

**Supplementary Materials Table S1.** Clinical characteristics of the seven novel patients with SHMS reported in this paper.

System	Subsystem	Trait	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5	Patient 6	Patient 7
		Male	+	+				+	
		Female			+	+	+		+
		Pathogenic variant	c.607C>T	c.607C > T					
Craniofacial	Ear	Low-set ears	+	+	+	-	+	-	+
Craniofacial	Ear	Posteriorly rotated ears	-	+	+	-	+	-	+
Craniofacial	Ear	Almond eyes	-	-	-	-	-	-	+
Craniofacial	Eyes	Arched eyebrows	-	-	+	-	-	-	+
Craniofacial	Eyes	Coloboma	+	-	+	+	+	-	-
Craniofacial	Eyes	Coloboma of choroid	+	-	+	+	+	-	-
Craniofacial	Eyes	Coloboma of optic nerve	-	NE	+	+	-	-	-
Craniofacial	Eyes	Retinal coloboma	+	-	+	+	+	-	-
Craniofacial	Eyes	Downslanting palpebral fissures	+	-	+	+	+	-	+
Craniofacial	Eyes	Ectropion	-	-	-	-	-	+	-
Craniofacial	Eyes	Epicanthus	+	+	-	-	+	-	+
Craniofacial	Eyes	Eversion of the lateral third of lower eyelids	-	-	+	-	-	+	-
Craniofacial	Eyes	Eye anomalies (other than colobomata)	+	+	-	-	-	-	-
Craniofacial	Eyes	Full eyebrows	+	+	+	-	+	-	-
Craniofacial	Eyes	Highly arched eyebrow	+	-	+	-	-	+	-
Craniofacial	Eyes	Lens subluxation	+	-	-	-	-	-	-
Craniofacial	Eyes	Peters' anomaly	-	+	-	-	-	-	-
Craniofacial	Eyes	Ocular Hypertelorism	+	-	+	-	+	-	+
Craniofacial	Eyes	Iris coloboma	+	-	+	-	-	-	-
Craniofacial	Eyes	Long eyelashes	+	-	+	-	+	-	-
Craniofacial	Eyes	Microcornea	?	+	+	-	-	-	-
Craniofacial	Eyes	Microphthalmia	+	NE	-	+	-	-	-
Craniofacial	Eyes	Myopia	NE	NE	+	-	-	+	-
Craniofacial	Eyes	Nystagmus	+	NE	-	-	-	-	-
Craniofacial	Eyes	Strabismus	NE	NE	+	-	-	-	-
Craniofacial	Eyes	Synophrys	+	-	+	-	-	+	-
Craniofacial	Eyes	Ptosis palpebralis	-	-	-	-	-	-	+
Craniofacial	Eyes	Telecanthus	+	-	-	-	-	-	+
Craniofacial	Eyes	Upplanting palpebral fissures	-	-	+	-	-	-	-
Craniofacial	face	Dysmorphic facial features	+	+	+	+	+	+	+
Craniofacial	face	Round face	+	-	-	+	-	-	-
Craniofacial	face	Triangular face	-	+	-	-	-	-	-
Craniofacial	Hair	Low anterior hairline	-	-	+	-	+	-	-
Craniofacial	Hair	Upswept anterior hairline	+	+	+	-	+	-	-
Craniofacial	Hair	Widow's peak	-	-	-	-	+	-	-
Craniofacial	Lip	Thin upper lip	-	-	+	+	+	-	+
Craniofacial	Mandible	Retrognathia	-	-	-	+	-	-	-
Craniofacial	Mandible	Micrognathia	+	-	-	+	-	-	-
Craniofacial	Mouth	Downturned corners of the mouth	-	-	+	-	-	-	+
Craniofacial	Mouth	Tented mouth	-	-	-	-	+	-	+
Craniofacial	Mouth	Wide mouth	+	-	+	-	+	-	-
Craniofacial	Nose	Anteverted nares	+	-	+	+	-	+	+
Craniofacial	Nose	Broad nasal bridge	+	-	+	-	+	-	+
Craniofacial	Nose	Bulbous nose	+	-	+	+	+	-	+
Craniofacial	Nose	Saddle nose	?	-	+	-	-	-	-
Craniofacial	Nose	Upturned nose	+	-	+	+	-	-	+
Craniofacial	Philtrum	Flat philtrum	+	-	+	-	+	+	+
Craniofacial	Philtrum	Long philtrum	-	-	+	-	+	-	-
Craniofacial	Philtrum	Short philtrum	+	+	-	-	-	-	-
Craniofacial	Skull	Abnormal skull shape	+	-	+	-	+	-	-
Craniofacial	Skull	Flat occiput	+	NE	+	-	-	-	+
Craniofacial	Skull	Macrocephaly	-	+	-	-	-	-	-

Craniofacial	Skull	Microcephaly	-	-	+	-	-	-	-	+
Craniofacial	Teeth	Diastema	NE	NE	+	-	+	+	+	+
Craniofacial	Teeth	Misplaced teeth	-	+	-	-	-	-	-	-
Genitalia		Amenorrhea	NE	NE	-	-	+	-		NA
Genitalia		Cryptorchidism	-	+	-	-	-	+		NA
Genitalia		Hypoplastic labia minora	NE	NE	+	-	-	-		-
Genitalia		Septate uterus	-	-	+	-	-	-		NA
GI		Constipation	NE	+	-	-	-	+		-
GI		Umbilical hernia-inguinal hernia	-	+	-	-	-	-		-
Growth		Failure to thrive	-	+	+	-	-	-		-
Growth		Poor feeding	-	-	-	-	-	-		-
Growth		Short stature	-	+	+	-	+	-		-
Limbs		Brachydactyly	+	-	-	-	+	-		-
Limbs		Camptodactyly	-	-	+	-	-	-		-
Limbs		Clinodactyly	+	-	-	-	+	-		-
Limbs		Hypermobility of finger joints	+	NE	NE	-	-	-		-
Limbs		Large feet	NE	-	+	-	-	-		-
Limbs		Large hands	-	-	+	-	-	-		-
Limbs		Overlapping toes	-	-	-	-	+	-		-
Limbs		<i>Pes planus</i>	NE	+	-	-	-	-		-
Limbs		Single transverse palmar crease	+	-	-	-	+	+		-
Limbs		Slender finger	+	+	-	-	-	+		+
Limbs		Fibular subluxation	-	-	+	-	-	-		-
Neck		Short neck	+	-	-	+	-	-		-
Neuro		Structural brain anomalies	NE	-	-	-	+	-		-
Neuro		Clumsiness	NE	+	+	-	+	-		-
Neuro		Cognitive impairment	+	+	+	+	+	+		-
Neuro		Dysarthria	NE	NE	-	-	-	+		-
Neuro		Dystonic movements	+	-	-	-	-	-		-
Neuro		Epileptic encephalopathy	-	-	+	-	-	-		-
Neuro		Falls	NE	NE	+	-	-	-		-
Neuro		Global development delay	+	+	+	+	+	+		-
Neuro		Hypotonia	+	-	+	-	+	+		-
Neuro		Intellectual disability	+	+	+	+	+	+		+
Neuro		Involuntary movements	+	-	+	-	-	-		-
Neuro		Motor delay	+	+	+	+	+	+		+
Neuro		Seizures	+		+	-	-	+		-
Neuro		Speech delay	NE	+	+	+	+	+		+
Psychiatric		Abnormal behavior	-	-	-	+	-	-		-
Psychiatric		Attention deficit hyperactivity disorder	NE	-	-	-	-	-		-
Psychiatric		Autism	NE	+	NE	-	-	-		-
Psychiatric		Laughing episodes	NE	-	+	-	-	-		+
Psychiatric		Repetitive behavior	NE	NE	-	+	-	-		-
Psychiatric		Self-injurious behavior	NE	NE	-	+	-	-		-
Psychiatric		Temper tantrums-aggression	NE	NE	-	+	-	-		-
Spine and thorax		Scoliosis	NE	-	+	-	-	-		-

(+): present; (-): not present; NE: not evaluated/not reported.

Supplementary Table S2. The ENOD Consortium.

Enrique Herreras	enrique@ciberer.es	CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, 28029 Madrid, Spain
Joaquín Dopazo	joaquin.dopazo@juntadeandalucia.es	CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, 28029 Madrid, Spain
Javier Pérez-Florido	javier.perez.florido.sspa@juntadeandalucia.es	CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, 28029 Madrid, Spain
Rosario Carmona	rosariom.carmona@juntadeandalucia.es	CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, 28029 Madrid, Spain

Virginia Aquino	virginia.aquino@juntadeandalucia.es	CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, 28029 Madrid, Spain	CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, 28029 Madrid, Spain	CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, 28029 Madrid, Spain
Francisco Ortúño	<a href="mailto:franciscom.ortuno@juntadeandalucia.es">franciscom.ortuno@juntadeandalucia.es</a>	CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, 28029 Madrid, Spain	CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, 28029 Madrid, Spain	CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, 28029 Madrid, Spain
Daniel Lopez-Lopez	<a href="mailto:daniel.lopez.lopez@juntadeandalucia.es">daniel.lopez.lopez@juntadeandalucia.es</a>	CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, 28029 Madrid, Spain	CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, 28029 Madrid, Spain	CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, 28029 Madrid, Spain
Gerrit Bostelmann	<a href="mailto:gerrit.bostelmann@juntadeandalucia.es">gerrit.bostelmann@juntadeandalucia.es</a>	CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, 28029 Madrid, Spain	CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, 28029 Madrid, Spain	CIBERER, Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, ISCIII, 28029 Madrid, Spain

**Supplementary Table S3.** The SIDE (Spanish Intellectual Disability Exome) Consortium.

Hospital/Institution	Name and Surname	E-mail
Hospital Universitario de Badajoz	Enrique Galán Gómez	<a href="mailto:enrique.galangomez@gmail.com">enrique.galangomez@gmail.com</a>
Hospital Universitario de Badajoz	María Pilar Méndez Pérez	<a href="mailto:mariapilar.mendez@salud-juntaex.es">mariapilar.mendez@salud-juntaex.es</a>
Hospital Universitario Fundacion Jimenez Diaz	Berta Almoguera	<a href="mailto:BAlmoguera@quironsalud.es">BAlmoguera@quironsalud.es</a>
Hospital Universitario Fundacion Jimenez Diaz	Carmen Ayuso	<a href="mailto:cayuso@fjd.es">cayuso@fjd.es</a>
Hospital Universitario Fundacion Jimenez Diaz	Isabel Lorda-Sanchez	<a href="mailto:ilorda@fjd.es">ilorda@fjd.es</a>
Hospital Universitario Fundacion Jimenez Diaz	Fiona Blanco-Kelly	<a href="mailto:FBlancoK@quironsalud.es">FBlancoK@quironsalud.es</a>
Hospital Universitario Fundacion Jimenez Diaz	Saoud Swafiri	<a href="mailto:stahsin@quironsalud.es">stahsin@quironsalud.es</a>
Hospital Universitario Fundacion Jimenez Diaz	Marta Corton	<a href="mailto:mcorton@quironsalud.es">mcorton@quironsalud.es</a>
Hospital Universitario Fundacion Jimenez Diaz	Mª Jose Trujillo-Tiebas	<a href="mailto:MJTrujillo@fjd.es">MJTrujillo@fjd.es</a>
Hospital Universitario Fundacion Jimenez Diaz	Elvira Rodriguez-Pinilla	
Hospital Universitario Fundacion Jimenez Diaz	Berta Almoguera	<a href="mailto:BAlmoguera@quironsalud.es">BAlmoguera@quironsalud.es</a>
Hospital Universitario Fundacion Jimenez Diaz	Carmen Ayuso	<a href="mailto:cayuso@fjd.es">cayuso@fjd.es</a>
Hospital Universitario Fundacion Jimenez Diaz	Isabel Lorda-Sanchez	<a href="mailto:ilorda@fjd.es">ilorda@fjd.es</a>
Hospital Universitario Fundacion Jimenez Diaz	Fiona Blanco-Kelly	<a href="mailto:FBlancoK@quironsalud.es">FBlancoK@quironsalud.es</a>
Hospital Universitario Fundacion Jimenez Diaz	Saoud Swafiri	<a href="mailto:stahsin@quironsalud.es">stahsin@quironsalud.es</a>
Hospital Universitario Fundacion Jimenez Diaz	Marta Corton	<a href="mailto:mcorton@quironsalud.es">mcorton@quironsalud.es</a>
Hospital Universitario Fundacion Jimenez Diaz	Mª Jose Trujillo-Tiebas	<a href="mailto:MJTrujillo@fjd.es">MJTrujillo@fjd.es</a>
Hospital Universitario Fundacion Jimenez Diaz	Fermina Lopez Grondona	<a href="mailto:fermina.lopez@quironsalud.es">fermina.lopez@quironsalud.es</a>
Hospital Universitario Fundacion Jimenez Diaz	Elvira Rodriguez-Pinilla	
Hospital San Pedro de Alcántara	Ignacio Arroyo Carrera	<a href="mailto:ignacio.arroyo@salud-juntaex.es">ignacio.arroyo@salud-juntaex.es</a>
Hospital de Mérida	MIGUEL FERNÁNDEZ-BURRIEL TERCERO	<a href="mailto:MIGUEL.FERNANDEZB@SALUD-JUNTAEX.ES">MIGUEL.FERNANDEZB@SALUD-JUNTAEX.ES</a>
Hospital de Mérida	FRANCISCO ESPEJO LÓPEZ	<a href="mailto:FRANCISCO.ESPEJO@SALUD-JUNTAEX.ES">FRANCISCO.ESPEJO@SALUD-JUNTAEX.ES</a>
Hospital Universitario Ramón y Cajal	Miguel Angel Moreno Pelayo	<a href="mailto:mmorenop@salud.madrid.org">mmorenop@salud.madrid.org</a>
Hospital Universitario Ramón y Cajal	Matías Morín Rodríguez	<a href="mailto:matias.morin@salud.madrid.org">matias.morin@salud.madrid.org</a>
Hospital Universitario Ramón y Cajal	Dolores Rey Zamora	<a href="mailto:dolores.rey@salud.madrid.org">dolores.rey@salud.madrid.org</a>
Hospital Universitario Ramón y Cajal	María Lachgar Ruiz	<a href="mailto:maria.lachgar@salud.madrid.org">maria.lachgar@salud.madrid.org</a>
Hospital Universitario 12 de Octubre	Moreno García, Marta	<a href="mailto:m.moreno@salud.madrid.org">m.moreno@salud.madrid.org</a>
Hospital Universitario 12 de Octubre	Quesada Espinosa, Juan Francisco	<a href="mailto:juanf.quesada@salud.madrid.org">juanf.quesada@salud.madrid.org</a>
Hospital Universitario 12 de Octubre	Ana Rosa Arteche	<a href="mailto:anarosa.arteche@salud.madrid.org">anarosa.arteche@salud.madrid.org</a>
Hospital Universitario 12 de Octubre	Maria Isabel Álvarez Mora	<a href="mailto:MIALVAREZ@clinic.cat">MIALVAREZ@clinic.cat</a>
Hospital Universitario 12 de Octubre	José Miguel Lezana Rosales	<a href="mailto:josemiguel.lezana@salud.madrid.org">josemiguel.lezana@salud.madrid.org</a>
Hospital Universitario 12 de Octubre	Carmen Palma Milla	<a href="mailto:carmen.palma@salud.madrid.org">carmen.palma@salud.madrid.org</a>
Hospital Universitario 12 de Octubre	M Teresa Sánchez Calvín	<a href="mailto:mscalvin@salud.madrid.org">mscalvin@salud.madrid.org</a>
Hospital Universitario 12 de Octubre	Irene Gómez Manjón	<a href="mailto:igomez@salud.madrid.org">igomez@salud.madrid.org</a>
Hospital Universitario 12 de Octubre	Jaime Sánchez del Pozo	<a href="mailto:jaime.sanchez@salud.madrid.org">jaime.sanchez@salud.madrid.org</a>
Hospital Universitario 12 de Octubre	Jaime Cruz Rojo	<a href="mailto:jaime.cruz@salud.madrid.org">jaime.cruz@salud.madrid.org</a>
Hospital Universitario Príncipe de Asturias	Blanca García García	<a href="mailto:bgarciagarcia@salud.madrid.org">bgarciagarcia@salud.madrid.org</a>
Hospital Universitario Príncipe de Asturias	Luis Antonio Varela Sanz	<a href="mailto:luisantonio.varela@salud.madrid.org">luisantonio.varela@salud.madrid.org</a>
Hospital Universitario de Móstoles	Mª Teresa Darnaude Ortiz	<a href="mailto:mariateresa.darnaude@salud.madrid.org">mariateresa.darnaude@salud.madrid.org</a>

Hospital Universitario de Móstoles	Aranzazu Díaz de Bustamante	adiazb@salud.madrid.org
Hospital Universitario de Móstoles	Rebeca Villares Alonso	rebeca.villares@salud.madrid.org
Hospital Universitario de Móstoles	Julian Torres Mohedas	julian.torres@salud.madrid.org
Hospital Clínico San Carlos	María Carmen Cotarelo Pérez	mariacarmen.cotarelo@salud.madrid.org
Hospital Clínico San Carlos	María del Mar Fenollar Cortés	mariadelmar.fenollar@salud.madrid.org
Hospital Clínico San Carlos	Clara Herrero Forte	clara.herrero@salud.madrid.org
Hospital Clínico San Carlos	Raluca Oancea Ionescu	raluca.oancea@salud.madrid.org
Hospital Universitario de Getafe	Belen Gil-Fournier	belen.gilfournier@salud.madrid.org
Hospital Universitario de Getafe	Soraya Ramiro León	soraya.ramiroleon@salud.madrid.org
Hospital Universitario de Getafe	Beatriz Martínez Menéndez	bmmenendez@salud.madrid.org
Hospital Universitario de Getafe	Francisco Javier Martínez Sarries	fmsarries@salud.madrid.org
Hospital Universitario La Paz	Maria Palomares-Bralo	mpalomares.ingemm@gmail.com
Hospital Universitario La Paz	Marta Pacio-Míguez	martapaciomiguez@gmail.com
Hospital Universitario La Paz	Sixto García-Miñáur	sixto.garciamin@gmail.com
Hospital Universitario La Paz	Fernando Santos-Simarro	fernando.santos@salud.madrid.org
Hospital Universitario La Paz	Angela del Pozo	ingemm.adelpozo@gmail.com
Hospital Universitario La Paz	Mario Solís	ingemm.msolis@gmail.com
Hospital Universitario La Paz	Julián Nevado Blanco	jnevadobl@gmail.com
Hospital Universitario La Paz	Pablo Lapunzina	plapunzina@gmail.com
Hospital Universitario La Paz	Jair Tenorio	jaira.tenorio@salud.madrid.org
Hospital Universitario Gregorio Marañón	Verónica Seidel	veronicaadriana.seidel@salud.madrid.org
Hospital Universitario Gregorio Marañón	María Orera	maria.orera@salud.madrid.org
Hospital Universitario Infanta Sofía	Cristina González	cgonzalez@brsalud.es
Hospital Universitario La Princesa	Eva Arranz Muñoz	eva.arranz@salud.madrid.org
Hospital Universitario La Princesa	Maria Ángeles Sanz de Benito	msanzbenito@salud.madrid.org