

---

*En 2009 El seguimiento de estos pacientes y la descripción de 18 pacientes adicionales permitieron el establecimiento de NCBRS como un síndrome discreto.*

---

más escaso, sus rasgos faciales más característicos y las anomalías conjuntas se convirtieron en más prominentes. Ella murió a los 33 años de edad como consecuencia de un estado epiléptico y las complicaciones respiratorias posteriores. Se hizo evidente por la evolución de este, y varios pacientes más, que ciertas características de NCBRS pueden ser progresivas. Los pacientes y familias que participaron en esta publicación [Sousa, 2009] comenzaron un grupo internacional de apoyo, el cual se ha reunido anualmente desde el año 2010.

Patrocinador: Fundação Para um Ciência e Tecnologia; Grant número: SFRH / BD / 46778/2008.  
Conflicto de intereses: Los autores no tienen ningún conflicto de intereses que declarar.  
Sérgio Sousa es genetista clínico en el Centro Hospitalario y Universitario de Coimbra, con interés en dismorfología, displasias esqueléticas, enfermedades metabólicas y caracterización clínica y molecular de los síndromes genéticos raros.

Raoul Hennekam es profesor de Pediatría y de translación de Genética de la Universidad de Amsterdam, y profesor de Genética Clínica y Dismorfología en el University College de Londres. Él es un pediatra y genetista clínico con interés en la discapacidad intelectual, autismo, dismorfología, trastornos del tejido conectivo y síndromes raros, estudio de fenotipos, los mecanismos moleculares y su historia natural.

\* Correspondencia a: Sérgio B. Sousa, MD, Ph.D., Servicio de Genética Médica, Hospital Pediátrico de Coimbra, Av. Afonso Romão, 3000-602 Coimbra, Portugal.

Todos los casos NCBRS conocidos de individuos afectados eran casos esporádicos y sin relación, de diferentes grupos de ascendencia, con ninguna diferencia en la prevalencia o severidad

---

*El seguimiento de la paciente original de 32 años de edad mostró haber tenido convulsiones refractarias al tratamiento con múltiples fármacos, una gradual disminución de sus habilidades motoras y mentales y más marcadas las características físicas: su pelo se convirtió en más escaso, sus rasgos faciales más toscos y todas las anomalías conjuntas llegaron a ser más prominentes.*

---

entre los sexos. Ni consanguinidad ni recurrencia familiar (a excepción de un par de gemelos monocigóticos) han sido reportadas. Estas características, añadidas a la especificidad del fenotipo, llevaron a la hipótesis de que NCBRS podría ser causado por una pequeña microdelección o por mutaciones de novo heterocigoto dominante en un solo gen. Realizamos estudios citogenéticos clásicos y comparativas basadas en array. Ciertos estudios de Hibridación Genómica en 12 pacientes NCBRS fueron incapaces de detectar un patógeno de anormalidad cromosómica. La superposición fenotípica con síndrome de Coffin-Siris (CSS, OMIM #135900) fue reconocida [Coffin y Siris, 1970; Schrier Vergano 2013] y se propuso que tanto las entidades eran alélicas o causadas por genes con funciones relacionadas [Sousa, 2009]. Tras nuestro trabajo mencionado anteriormente, nos propusimos identificar la causa genética de NCBRS usando la secuenciación completa del exoma y filtrado de variantes con respecto a la modalidad prevista de herencia. En un proyecto conjunto para encontrar el gen causal de NCBRS [Van Houdt, 2012], al tiempo se estudiaron 44 pacientes, 22 de los 26 pacientes registrados previamente [Nicolaidis Baraitser, 1993; Krajewska-Walasek et al., 1996; Morin et al., 2003; Witters y Fryns, 2003; Castores et al., 2008; Sousa et al., 2009; Gana et al.,

2011] y 22 casos adicionales. Clasificamos a estos pacientes en dos categorías de pacientes, 37 y 7, respectivamente, con alta (Grupo 1) y baja (Grupo 2) certeza de que el diagnóstico podría ser acertado. Se identificaron mutaciones heterocigóticas en la región ATPasa del gen SMARCA2 en 34 de 37 pacientes del grupo 1 y en dos de los siete individuos de grupo 2. La presente revisión se centró en la mutación de pacientes positivos y se recopiló información sobre un total de 61 casos (tabla I), con el objetivo de catalogar mejor el espectro clínico de NCBRS y evaluar las posibles correlaciones del genotipo y fenotipo.

## MÉTODOS

Se estableció contacto con los médicos de todos los pacientes conocidos con NCBRS en los cuales se comprobó una mutación SMARCA2, y se les invitó a colaborar mediante la cumplimentación de un cuestionario detallado. El formato de este cuestionario fue desarrollado para recuperar los datos, no sólo en NCBRS, sino también de entidades relacionadas con CSS, p.e. síndrome de Van der Aa – Kooy (causada por las mutaciones ADNP). Complementamos los datos con nuestra información recopilada previamente y los cuadros clínicos disponibles de todos los individuos afectados. El genotipo de los participantes del estudio se obtuvo a través de publicaciones [Van Houdt et al., 2012; Wolff et al., 2012; Kosho et al., 2013; Santen et al., 2013; Zorek Wiecek et al., 2013] o de la genética molecular diagnóstica de Laboratorios de Academic Medical Center de Amsterdam, el centro de genética humana en Leuven y el Hospital Great Ormond Street en Londres, usando el estándar de secuenciación Sanger.

## PACIENTES

En total, se han analizado 61 casos, incluyendo todos los previamente registrados con pacientes de mutación positiva en SMARCA2 (n = 47) [Van Houdt et al., 2012; Wolff et al., 2012; Kosho et al., 2013; Santen et al., 2013; Wiecek et al., 2013] y 14 individuos no publicados adicionales. Los pacientes

proceden de los cinco continentes y diferentes etnias, aunque la mayoría (2/3) son de países europeos. La relación de cociente entre varón-hembra es 35:26. La edad promedio en la última evaluación clínica es de 10 años (rango 2 – 33 años). La edad media paterna al nacer es de 32,9 años, mientras que la edad materna es de 30,1 años. Debido al origen mixto de las familias ya se puede estar seguros del diagnóstico analizando si entra en límites normales o no. Se puede asegurar el diagnóstico de un paciente hasta ahora no declarado analizando por separado e identificando la mutación en el gen SMARCA2 por la secuenciación del exoma, por tanto determinando en un paciente el síndrome NCBRS y si se encuentra fuera o dentro del dominio de la ATPasa (véase abajo).

## PACIENTES

Fenotipo. 1 / 3 de pacientes con NCBRS son pequeños de crecimiento para la edad gestacional (19/57). La longitud al nacer es < -2 SD en el 21% (8/38) pero > 2 SD en 13% (5/38) de los recién nacidos. Posteriormente, la estatura es común, presente en más de la mitad (30/56) de los pacientes. Casi todos tienen una altura por debajo del percentil 50. La estatura adulta en hombres adultos varía entre 1,44 y 1.80 m (n = 5, media 1,58 m) y en mujeres adultas entre 1.30 y 1.69 m (n = 6, media 1,57 m). Las proporciones corporales son normales. La microcefalia al nacer está presente en el 23% (7/30) y más adelante en el 65% (34/52). El tamaño de la cabeza adulta es 52,8 cm en los varones (n = 4, rango 50-56 cm) y 53,2 cm (n = 6, gama 50.5 – 54 cm) en las hembras. El peso corporal es < 50 de percentil en 3/4 (36/46) de los pacientes y < -2 SD en la mitad de ellos (24/46). Ningún paciente tiene sobrepeso.

## Cara

Las características faciales normalmente no son reconocidas fácilmente en los pacientes más jóvenes (Fig. 1a, b). Se ha sospechado inicialmente que varios pacientes podían padecer el síndrome de Williams.

TABLE I. Major Signs and Symptoms of 61 Individuals with Nicolaides-Baraitser Syndrome

	Age groups (yrs)				All patients (n= 61)	
	0-6.9 (n=14)	7-11.9 (n=23)	12-16.9 (n=14)	2:17 (n=10)		%
<b>Growth at birth</b>						
Length (cm): mean vs. median (range) <sup>a</sup>					48.7 vs. 49 (42-54)	
Length at birth <-2 SD					8/38	21.1
Length at birth >+2 SD					5/38	13.2
Weight (g): mean vs median (range) <sup>a</sup>					2732 vs. 2700 (1774-3850)	
Weight <-2 SD					19/57	33.3
Head circumference (cm): mean vs. median (range) <sup>a</sup>					33.1 vs. 33.0 (30-34.5)	
Head circumference <-2 SD					7/30	23.3
<b>Growth post-natal</b>						
Weight <-2 SD	7/12	5/16	9/11	3/7	24/46	52.2
Stature <-2 SD	9/14	9/19	9/14	3/9	30/56	53.6
Head circumference <-2 SD	8/12	12/19	9/13	5/8	34/52	65.4
<b>Neurodevelopment</b>						
ID - Mild vs. Moderate vs. Severe <sup>b</sup>	2 vs. 6 vs. 6/14	5 vs. 11 vs. 7/23	1 vs. 4 vs. 9/14	3 vs. 1 vs. 6/10	11 vs. 22 vs. 28/61	18.0 vs. 36.1 vs. 45.9
Sitting age (months) - mean vs. median (range)					9 vs. 8 (6-20)	
Walking independently age (months) mean vs. median (range)					21 vs. 18 (10-60)	
Hypotonia					19/51	37.3
Absent speech					19/60	31.7
First words age (months) mean vs. median (range)					29.5 vs. 24 (10-96)	
Speech decline at a later age					9/42	21.4
<b>Seizures</b>						
Age of first seizure (months) - mean vs. median (range)	8/14	16/23	10/14	5/10	39/61	63.9
					23.9 vs. 18 (0-168)	
<b>Craniofacial features</b>						
Coarse face	9/11	14/22	13/13	7/10	43/56	76.6
Progressive coarse features	6/7	4/10	4/8	4/6	18/31	58.0
Low anterior hairline	7/11	15/21	10/14	7/10	39/56	69.6
Sparse hair	14/14	22/23	13/14	10/10	59/61	96.7
Narrow forehead	1/11	7/21	8/11	2/10	18/53	40.0
Prominent eyelashes	12/14	19/23	8/14	5/10	44/61	86.2
Ptosis	1/13	5/23	4/12	2/10	12/58	20.7
Synophrys	2/11	4/22	4/12	2/10	12/55	21.8
Thick eyebrows	10/14	14/23	10/12	6/10	40/59	67.8
Increased skin wrinkling	7/14	14/23	8/14	4/10	33/61	54.1
Sagging periorbital skin	9/11	16/22	8/14	5/10	38/57	66.7
Narrow palpebral fissures	0/11	5/22	2/14	2/10	9/57	15.8
Upward vs. Downward slant palpebral fissures	1 vs. 4/11	0 vs. 15/22	1 vs. 10/13	0 vs. 2/10	2 vs. 31/56	3.5 vs. 55.4
Wide vs. Narrow nasal bridge	7 vs. 1/11	6 vs. 9/22	1 vs. 10/12	4 vs. 4/10	18 vs. 24/55	32.7 vs. 43.6
Upturned nasal tip	11/13	15/23	9/14	5/10	40/60	66.7
Short nose	7/11	4/22	4/11	5/8	20/52	38.5
Broad nasal tip	9/11	13/22	9/13	5/10	36/56	64.3
Thick alae nasi	11/13	17/23	11/13	8/10	47/59	79.7
Broad nasal base	8/11	14/22	11/14	8/10	41/57	71.9
Choanal stenosis	0/13	0/22	0/14	1/10	1/59	1.7
Broad philtrum	11/14	12/22	12/14	9/10	44/60	73.3
Long vs. Short philtrum	7 vs. 3/13	17 vs. 0/23	8 vs. 3/13	4 vs. 2/10	36 vs. 8/59	61.0 vs. 13.6
Large mouth	11/13	18/23	10/14	8/10	47/60	78.3
Thin upper vermillion	11/14	20/22	10/14	6/10	47/60	78.3
Thick lower vermillion	12/13	19/23	11/14	8/10	50/60	83.3
Drooping lower lip	5/11	11/21	6/13	8/10	30/55	54.5
Cleft palate	0/14	0/23	1/14	0/10	1/61	1.6
Widely spaced teeth	8/10	11/22	8/14	5/9	32/53	58.2
Abnormal enamel	0/8	1/16	1/10	1/8	3/42	7.1
Hypo/oligodontia	2/8	2/16	3/11	1/8	8/43	18.6
Gum hypertrophy	2/8	0/21	0/10	9/10	2/48	4.0
Malformed ears	4/14	9/22	3/13	1/10	17/59	28.8
Ear tags	1/14	1/22	0/13	0/9	2/58	3.4
<b>Trunk and limbs</b>						
Broad neck	3/11	1/21	1/12	5/10	10/54	18.5
Scoliosis	0/14	5/22	8/14	4/10	17/60	28.3
Widely spaced nipples	1/8	0/18	2/11	1/9	4/45	8.8
Pectus excavatum	0/11	0/19	1/8	2/9	3/47	6.4
Cryptorchidism	3/8	9/13	6/9	2/4	20/34	58.8
Umbilical/inguinal hernia	6/11	11/22	7/14	2/10	26/57	45.6
Small 5th finger	3/14	4/21	0/13	0/9	7/57	12.3
Prominent interphalangeal joints	10/13	18/22	14/14	8/10	50/59	84.7
Prominent distal phalanges	9/14	17/21	9/14	5/10	40/59	67.8
Fetal finger pads	2/11	11/20	6/13	3/9	22/53	41.5
Dislocated hips	0/10	2/16	1/12	1/7	4/45	8.9
Small patellae	0/11	0/15	0/12	1/6	1/44	2.3
Joint laxity	5/14	6/12	1/18	4/8	16/52	30.8
Sandal gap	5/10	10/19	7/14	4/8	26/51	50.1

TABLE I. (Continued)

	Age groups (yrs)				All patients (n%61)	
	0-6.9 (n=14)	7-11.9 (n=23)	12-16.9 (n=14)	2:17 (n=10)		%
Nail anomalies						
Small nails 5th finger/toe only					0/34	0
Small nails thumbs/halluces					2/33	6.1
Small nails all fingers/toes					6/34	17.6
Radiology						
Bone age (Delayed vs. Advanced)					16vs. 2/39	41.0vs. 5.1
Short Metacarpals vs. Metatarsals					16vs. 4/41	39.0vs. 9.8
Short phalanges					9/43	20.9
Cone shaped epiphyses					9/34	26.5
Other features						
Behavioral problems					19/?	
Hypertrichosis (not scalp)					22/50	44.0
Eczema					22/58	37.9
Feeding problems					23/49	46.9
Frequent infections					13/48	27.1
Cardiac defect (see text)					6/61	9.8
Hearing loss					4/59	6.8
Myopia					10/?	
Astigmatism					4/?	
Hypospadias					1/36	2.8
Malignancy					0/61	0

<sup>a</sup>For these calculations, only babies born between 38-42 weeks were considered: n=47 for weight; n=30 for length; and n=28 for head circumference.

<sup>b</sup>+ mild (IQ50-69); ++ moderate (IQ35-49); +++ severe (IQ < 35); IQ levels are estimates as formal testing has often not been performed.

La cara de NCBRS se caracteriza por una forma triangular, pestañas densas y prominentes, base nasal amplia, nasales gruesos, punta nasal hacia arriba, premaxilar redondeado, filtrum amplio, bermellón superior fino, gruesa y evertida boca ancha. Las fisuras palpebrales son a veces estrechas. El gran filtrum es amenudo asociado con una saliente de la región central del labio superior, evocando una arco de Cupido, forma del bermellón superior, especialmente en los niños pequeños. Con la edad la cantidad de tejido graso subcutáneo tiende a disminuir, haciendo que la piel debajo de las órbitas ocasionen flacidez y arrugas, especialmente en las mejillas cuando sonríe. Sin embargo, algunos individuos conservan las mejillas completas. Las características faciales, por lo general, son más pronunciadas con la edad (Fig. 1b). Las características faciales son gruesas en 3 / 4 (43/56) y el engrosamiento progresivo se observa en el 58% (18/31) de los casos. En algunos adultos el tercio inferior de la cara se vuelve marcadamente amplio, especialmente en el ángulo de la mandíbula y puede involucrar el cuello.

*La cara de NCBRS se caracteriza por una forma triangular, pestañas densas y prominentes, base nasal amplia, narinas gruesas, punta nasal hacia arriba, premaxilar redondeado, amplio filtrum.*

### Pelo

El pelo del cuero cabelludo escaso es un signo importante de NCBRS que a menudo gradualmente llega a ser más pronunciado con la edad y está presente en casi todos los individuos (59/61) (Fig. 1b). En el nacimiento, puede haber hipertrichosis (exceso de bello) facial y una baja línea de pelo anterior. La escasez de pelo del cuero cabelludo puede estar presente en los primeros meses de vida, pero también puede comenzar a ser evidente en la segunda mitad de la primera década y en la segunda década. El crecimiento y la textura del pelo es generalmente normal, en algunos pacientes se observó que habían aumentado el espesor. La evaluación microscópica no demuestra anomalías significativas.

En algunos casos con NCBRS, la escasez del pelo del cuero cabelludo mejora con el tiempo. Las cejas son normales o incluso más densas al principio, pero generalmente siguen la misma reducción en densidad con el tiempo. Las pestañas siguen siendo prominentes. El vello púbico se desarrolla normalmente, pero el vello facial es muy limitado en los varones adultos.

### Piel y dientes

la piel se arruga en la mitad de los casos (33/61), siendo más notoria en las extremidades distales. Las venas subcutáneas son muy visibles, probablemente también debido al pobre desarrollo del tejido graso subcutáneo. Un total del 44% de los pacientes tienen hipertrichosis principalmente en su cuello y la espalda. Eczema está presente en un tercio de los pacientes, implicando principalmente a las extremidades distales y cara, es severo en algunos pacientes y casi invariablemente disminuye en la segunda mitad de la primera década. La piel es a menudo sensible y algo pálida. En seis pacientes se observaron rasgos de disminución en el tamaño de las uñas.

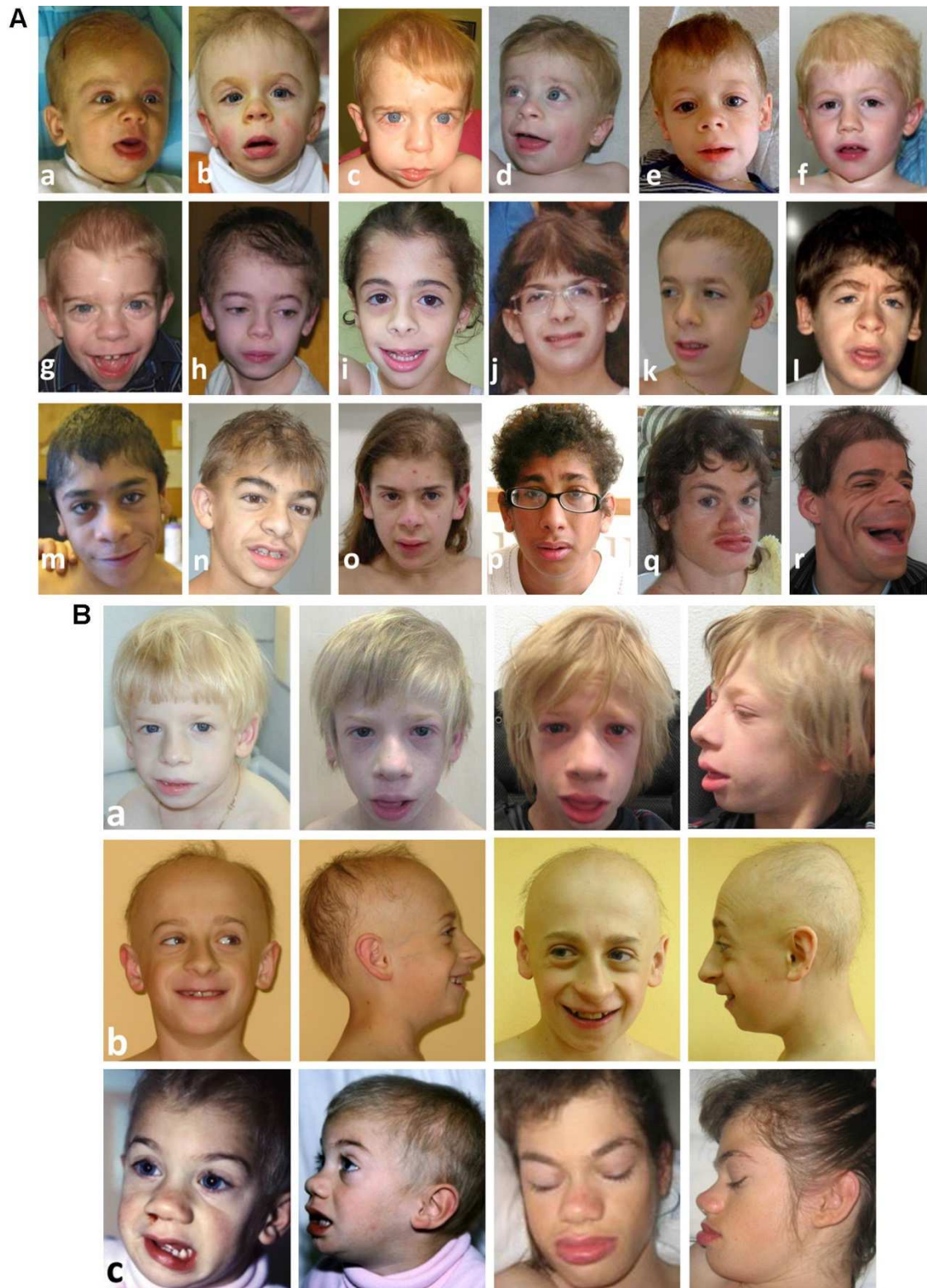


Figure 1. Clinical pictures of some of the present individuals with Nicolaidis-Baraitser syndrome. (A) Faces at various ages: a. male, 8 months; b. male, 12 months; c. male, 14 months; d. male, 21 months; e. male, 2 years; f. male, 3 years; g. male, 3 years (same person as in c); h. female, 6 years; i. female, 9 years; j. female, 10 years; k. male, 10 years; l. male, 11 years; m. male, 12 years; n. male, 13 years; o. female, 13 years; p. female, 16 years; q. female, 19 years (same person also depicted in B row c); r. male, 26 years. (B) Changes in facial characteristics in three individuals with Nicolaidis-Baraitser syndrome. a. male, left 5 years and 9 years, right 11 years. b. male, left 9 years, right 15 years. c. female, left 2 years, right 14 years (same person also depicted in A, patient q).

Ningún caso con NCBRS tiene las uñas pequeñas en el quinto dedo ( CSS ). Manifestaciones inusuales de la piel son hipo-hidrosis, manchas de hipopigmentación, manchas de café-au-lait (café con leche) de tamaños desiguales en la piel, hiperpigmentación. Un paciente tiene un pezón extra. Los dientes están ampliamente espaciados en un 58.2% de los casos, y la hipodontia es desarrollada en un 18,6%. La erupción dental se retrasa en 1 / 3 de los casos, esto puede implicar la dentición primaria, pero se ve más frecuentemente involucrada la dentición secundaria. Las intervenciones quirúrgicas para permitir la erupción han sido necesarias en varios casos. Los pies, manos y extremidades al nacer son generalmente normales. Con el tiempo, las falanges distales se amplían en todas las direcciones en 3 / 4 de los casos.

Casi la mitad de los pacientes han aumentado las almohadillas fetales. Las articulaciones interfalángicas prominentes son el signo más característico, presente en el 84,7% (Fig. 2). Al principio, la movilidad es normal y en varios casos con NCBRS los dedos de los niños son descritos como hiper móviles. Pero más adelante a menudo disminuye la movilidad, y a algunas personas mayores no les gusta los movimientos pasivos de sus dedos. La prominencia de otras articulaciones grandes se han descrito en algunos casos. Artritis verdadera no ha sido encontrada en ningún paciente (es posible investigar "Artritis-Reactiva"). Lagunas de sandalia están presentes en el 50% de los pacientes, y aunque se produce engrosamiento de los dedos distales, es menos pronunciado en comparación con los dedos (Fig. 3). Epifisis en forma de cono es, en principio, una característica importante a tener en cuenta.

*Con el tiempo, las falanges distales se amplían en todas las direcciones en ¾ de los casos. Casi la mitad de los pacientes han aumentado las almohadillas fetales. Las articulaciones interfalángicas prominentes son el signo más característico, presente en el 84.7%.*

[Nicolaidis y Baraitser, 1993] se encuentra en nueve personas. Algunos pacientes tienen epifisis de marfil. Se encuentran otras características radiológicas en manos, incluyendo metacarpianos cortos y falanges cortas, que podrían estar presentes en todos los



Figura 2. Variabilidad de algunas de las manos de la actual serie del síndrome Nicolaides-Baraitser. Se puede diferenciar el engrosamiento de las falanges distales en todas las direcciones, la prominencia de las articulaciones interfalángicas y metacarpianos cortos.



Figura 3. Variabilidad de algunos de los pies de la actual serie del síndrome Nicolaidis-Baraitser. Se denotan diferencias variables pero generalmente se caracteriza por un leve acortamiento de los dedos del pie, dedo con signo de sandalia y un engrosamiento de la falange distal del dedo gordo principalmente.

dedos pero especialmente en el cuarto y quinto dedo. Sólo unos pocos pacientes tienen pequeños dedos, pero ningún caso tiene pequeñas o ausencia de falanges distales y en ninguno se encontró ausencia de uñas de los dedos. La edad ósea puede variar notablemente, desde normal (53,9%), tardío (41%) o avanzado (5,1%). La osteoporosis no es infrecuente y de hecho varios de los pacientes desarrollan fracturas en la pubertad o más tarde. La dislocación congénita de la cadera está presente de vez en cuando, un solo paciente tiene luxación de rótula, y algunos pacientes han generalizado la laxitud común. La escoliosis es presente en 28,3%.

#### *Otras características físicas*

La pérdida de la audición se encuentra en cuatro pacientes, uno con sordera sensorineural congénita y 3 con conductiva. La miopía fue diagnosticada en 10 pacientes y astigmatismo en cuatro. La facilidad de asfixia ocurre con mucha frecuencia. De hecho, problemas de alimentación son comunes (46,9%) pero por lo general leves y no requieren de tubo anasogástrico. En muchos casos el alimento debe ser totalmente triturado, una preferencia que continúa en la edad adulta. La Cryptorquidia está presente en el 58,8% de los varones. Un niño tiene hipospadias. Hernias inguinal o umbilical estaban presentes en el

45,6% de los pacientes y un paciente nació con un onfalocele. Tres pacientes tienen un excavatum del pectus. Seis pacientes tenían anomalías cardíacas (doble arco aórtico, defecto septal atrial del secundum de la abertura pequeña y leve estenosis de la arteria pulmonar izquierda [resolución espontánea]; estenosis pulmonar leve a la hipertrofia ventricular izquierda [resolución espontánea]; defecto septal atrial del secundum de la abertura pequeña y arteriosus del ductus persistente; coartación de aorta leve y persistente ductus arteriosus; compresión de la tráquea. La menarquía ocurrió en un media de edad de 14,8 años (rango: 11 – 19 años) con normalidad en todos los casos a excepción de una sola hembra que tenía oligomenorrea de la menstruación. Al menos la mitad de las mujeres adultas tienen escaso desarrollo mamario. Las infecciones recurrentes ocurren, principalmente infecciones del tracto urinario, pero no son frecuentes.

Reflujo vesicoureteral, nefritis de IgA, marcado estreñimiento, atrofia velloosa, dislipemia leve, perfil anormal de la carnitina, paraplejia espástica, están presentes en un solo individuo (sin casos malignos).

#### *Desarrollo neurológico y comportamiento*

El deterioro cognitivo es general en NCBRS. Para la mayoría de los

pacientes no se realizó ninguna evaluación formal, pero en la mayoría el retraso fue considerado severo (45,9%). El retraso también puede ser moderado (36,1%) o leve (18%). El lenguaje es particularmente limitado, y de hecho por lo menos el 30% de los pacientes nunca llegan a desarrollarlo. En nueve pacientes, sus palabras iniciales fueron olvidadas o significativamente reducidas posteriormente. En muchos pacientes la pérdida del habla coincide con su primera convulsión. La hipotonía se divulga en un tercio de los pacientes, pero los grandes hitos motores, como sentarse (promedio de 9 meses) y caminar de forma independiente (21 meses de media) no suele retrasarse mucho. Se realizaron escáneres de cerebro en 42 pacientes y generalmente dieron resultados normales. Tres pacientes tenían ventrículos grandes y dos tenían un pequeño cuerpo calloso. A menudo su comportamiento también muestra síntomas que se pueden encontrar en el autismo, aunque en ninguno de los pacientes se ha podido describir un diagnóstico formal de autismo. Varios pacientes tienen un periodo de atención corto y un alto umbral para el dolor. Muchos demuestran una notable sensibilidad a los ruidos, que tiende a disminuir con la edad. Varios padres han notado que sus hijos tienen sensibilidad oral (no les gusta alimentos salados y picantes). En personas mayores, retrasos en

los movimientos han sido reportados por algunos padres.

## Epilepsia

La epilepsia ocurre en 2/3 de los pacientes. El tipo de convulsión es variable, incluso dentro del mismo individuo. La edad media y mediana para la primera convulsión es de 23.9 y 18 meses, respectivamente. Las convulsiones pueden aumentar en frecuencia en algunos pacientes a pesar de los múltiples medicamentos antiepilépticos, y de hecho el tratamiento puede ser muy difícil. Valproato de sodio es la primera opción en medicación para muchos casos. Algunos padres han notado una recurrencia de disminución de capacidades mentales con cada aparición de las convulsiones. Parece poco probable que este sea el caso: en gemelos idénticos afectados, un declive cognitivo coincide con el comienzo de las convulsiones en uno, mientras que en el otro la disminución ocurrió pero las convulsiones comenzaron dos años más tarde [Sousa et al., 2009]. Hemos sugerido que el mismo proceso que provoca la disminución de

las capacidades cognitivas también es responsable de las convulsiones [Sousa et al., 2009]. Los electroencefalogramas no muestran anomalías específicas.

## GENOTIPO

### SMARCA2

SMARCA2, también conocido como hBRM, está situado en el cromosoma 9p24.3. La transcripción más larga (NM\_003070) contiene 34 exones de la correspondiente a una proteína de 1.590 aminoácidos (NP\_003061), que es uno de los dos homólogos alternativos subunidades ATPasa (el otro es llamado SMARCA4) que constituyen el núcleo catalítico de los complejos BAF [oriental et al., 1993; Muchardt y Yanivl, 1993; Wang et al., 1996] (Fig. 4). Ambas proteínas son miembros de la Swi2 / familia Snf2, que comparten un dominio ATPasa de helicase-like [Gorbalenya et al., 1988; Flaus et al., 2006], y que cuenta con un módulo de desplazamiento que consiste en dos dominios de

proteínas similares que se parecen al pliegue de la recombinación de la proteína RecA. La característica común de las proteínas de la familia de Snf2 es una región de similitud de secuencia que incluye siete motivos de secuencia canónica helicase-related (etiquetados secuencialmente I, Ia - VI), también se encuentra en DExx caja de helicasas, cuya línea en la interdominio de la hendidura separa los dos dominios RecA-like y participan en la hidrólisis ATP-binding así como DNA-binding [Dürr et al., 2006; Fera-man-Williams et al., 2010]. En esta región, 14 adicional se conservan bloques (A-N) que también fueron descritos [Flaus et al., 2006] (Fig. 4). Las proteínas SMARCA2 y SMARCA4 son muy similares con una identidad de secuencia del 74% en los seres humanos y muestra características enzimáticas muy similares [oriental et al., 1993; Muchardt y Yanivl, 1993; Chiba et al., 1994]. A pesar de las similitudes entre estas dos proteínas y que en determinadas circunstancias pueden potencialmente compensarse mutuamente [Strobeck et al., 2000], un número de estudios ha demostrado

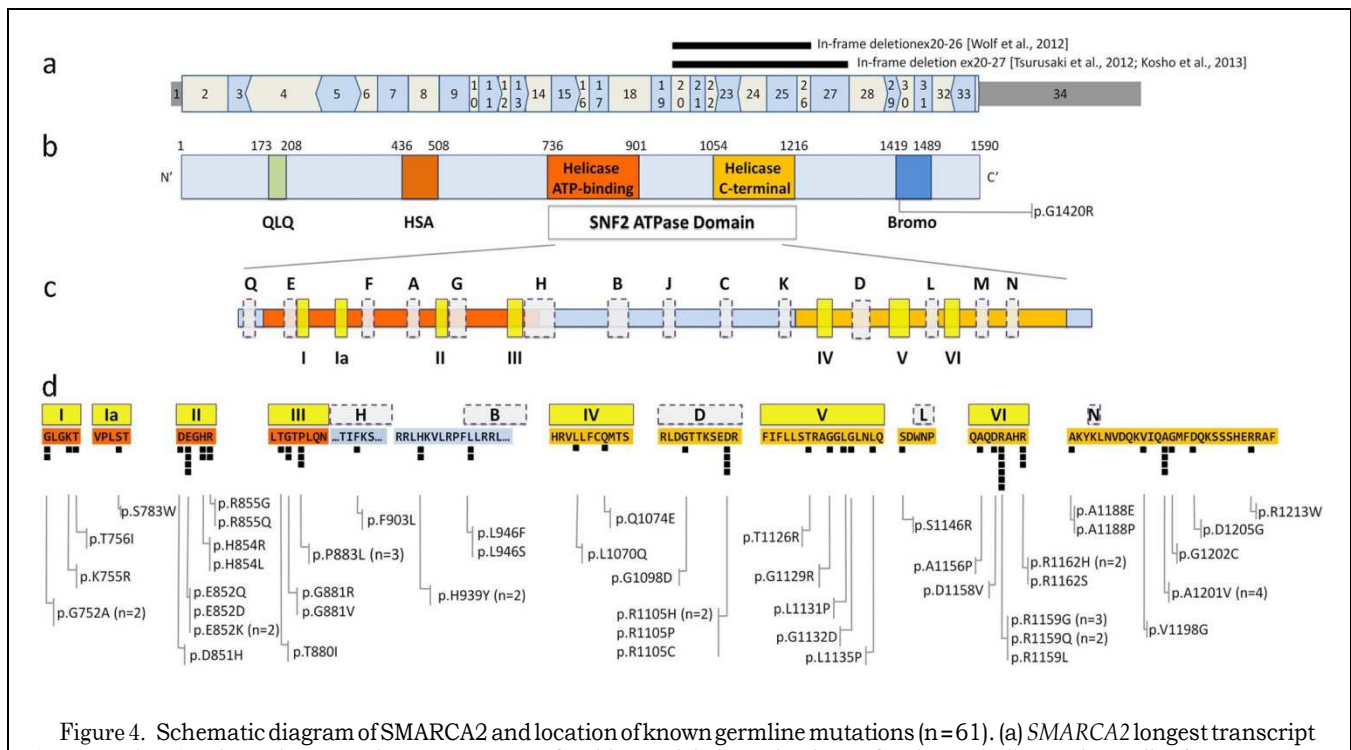


Figure 4. Schematic diagram of SMARCA2 and location of known germline mutations (n=61). (a) SMARCA2 longest transcript (NM\_003070.3). To better interpret the consequences of multi-exon deletions, the shape of each exon indicates the reading frame. Square endings indicate that exons start or end after a complete codon, arrows to the right indicate that the last base of the last codon is located in the next exon, arrows to the left indicate that the last two bases are located in the exon. The two in-frame multi-exon deletions identified in previously published NCBRS patients are depicted. (b) Schematic of SMARCA2 protein (NP\_003061.3), showing the main domains according to UniProt (P51531). The only mutation identified outside the ATPase region is depicted (see text). QLQ, glutamine-leucine-glutamine domain; HSA, small helicase/SANT-associated domain (c) SMARCA2 ATPase domain highlighting the seven canonical helicase-related sequence motifs (I, Ia-VI; yellow boxes) characteristic of SNF2 group of proteins, and 14 additional conserved blocks (A-N, light gray boxes with dashed line) as reviewed by Flaus et al. [2006]. (d) Missense mutations (n = 59) identified thus far as causative.



que estas dos subunidades ATPasa alternativas tienen funciones diferentes e incluso antagonista en la regulación de la diferenciación, control transcripcional y otros procesos importantes en las células [Reyes et al., 1998; Bultman et al., 2000; Kadam y Emerson, 2003; Flores et al., 2009].

### *Mutaciones en NCBRS*

En la presente revisión sólo hemos incorporado a pacientes en quienes se encontró una mutación. De hecho, en los últimos dos años en todos los pacientes en quienes fueron realizadas las pruebas presentes (SBS, RCH) y con diagnóstico de NCBRS positivo, una mutación estaba presente, por lo que no tenemos conocimiento de pacientes NCBRS sin mutación en SMARCA2. Aún así, no se encontró ninguna mutación en SMARCA2 en 3/37 casos que se habían clasificado con convicción de fenotipo NCBRS [Van Houdt et al., 2012], y en dos de estos (el paciente descrito por Krajewska-Walasek et al [1996] y en el paciente 18 de Sousa et al [2009]) se identificó una mutación patogénica ARID1B. Clínicamente se reclasificaron estos pacientes como portadores del síndrome de Cofin-Siris [Santen et al., 2013]. También hay un paciente descrito por Wiczorek et al [2013], clasificado como NCBRS sin mutación identificada en cualquiera de los genes del complejo BAF. Las manifestaciones clínicas en este paciente no son totalmente convincentes de NCBRS, sin embargo. Todas las mutaciones del germinal actualmente conocido SMARCA2 están representadas en la figura 4. Todas las mutaciones identificadas en NCBRS son sin sentido (n = 59) o deleciones (n = 2) que afectan el dominio ATPasa de SMARCA2. Todos los padres que estaban disponibles para su análisis molecular no tenían la misma mutación como su hijo, coincidiendo con la etiología genética prevista. Las mutaciones exónicas fueron agrupadas en los exones 15 (n = 5), 18 (n = 16), 19 (n = 4), 23 (n = 2), 24 (n = 11) y 25 (n = 21), en la región de codificación del dominio ATPasa (exón 15 – 25; 490 aminoácidos). Varias mutaciones fueron recurrentes; se identificaron en total 48 diferentes mutaciones sin sentido en 59 pacientes, que

afectan a 34 diferentes aminoácidos ultraconservados. Todas las mutaciones se predicen de ser perjudiciales por el análisis In Silico. El dominio ATPasa es 100% en el chimpancé y el ratón y 94,7% en cebras y peces en comparación con la proteína humana y fue demostrado que se encuentra funcionalmente conservada [oriental et al., 1993; Elfring et al., 1994]. Teniendo en cuenta que estas deleciones en comparación con el conjunto humano en el gen SMARCA2 no causa NCBRS [Christ et al., 1999], que ratones que carecen de SMARCA2 funcional no presentan anomalías de desarrollo principales [Reyes et al., 1998; Bultman et al., 2000; Koga et al., 2009], que las mutaciones en el cluster NCBRS en la región SMARCA2 ATPasa y que ninguna de estas variantes están truncando en el gen, llegamos a la conclusión de que las mutaciones identificadas en NCBRS no conducen a haploinsuficiencia (fenotipo anormal), sino que tienen un efecto dominante negativo o efecto sobrefuncional [Van Houdt et al., 2012].

---

*Todas las mutaciones Identificadas en NCBRS son sin sentido (n=59) o deleciones de marco (n=2) afectando al dominio ATPase SMARCA2.*

---

Las mutaciones de la levadura SNF2 que afectan el dominio ATPasa conservado dieron lugar a una actividad dominante negativa en un análisis funcional [Richmond y Peterson, 1996] y dos de estas mutaciones son idénticas a las mutaciones en SMARCA2 de individuos con NCBRS [Van Houdt et al., 2012]. Este agrupamiento de mutaciones proporciona evidencia genética de eliminación del motor de hidrolización de ATP, que proporciona energía dirigida hacia el reposicionamiento de las histonas en el ADN, causa de la inactivación funcional [Hall y Matson, 1999; De La Serna et al., 2000]. Se produjeron varios casos estudiados de mutaciones SMARCA2 (y SMARCA4) que

involucran a los dominios de helicasa. En particular, una mutación sin sentido que afecta a los residuos altamente conservados de lisina en el lugar de unión ATP (GKT) (motivo I), también estudiado en levaduras [Laurent et al., 1993; Richmond y Peterson, 1996] y que afectan al mismo residuo identificado en un paciente NCBRS, p.Lys755-Arg fue transferido en C33 [Muchardt y Yaniv, 1993] y en NIH 3T3 células [De La Serna et al., 2000]. Estos estudios demostraron que estas proteínas mutadas tenían localización nuclear normal, co-immunoprecipitadas con otras unidades del complejo BAF y habían deteriorado la función compleja. Estos datos apoyan un modelo de patogénia celular nuclear de NCBRS, en el cual siendo no funcional pero estando estructuralmente intacto, SMARCA2 genera complejos BAF que pueden estar intactos con respecto a su composición y la posición adecuada en la cromatina; pero, no obstante, son funcionalmente inactivos, resultando en un efecto dominante negativo. Al igual que un mutado SMARCA2, son capaces de reclutar a otras subunidades “objetivo” del complejo en los estudios mencionados, estos complejos suelen dirigirse a lugares apropiados en el genoma, que no funcione, probablemente en algún evento que implica la remodelación de la estructura del nucleosoma. Como consecuencia de ello y a través de la inhibición competitiva, en cada momento, los endógenos complejos BAF tipo salvaje, no tendrían acceso a las posiciones genómicas ya tomadas por los complejos mutados. Como se dijo anteriormente, otros mecanismos pueden contribuir a este efecto, principalmente la formación incompleta de complejos BAF alrededor de las subunidades mutadas de ATPasa que agotan las wild-type endógenas en las proteínas SMARCA2 - SMARCA4 y de una o más de sus subunidades asociadas. Otra pregunta que surge de esta clase de mecanismo es qué tipo de complejos BAF se ven afectados por estas proteínas mutantes, sólo los que utilizan SMARCA2 o también aquellos que utilizan SMARCA4. Una combinación de estos efectos es probable que ocurra.

En cuanto a CSS [Santen et al., 2012], no existe evidencia de mayor riesgo de malignidad en pacientes con NCBRS: esto podría sugerir que el efecto de las mutaciones del germinal de subunidades de complejos BAF identificados en desórdenes de neuro-desarrollo, tales como NCBRS y CSS, es diferente del efecto de mutaciones somáticas que implican las mismas subunidades de cáncer (y del germinal de mutaciones asociadas a síndromes de predisposición tumoral). Sin embargo, el número de casos estudiados es pequeño todavía y la ocurrencia de tumores en edades más avanzadas no puede ser excluida.

## CORRELACIONES ENTRE GENOTIPO Y FENOTIPO

Como no se incluyeron a pacientes sin mutación en nuestro estudio de SMARCA2, no podemos comparar el fenotipo de mutación positiva versus mutación negativa sobre pacientes con NCBRS. Hemos evaluado correlaciones potenciales posibles entre varias partes del fenotipo. No existe correlación entre las características faciales y el nivel de desarrollo neurológico. Existe una correlación entre la severidad de la discapacidad intelectual DI y la epilepsia, limitación del habla, estatura corta y microcefalia; individuos con DI grave son más propensos a tener baja estatura postnatal (17/25 vs 12/22 vs 1/9 pacientes con severa, moderada y leve DI, respectivamente), microcefalia (20-23, vs 11/20 vs 3/9 pacientes con severa, moderada y leve DI, respectivamente), ausencia de discurso (15/27 vs 4/22 vs 0/11 pacientes con DI severa, moderada y leve respectivamente) y convulsiones (23-28, vs 13/22 vs 3/11 pacientes con severa, moderada y leve DI, respectivamente). Comparando los grupos (39/59) y sin convulsiones (20/59), existe una correlación con la severidad de la DI (23/39 pacientes con crisis epilépticas tienen DI severa vs 13/39 con moderada DI y 3/39 tienen DI leve). La DI severa y convulsiones son especialmente frecuentes en mutaciones de tipo VI (y II) y menos en las mutaciones que afectan a la alanina 1201, prolina

883 y leucina 946. Los pacientes con convulsiones también tienen mayor prevalencia de microcefalia (25/35, vs 10/35 en pacientes sin convulsiones). Como se ilustra en la figura 4, las mutaciones sin sentido identificadas en la presente muestra NCBRS localizada en el segmento helicasa I, Ia, II, III, IV, V y VI y en el SNF2 conservan bloques B, D y H. Además, ocho residuos de aminoácidos altamente conservados afectados por mutaciones en 13 pacientes NCBRS se encuentran en áreas previamente no identificadas como especialmente conservadas o asociada a una función concreta, lo que sugiere que éstos pueden también constituir funcionalmente importantes segmentos/residuos del dominio ATPasa. Esto parece particularmente interesante en la zona distal al bloque VI y bloques M/N, donde las mutaciones se encuentran en siete pacientes (sobre todo residuos 1201-1205). Más de la mitad de los pacientes (36/61) con NCBRS tienen mutaciones que afectan a la región de helicasa terminal C- (Helicase\_C) desde el dominio SMARCA2 ATPasa (Fig. 4). Este grupo tiende a tener DI severa y mayor probabilidad de desarrollar convulsiones. El segmento conservado VI (codo exón 25) constituye un punto de acceso con 11 pacientes que tienen mutaciones en él, seis de las cuales afectan a la arginina en posición 1.159. Este residuo altamente conservado interactúa con la  $\gamma$ -fosfato de la ATP enlazada, estabilizando el dominio y también es necesario para la hidrólisis del ATP [Dürr et al., 2006]. Una mutación que afecta a este residuo de la levadura fue demostrada por tener un efecto dominante-negativo más eficaz que las mutaciones que afectan el sitio de enlace ATP [Richmond y Peterson, 1996]. Estos estudios corroboran la severidad del fenotipo de los seis pacientes identificados con mutaciones que afectan a este residuo: todos tienen DI severa, todos tienen epilepsia (primer episodio 1 – 2,5 años de vida), tres pacientes no desarrollaron nunca habla y además dos perdieron discurso cuando comenzaron las convulsiones, tres tienen estatura corta y cuatro tienen microcefalia. Cuatro pacientes con fenotipos moderado-severo tienen mutaciones que afectan a la arginina altamente conservada en

la posición 1.105 en el bloque conservado D. Se han descrito dos pacientes con deleciones multi-exon que afectan el dominio helicasa terminal de C- (Fig. 4a) y que también son revisados en el presente estudio. El paciente 1 de Wolff et al [2012] (Fig. 1Ab) tiene una deleción en marco de 32 kb de novo de los exones 20 – 26 y el caso 19 de Tsurusaki et al [2012] (más adelante descrito como SMARCA2-1 por Kosho et al [2013]) tiene una deleción en marco de 55 kb de los exones 20 – 27. Ambos pacientes presentan características físicas típicas de NCBRS asociados con DI severa, ausencia del habla y convulsiones, pero el paciente japonés tiene características inusuales adicionales tales como hipospadias y un episodio de hematuria gruesa causada por inmunoglobulina A nefropatía. 20 pacientes tienen mutaciones en la región de helicasa N-terminal / enlace ATP, de los cuales nueve ubicada en el bloque II (Fig. 4), que también está implicada en la hidrólisis de ATP. Sin embargo, aquí no pudimos identificar ninguna correlación consistente. Mutaciones p.Ala1201Val (n = 4), p.Pro883Leu (n = 3), y p.Leu946Ser/ p.Leu946Phe (n = 2) están asociados en el presente estudio con un grado de leve a moderada discapacidad intelectual DI, menos deterioro del lenguaje y una menor probabilidad de desarrollar epilepsia. Sin embargo, dado el pequeño número de pacientes y el hecho de que pacientes gravemente afectados albergan mutaciones en residuos adyacentes, se debe ser cauteloso en la interpretación de estas observaciones. Todos los pacientes antes mencionados con mutaciones en SMARCA2 han sido identificados por detección de screening específico motivado por un fenotipo NCBRS. Debemos asumir que el espectro fenotípico de las mutaciones SMARCA2 puede ser más amplio. Como el caso del paciente de la (Fig. 5) sin sospecha de NCBRS y con resultado de variantes heterocigóticas de novo SMARCA2 (c.4258G > A, Gly1420Arg p.). Esta variante no se encuentra en el dominio de la ATPasa helicasa pero este paciente tiene el fenotipo distinto común de NCBRS, por ejemplo no tiene pelo escaso o cara típica.



Figura 5. Fotografías clínicas del paciente con mutación p.Gly1420Arg ubicado en el bromodominio SMARCA2 e identificado por secuenciación del exoma completo (varón: izda. seis años, en el medio siete años y a la dcha. Rasgo facial y fotografía de la mano a los 17 años). Este paciente no fue incluido en las muestras analizadas (Ver texto). Tenga en cuenta el fenotipo distinto pero superpuesto con NCBRS.

Aunque esta variante es la causa más probable para el fenotipo en este paciente, no incluimos a este paciente en el análisis de grupo NCBRS debido a las diferencias en fenotipo y mutación. En nuestra opinión, debe mantenerse el diagnóstico de NCBRS para los pacientes con suficiente semejanza clínica con el fenotipo típico de NCBRS, que casi siempre puede ser causado por una mutación de novo que afecta al dominio SMARCA2 ATPasa. Sólo estudiando grandes grupos de individuos no seleccionados con DI conoceremos el fenotipo que puede ser causado por mutaciones en SMARCA2. En comparación, las mutaciones de SMARCA4 en individuos con síndrome de Cofin-Siris suelen ser sin sentido o deleciones de marco, y la mayoría se encuentran en el dominio de la ATPasa. En algunos pacientes de CSS se han descrito mutaciones similares fuera de este dominio [Kosho et al., 2013; Santen et al., 2013] (pero no en el bromodominio) mientras que mutaciones del germinal SMARCA4 inactivas han sido identificadas como específicas de provocar síndromes con predisposición al tumor (no asociados con DI) [Schneppenheim et al., 2010; Jelinic et al., 2014; Ramos et al., 2014; Ingenio-kowski et al., 2014].

### Enfoque del Diagnóstico

En países donde no está disponible una secuenciación completa del exoma sobre una base diagnóstica, se puede usar el enfoque molecular a través de secuenciación Sanger. Si un paciente presenta características con fenotipo de

NCBRS, será necesaria una evaluación clínica cuidadosa, especialmente de las extremidades y las radiografías de las manos. Falanges distales pequeñas o uñas pequeñas del 5° dedo nunca se han descrito en NCBRS, lo que apuntaría a la presencia del síndrome de Cofin-Siris en el paciente. Si la diagnosis NCBRS sigue siendo probable, la primera prueba diagnóstica sería la secuenciación de los exones 15 – 25 de SMARCA2 (propuesta de secuencia:  $18 + 24 + 25 > 15 + 19 + 23 > 16 + 17 + 20 + 21 + 22$ ). Si resultara negativo, se continuará estudiando deleciones de marco heterocigóticas de la región de SMARCA2 por MLPA o array CGH. Si no se identifican variantes en SMARCA2, el siguiente paso debe ser la proyección de codificación de toda la región del gen ARID1B y, en caso negativo, la exclusión del gen heterocigoto entero y/o eliminaciones parciales. Si no se encuentra ninguna mutación, se sugiere una nueva evaluación de las manifestaciones clínicas del paciente. Si todavía es compatible con NCBRS, puede considerarse una secuenciación completa no focalizada del exoma basándose en la investigación. Alternativamente, si es posible, se puede realizar toda la secuencia del exoma basándose en un diagnóstico “ab initio”, enfocado a todos los genes codificantes para las proteínas de las subunidades de los complejos BAF [Wieczorek et al., 2013], o destinados a todos los genes conocidos como causantes de discapacidad intelectual. Si aún así no se identifica ninguna mutación en estos genes, se puede continuar realizando un examen completo no focalizado sobre una

base de investigación en el paciente afectado y ambos padres, buscando mutaciones de novo. En un futuro cercano, es previsible que la secuenciación del exoma completo pasará a formar parte del diagnóstico de rutina en muchos centros y el método de Sanger progresivo probablemente será menos utilizado. Sólo entonces podremos evaluar la verdadera variabilidad fenotípica de este grupo de afecciones y evaluar cómo mejorar la clasificación clínica discutida aquí. Una clasificación molecular en base de los pacientes permite una comprensión más detallada de la enfermedad, su fenotipo y su historia natural. La publicación de un número considerable de variantes adicionales que implican a los genes de los complejos BAF y el fenotipo presente en los casos analizados nos facilitará la comprensión de los mecanismos subyacentes de los procesos patofisiológicos y facilitará la discriminación entre las variantes patogénicas o no patogénicas. Se extrajeron y analizaron variantes documentadas en las subunidades BAF desde el Servidor de Variantes del Exoma para comprobar si estas supuestas variantes no patogénicas podrían clasificarse legítimamente como tal o podrían haber sido clasificadas como variantes patogénicas por haber sido encontradas en pacientes con DI. Se concluyó que las variantes pueden ser reclasificadas confiablemente para la mayoría de los genes. Sin embargo, para SMARCA2 (en cuanto a SMARCA4 y SMARCE1), es difícil discriminar entre variantes no patogénicas y patogénicas sin acceso al DNA parental [Santen et al., 2013]. Los datos extraídos del exoma de las muestras de casos con el fenotipo,

confirmaron los estudios de las variantes presentes en las bases de datos para excluir falsos positivos y se necesitarán más estudios funcionales para mejorar nuestra capacidad para clasificar con precisión las variantes en estos genes [MacArthur et al., 2014]. También nos permitirá evaluar el efecto fenotípico de secundarias y posteriores variantes en otras subunidades de los complejos BAF o en otras posiciones del Genoma.

## CONCLUSION

En conclusión, NCBRS tiene un fenotipo específico que tiene un espectro mucho más estrecho que el fenotipo del síndrome de Coffin-Siris. Hay una minoría de pacientes en quienes es difícil la diferenciación entre los síndromes NCBRS y Coffin-Siris, pero según aumente la experiencia de los médicos esto será más fácil. NCBRS no es sólo distinto, sino también genéticamente homogéneo ya que todos los pacientes tienen mutaciones de novo en un solo gen, SMARCA2. De hecho, no se han detectado mutaciones en SMARCA2 de individuos con otros síndromes de DI (excepto un solo caso detectado por secuenciación del exoma completo, como se describe anteriormente). Nuestro estudio sobre las consecuencias de tener una mutación en SMARCA2 es parcial, ya que sólo se han estudiado pacientes con formas sindrómicas de discapacidad intelectual en el que se ha considerado previamente NCBRS utilizando pruebas clásicas de secuenciación de Sanger. Con el creciente uso de la secuenciación completa del exoma para genes que causan discapacidad intelectual, se reconocen mutaciones en SMARCA2 de individuos con fenotipos que están claramente definidos de NCBRS.

La consecuencias de tales mutaciones en pacientes, temporalmente, pueden permanecer inciertas, por lo que un detallado estudio del fenotipo será necesario para asegurarse. Estos estudios, junto con los datos de seguimiento a largo plazo de las muestras de pacientes con NCBRS deben proporcionar información adicional que puede utilizarse para optimizar la atención a pacientes y el apoyo a sus familias.

## RECONOCIMIENTOS

Agradecemos al grupo de apoyo NCBRS y a todas las familias por su estímulo y ayuda a través de los años. S.B.S. fue apoyado por la Fundação Para a Ciência e Tecnologia (SFRH/BD/46778/2008).

### The Nicolaiides-Baraitser Syndrome International Consortium:

Omar Abdul-Rahman (Jackson), Marielle Alders (Amsterdam), Silvia Azzarello-Burri (Zurich), Armand Bottani (Geneva), Sarah Bowdin (Toronto), Marco Castori (Rome), Valerie Cormier-Daire (Paris), Matthew Deardorff (Philadelphia), Miquel Del Campo Casanelles (Barcelona), Koenraad Devriendt (Leuven), Christine Fauth (Innsbruck), Isabel Filges (Basel), Alan Fryer (Liverpool), Livia Garavelli (Reggio Emilia), Gabriele Gillessen-Kaesback (Luebeck), Bryan Hall (Lexington), Ohasi Hirofumi (Nagoya), Susan Holder (London), Juliane Hoyer (Erlangen), Lucy Jenkins (London), Jacob Klapceki (Waszawa), Malgorzata Krajewska-Walasek (Warszawa), Tomoki Kosho (Matsumoto), Alma Kuechler (Essen), Kay MacDermot (London), Alex Magee (Belfast), Francesca Mari (Siena), Michele Mathieu-Dramard (Amiens), Melanie Napier (Toronto), Luis A. Pérez-Jurado (Barcelona), Fanny Morice Picard (Bordeaux), Gilles Morin (Amiens), Victoria Murday (Glasgow), Jacek Pilch (Katowice), Anne Ronan (Waratah), Elizabeth Rosser (London), Gijs W.E. Santen (Leiden), Richard Scott (London), Angelo Selicorni (Milano), Nora Shannon (Nottingham), Fernando Santos-Simarro (Madrid), Helen Stewart (Oxford), Marie-Jose van den Boogaard (Utrecht), Catheline Vilain (Brussels), Joris Vermeesch (Leuven), Annick Vogels (Leuven), Emma Wakeling (London), Dagmar Wiczorek (Essen), Gozde Yesil (Istanbul), Orsetta Zuffardi (Pavia), Christiane Zweier (Erlangen), Sérgio B. Sousa (Coimbra) and Raoul C. Hennekam (Amsterdam).

## REFERENCIAS

Bultman S, Gebuhr T, Yee D, La Mantia C, Nicholson J, Gilliam A, Randazzo F, Metzger D, Chambon P, Crabtree G, Magnuson T. 2000. A Brg1 null mutation in the mouse reveals functional differences among mammalian SWI/SNF complexes. *Mol Cell*

6:1287-1295. Castori M, Covaciu C, Rinaldi R, Grammatico P, Paradisi M. 2008. A rare cause of syndromic hypotrichosis: Nicolaiides-Baraitser syndrome. *J Am Acad Dermatol* 59:S92-98.

Chiba H, Muramatsu M, Nomoto A, Kato H. 1994. Two human homologues of *Saccharomyces cerevisiae* SWI2/SNF2 and *Drosophila* brahma are transcriptional coactivators cooperating with the estrogen receptor and the retinoic acid receptor. *Nucleic Acids Res* 22:1815-1820.

Christ LA, Crowe CA, Micale MA, Conroy JM, Schwartz S. 1999. Chromosome breakage hotspots and delineation of the critical region for the 9p-deletion syndrome. *Am J Hum Genet* 65:1387-1395.

Coffin GS, Siris E. 1970. Mental retardation with absent fifth fingernail and terminal phalanx. *Am J Dis Child* 119:433-439.

De La Serna IL, Carlson Ka, Hill Da, Guidi CJ, Stephenson RO, Sif S, Kingston RE, Imbalzano aN. 2000. Mammalian SWI-SNF complexes contribute to activation of the hsp70 gene. *Mol Cell Biol* 20:2839-2851.

Dürr H, Flaus A, Owen-Hughes T, Hopfner KP. 2006. Snf2 family ATPases and DEXX box helicases: Differences and unifying concepts from high-resolution crystal structures. *Nucleic Acids Res* 34:4160-4167.

Elfring LK, Deuring R, McCallum CM, Peterson CL, Tamkun JW. 1994. Identification and characterization of *Drosophila* relatives of the yeast transcriptional activator SNF2/SWI2. *Mol Cell Biol* 14:2225-2234.

Fairman-Williams ME, Guenther UP, Jankowsky E. 2010. SF1 and SF2 helicases: Family matters. *Curr Opin Struct Biol* 20:313-324.

Flaus A, Martin DM, Barton GJ, Owen-Hughes T. 2006. Identification of multiple distinct Snf2 subfamilies with conserved structural motifs. *Nucleic Acids Res* 34:2887-2905.

Flowers S, Nagl NG, Beck GR, Moran E. 2009. Antagonistic roles for BRM and BRG1 SWI/SNF complexes in differentiation. *J Biol Chem* 284:10067-10075.

Gana S, Panizzon M, Fongaro D, Selicorni A, Memo L, Scandurra V, Vannucci C, Bigozzi M, Scordo MR. 2011. Nicolaiides-Baraitser syndrome: Two new cases with autism spectrum disorder. *Clin Dysmorphol* 20:38-41.

Gorbalenya AE, Koonin EV, Donchenko AP, Blinov VM. 1988. A novel superfamily of nucleoside triphosphate-binding motif containing proteins which are probably involved in duplex unwinding in DNA and RNA replication and recombination. *FEBS Lett* 235:16-24.

Hall MC, Matson SW. 1999. Helicase motifs: the engine that powers DNA unwinding. *Mol Microbiology* 34: 867-877.

Hennekam RC, Biesecker LG. 2012. Next-generation sequencing demands next-generation phenotyping. *Hum Mutat* 33: 884-886.

Van Houdt JKJ, Nowakowska BA, Sousa SB, van Schaik BDC, Seuntjens E, Avonce N, Sifrim A, Abdul-Rahman OA, van den Boogaard MJH, Bottani A, Castori M, Cormier-Daire V, Deardorff MA, Filges I, Fryer A, Fryns JP, Gana S, Garavelli L, Gillessen-Kaesback G, Hall BD, Horn D, Huylebroeck D, Klapceki J, Krajewska-Walasek M, Kuechler A,