

Revisión

Fenotipos conductuales: revisión de algunos síndromes no habituales

R. CANCHO-CANDELA¹, P.A. CONDE GUZÓN², C. ESCRIBANO GARCÍA¹, F. CENTENO MALFAZ¹

¹Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Río Hortega. Valladolid. ²Área de Personalidad, Evaluación y Tratamiento Psicológicos. Universidad de León. León.

RESUMEN

Introducción. Se denomina fenotipo conductual (FC) a la conducta y perfil cognitivo asociados de modo específico a un síndrome, habitualmente de origen genético.

Desarrollo. Numerosos síndromes clásicos muestran FC asociados bien conocidos en la bibliografía, pero existen síndromes menos conocidos que presentan FC característicos. Los FC muestran habitualmente la presencia de discapacidad intelectual y/o trastorno de espectro autista, con adición de neuroconducta y déficits neuropsicológicos específicos. Existe un número creciente de diagnósticos de síndromes genéticos con patología de neurodesarrollo debido a la difusión de técnicas de estudio como los CGH-arrays y la secuenciación masiva. El estudio de genes críticos y mutaciones específicas para establecer el correlato genotipo-fenotipo conductual en cada síndrome puede ser complicado. Se revisan diversos síndromes con FC característicos poco citados en la bibliografía, con correlatos genotipo-fenotipo interesantes y paradigmáticos.

Conclusiones. El FC ha perdido parte del valor diagnóstico que tenía en la época previa a la difusión de las técnicas de diagnóstico genético, pero mantiene un importante valor dentro del pronóstico y manejo individualizado.

Palabras clave: CGH-array; Fenotipo conductual; Discapacidad intelectual; Trastorno de espectro autista.

ABSTRACT

Introduction. The behavior and cognitive profile specifically associated with a syndrome, usually of genetic origin, is called behavioral phenotype (BP).

Development. Many classic syndromes show well-known associated BP in the bibliography, but there are less known syndromes that have characteristic BP. These BP usually show the presence of intellectual disability and/or autism spectrum disorder, with addition of neurobehavior and specific neuropsychological deficits. There is an increasing number of diagnoses of genetic syndromes with neurodevelopmental pathology due to the diffusion of study techniques such as arrays CGH and massive sequencing. The study of critical genes and specific mutations to establish the behavioral phenotype-genotype correlate in each syndrome can be complicated. We review various characteristic BP syndromes that are poorly cited in the bibliography, with interesting and paradigmatic genotype-phenotype correlates.

Conclusions. BP has lost part of the diagnostic value that it had in the days prior to diffusion of genetic diagnostic techniques, but it maintains an important value within prognosis and individualized management

Key words: Array CGH; Autism spectrum disorder; Behavioral phenotype; Intellectual disability.

Correspondencia: Ramón Cancho-Candela. Hospital Universitario Río Hortega. Calle Dulzaina, 2. 47012 Valladolid
Correo electrónico: rcanhoc@saludcastillayleon.es

© 2019 Sociedad de Pediatría de Asturias, Cantabria, Castilla y León
Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Reconocimiento-No Comercial de Creative Commons (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.5/es/>), la cual permite su uso, distribución y reproducción por cualquier medio para fines no comerciales, siempre que se cite el trabajo original.

INTRODUCCIÓN

El concepto de “fenotipo conductual” (FC) se refiere, en un sentido amplio y general, a la conducta y comportamiento asociados de modo específico a un síndrome de base biológica, habitualmente de origen genético⁽¹⁻⁷⁾.

A lo largo de los siglos XIX y XX, la descripción de los múltiples síndromes de base genética ha encerrado, a veces de modo no consciente, una descripción de rasgos y problemática conductual que diferenciaba de forma específica a un síndrome de otro de una manera tan acusada o concreta como podía hacerlo el fenotipo físico. De este modo, son clásicas ya las descripciones de la conducta y del perfil neuropsicológico de entidades como el síndrome de Down, el síndrome X frágil, el síndrome de Williams, o el síndrome de Prader-Willi

En la última década, algunos de los avances en genética se han trasladado de forma directa a la práctica clínica, facilitando el diagnóstico de múltiples pacientes. En particular, la difusión de los CGH-*arrays* ha ampliado de forma notable la casuística de pacientes con dismorfias y retraso en desarrollo en los que se ha confirmado una delección o una duplicación como base de su enfermedad, y en los que ha podido conectarse de modo directo su problemática en neurodesarrollo con una cromosomopatía específica. Con posterioridad, la aplicación de estudios de secuenciación exómica, completos o en forma de paneles dirigidos según orientación clínica, han terminado de ampliar los diagnósticos de síndromes ligados a genes específicos en los que la sospecha clínica hubiese sido de elevada dificultad.

En el presente artículo queremos revisar el concepto de fenotipo conductual y las controversias en relación con el término, así como exponer algunos síndromes escasamente citados en la literatura en relación a su FC.

CONCEPTO DE FENOTIPO CONDUCTUAL

No existe consenso pleno en cuanto a la definición de FC; Flint sugiere que se trata del “comportamiento, incluyendo en éste a los procesos cognitivos y de interacción social, que se asocia de forma específica a un síndrome de origen genético o cromosómico”⁽²⁾.

Este concepto es controvertido. Un primer punto problemático radica en el origen del síndrome. Aunque la mayor parte de autores usa el término FC ligado a síndromes genéticos, existen entidades de causa ambiental y adquiridas que pueden producir trastornos de neurodesarrollo con cierta especificidad. Ejemplos de ello podrían ser fetopatías como

el síndrome alcohólico fetal o el síndrome fetal por valproico. Las dudas que surgen de la atribución de un FC a patologías ambientales y adquiridas surgen de la escasa especificidad de algunos de los problemas asociados. Por ejemplo: es claro que la hiperfagia del síndrome de Prader-Willi constituye un rasgo conductual muy específico frente al diagnóstico de trastorno por déficit de atención-hiperactividad o discapacidad intelectual de cualquiera de las fetopatías indicadas, que en general carecen de problemas conductuales verdaderamente específicos.

Es probable que sea más adecuado reservar el concepto de FC para cuadros ligados a patologías genéticas específicas⁽⁵⁾. Cuando se profundiza en estos síndromes, la mayoría o casi totalidad de los FC verdaderamente específicos se asocian a alteraciones cromosómicas concretas y/o a mutaciones específicas de un único gen. De hecho, en numerosos síndromes cromosómicos que afectan a múltiples genes, existen rasgos específicos del FC que pueden ser atribuidos a genes específicos. Ejemplo indicativo puede ser el del gen *MAGEL2* en el síndrome de Prader-Willi y en el síndrome de Schaaf-Yang; ambos síndromes comparten la existencia de alteraciones en dicho gen (falta de expresión de alelo paterno, mutaciones patogénicas de origen paterno, etc.), que conllevan en ambos casos hipotonía, problemas de succión y obesidad⁽⁸⁾, por lo que se cree que es un gen crítico en la producción de estos síntomas.

Los estudios de correlación genotipo-fenotipo son los que otorgan especificidad al fenotipo sindrómico. Según se ha profundizado en los estudios de correlación se ha podido determinar que en muchas alteraciones existen situaciones de elevada complejidad en función del gen o genes tratados. Por ejemplo, el modelo de síndrome de genes contiguos es adecuado para explicar el espectro sintomático en algunos síndromes, incluido el fenotipo conductual y de desarrollo; pero en algunos síndromes este modelo no explica diversas variantes fenotípicas. Un ejemplo es del síndrome de Rubinstein-Taybi, que se abordará como uno de los síndromes elegidos para expresar la dificultad de atribución de correlato genotipo-fenotipo conductual.

En la descripción de un FC pueden coexistir numerosas alteraciones de desarrollo y conductuales, de difícil catalogación dentro de clasificaciones de trastornos de neurodesarrollo. Debe tenerse en cuenta que podrían estimarse dentro del FC un conjunto de conductas que no se consideren como un trastorno, es decir, que sean rasgos comportamentales que no produzcan problemas. Es probable que en un primer término, el FC ligado a una entidad deba delimitar qué trastornos de neurodesarrollo son más prevalentes dentro del cuadro, y con qué grado de severidad, así como los

déficits neuropsicológicos específicos; en esta evaluación se enmarcaría el concepto de “fenotipo cognitivo”, entendiendo por tal el perfil diferenciado de déficits neuropsicológicos que pueden existir en un síndrome específico⁽³⁾. Un segundo plano debe delimitar rasgos de conducta prevalentes, y en un tercero, identificar algunas características comportamentales más específicas y propias. En el caso del síndrome de Smith-Magenis, por ejemplo, podría ser en primer lugar definitorio la existencia de discapacidad intelectual, leve o moderada, de forma habitual; en un segundo término, la tendencia a rasgos autistas, junto a impulsividad, conductas disruptivas y maladaptativas; en un tercer plano, las conductas autoleivas, incluyendo poliembolocoilomanía (introducción de objetos en orificios corporales).

El curso de los FC puede no ser estático; de hecho, en algunos de ellos existe una cronopatología específica (siguiendo el ejemplo de la poliembolocoilomanía del Smith-Magenis, apareciendo a partir de los 4-5 años). Es probable que en muchos FC existan variaciones debidas a influencias ambientales y relacionadas con terapias.

Debe señalarse que los rasgos más particulares del FC han ayudado durante décadas al diagnóstico etiológico de algunos síndromes. Ejemplos claros son el lenguaje expresivo del síndrome de Williams o la aparición de estereotipias manuales del síndrome de Rett. Estos rasgos mantienen relevancia diagnóstica, aunque ciertamente pueden haber perdido peso diagnóstico ante el avance de técnicas genéticas no específicas como los CGH-arrays y las técnicas de secuenciación exómica. Sin embargo, en nuestra opinión, el conocimiento de estos fenotipos mantiene importancia clínica, ya que constituyen un apartado relevante dentro de la guía anticipatoria y del pronóstico individualizado de cada síndrome para cada paciente.

Se revisan a continuación algunos síndromes poco citados o reconocidos en la literatura como poseedores de FC más o menos específico, y con características de interés en su correlación genotipo-fenotipo conductual.

Síndrome de Phelan-McDermid

El gen *SHANK3* se encuentra situado en la región distal del brazo largo del cromosoma 22 (22q13.3). Este gen ilustra de forma clara las dificultades para atribuir rasgos específicos a genes críticos en la delineación de síndromes y FC. El síndrome de Phelan-McDermid (SPM) (OMIM # 606232) se ha descrito asociado a deleciones de la región cromosómica indicada. Este síndrome muestra un amplio repertorio de síntomas y trastornos, entre los que se encuentran retraso en el desarrollo, ausencia de lenguaje, hipotonía neonatal y en infancia temprana, así como rasgos dismórficos. La aparición

de casos con SPM en los que existían mutaciones en *SHANK3* sin variación en número de copia de la región cromosómica otorgó inicialmente un papel crítico a la haploinsuficiencia de este gen en la configuración del fenotipo físico y conductual. Sin embargo, se comprobó que existen casos con fenotipo SPM de deleción intersticial 22q13 sin afectación de *SHANK3*⁽⁹⁾. Este hallazgo otorgaría un papel relevante a otros genes contiguos, dentro de los 108 genes del segmento 22q13.2 a 22q13.33, que es el implicado en SPM. Existen diversos estudios acerca del correlato genotipo-fenotipo pero los resultados son controvertidos⁽⁹⁻¹¹⁾. Hay datos que avalan que los casos con deleciones mayores muestran mayor tendencia a retraso global de desarrollo, mientras que las deleciones menores tienden al trastorno de espectro autista (TEA)⁽¹⁰⁾. Es probable que genes cercanos a *SHANK3*, como *SULT4A1*, tengan un papel relevante; se ha postulado asimismo un efecto sumatorio y combinado de la pérdida de varios genes de la región implicada⁽¹¹⁾.

En cualquier caso, dentro del FC se ha descrito un espectro que va desde el retraso global en el desarrollo con marcados rasgos autistas (ausencia de intención comunicativa, repetitividad) a discapacidad intelectual (DI) y/o esquizofrenia. El diagnóstico expreso de TEA acontece en torno a 3 de cada 4 pacientes con SPM⁽¹²⁾. Se describen además como rasgos comportamentales característicos los de hiperactividad e impulsividad, estereotipias diversas, elevada tolerancia al dolor, bruxismo y trastornos del sueño^(13,14).

Deleción 1p36

La deleción de la región 1p36 (OMIM # 607872) es la deleción subtelomérica más frecuente^(16,17). El síndrome clínico muestra un fenotipo físico reconocible, con rasgos dismórficos faciales (microcefalia, hipoplasia mediofacial, filtrum ancho, raíz nasal ancha), con hipotonía en infancia temprana, y en torno a un 50 % de pacientes con epilepsia, y/o cardiopatía, entre otras alteraciones. Todos los pacientes muestran retraso en el desarrollo, que evolutivamente progresa a discapacidad intelectual, variable en su grado^(16,17). Existen algunas peculiaridades en el FC; hay signos habituales restrictivos y de repetitividad, pero sin embargo suelen ser pacientes sociables y con adecuada intención comunicativa, a pesar de la ausencia de lenguaje expresivo en más de la mitad de los pacientes. Esta combinación hace que a menudo se destaque la existencia de rasgos autistas sin un diagnóstico expreso de TEA. Existe una clara mejora evolutiva cognitiva y comunicativa en la mayoría de pacientes⁽¹⁸⁾. Es notoria cierta hiperfagia evolutiva que recuerda a la del Prader-Willi, así como una especial fascinación y gusto por el agua y actividades relacionadas con ella, así como por la música.

Existen dudas en relación a la correlación genotipo-fenotipo. Inicialmente, los pacientes con afectación más severa parecían tener deleciones mayores, pero se confirmó con posterioridad que no siempre ocurría así. Dentro de la deleción, parece que la afectación de los genes *KCNAB2* y *CHD5* producen fenotipos con problemática del desarrollo severa⁽¹⁸⁾.

Deleción/duplicación 17p11.2

La región 17p11.2 contiene el gen *RAI1*. Las variaciones en el número de copia de este gen producen síndromes característicos y diferenciados entre deleción (haploinsuficiencia) y duplicación (hiperexpresión), pero con algunos puntos comunes.

El síndrome de Potocki-Lupski (SPL) (OMIM # 610883) se produce debido a duplicaciones en 17p11.2 que incluyen al gen *RAI1*. Los pacientes muestran hipotonía en la infancia temprana, junto a rasgos dismórficos no especialmente llamativos. El SPL produce un cuadro de retraso en el desarrollo, con algunas características fenotípicas conductuales particulares. Los pacientes afectados muestran DI, habitualmente en rango leve-moderado^(19,20), pero con una afectación de lenguaje expresivo que excede del nivel intelectual global⁽²⁰⁾. Este rasgo se traduce en una impresión de marcada intención comunicativa no verbal (mímica facial, gestuación). En caso de existencia de lenguaje oral, es frecuente que haya peculiares alteraciones en la entonación y articulación. Por otro lado, gran parte de pacientes muestran comportamientos autísticos. Es característico que los pacientes con SPL muestren marcada repetitividad, con rasgos compulsivos y, sin embargo, la problemática social sea menor en comparación con pacientes con TEA de otras etiologías. Se trata además de pacientes con elevado grado de ansiedad e hiperactividad.

El síndrome de Smith-Magenis (SSM) (OMIM # 182290) se produce, como hemos indicado, por deleción que incluye al *RAI1*. El SSM muestra rasgos dismórficos claramente diferentes del SPL. Desde el punto de vista cognitivo y conductual, el SPL y el SSM exhiben algunos puntos comunes con otros marcadamente diferentes. El grado de DI de SSM suele ser mayor en SSM, en rango de DI moderada^(21,22), con rasgos autistas frecuentes⁽²²⁾. De forma diferenciada a SPL, existen problemas de sueño severos⁽²³⁾, así como un comportamiento auto y heteroagresivo, con estereotipias frecuentemente lesivas^(21,24). La estereotipia más conocida y específica del SSM es la introducción de objetos en orificios corporales (poliembolocoilomanía) en particular en conductos auditivos, como ya se indicó previamente⁽²⁴⁾.

De forma común a ambos síndromes, existe un repertorio de rasgos autistas marcados en el ámbito de la repetitividad, con tendencias restrictivas⁽²⁵⁾. Los problemas sociales

y comunicativos son secundarios o limitados en ambos síndromes. Este perfil es el que dificulta el diagnóstico expreso y completo de TEA, o el que lleva a la orientación diagnóstica de rasgos TEA a pesar del cumplimiento limitado de criterios.

Síndrome de Sotos

El síndrome de Sotos (SS) (OMIM # 117550) es un síndrome de hipercrecimiento/macrocefalia con rasgos faciales distintivos. La base genética del SS radica en variantes patogénicas en el gen *NSD1* o bien en deleciones que afecten al gen.

Al igual que otros síndromes previamente indicados, es frecuente que se describa el cuadro de neurodesarrollo asociado a SS como TEA^(26,27). Sin embargo, existen observaciones múltiples que permiten delinear un fenotipo conductual algo más complejo. En primer lugar, existe un rango amplio en el grado de déficit cognitivo⁽²⁸⁻³⁰⁾. Uno de cada cinco pacientes afectados no muestra DI, pero aproximadamente el 40% de los individuos adultos muestran DI moderada o severa. El patrón de afectación cognitivo es peculiar en cuanto a que muestra déficits específicos: las capacidades no verbales y el razonamiento perceptivo parecen estar especialmente afectas, siendo sin embargo puntos fuertes de los pacientes con SS las capacidades verbales, así como la memoria visoespacial⁽³¹⁾. Desde el punto de vista comportamental, se han descrito diversos rasgos problemáticos. Un pequeño porcentaje de pacientes reciben diagnóstico expreso de TEA. Se han descrito problemas sociales importantes, a pesar de la frecuente preservación de lenguaje oral, así como fobias específicas y tendencias agresivas⁽³²⁾.

Síndrome de Rubinstein-Taybi

El síndrome de Rubinstein-Taybi (SRT) (OMIM #180849, #613684) se caracteriza por un amplio espectro malformativo, que incluye rasgos faciales característicos con algunas alteraciones particulares, como las digitales (primer dedo en sello) y oculares. El SRT se produce por alteraciones en dos genes: *CREBBP* y *EP300*. Existe una mayoría de casos ligado al primero de los genes. El mecanismo por el cual se produce un síndrome clínicamente superponible en la mayor parte de rasgos en base a dos genes diferentes no es bien conocido, pero se relaciona con fenómenos epigenéticos de remodelación de la cromatina y de activación de la transcripción de DNA a mRNAs. Se ha propuesto la separación del SRT en SRT 1 en los ligados a mutaciones patogénicas en *CREBBP*, y SRT 2 para los ligados a *EP300*, ya que existen sutiles diferencias fenotípicas entre ambos que incluyen a la patología del neurodesarrollo⁽³³⁾. Para mayor complejidad, se han descrito

mutaciones específicas en *CREBBP* y en *EP300* que producen un síndrome similar al ocasionado por la duplicación 16p13, que es la zona donde se encuentra *CREBBP*, por lo que se postula que dichas mutaciones causarían exceso de expresión génica⁽³⁴⁾. En este cuadro no existe un SRT reconocible en cuanto a dismorfas específicas, existiendo un cuadro de retraso en el desarrollo global con rasgos autistas

En relación a SRT 1 y 2, como se ha indicado, existen algunas diferencias fenotípicas en conducta y desarrollo. Mientras SRT1 muestra siempre retraso en el desarrollo con progresión a DI, con especial afectación de capacidades verbales y visoespaciales⁽³⁵⁾, en SRT2 la DI es leve o inexistente^(36,37). Sin embargo, se ha descrito que los pacientes con el segundo síndrome son especialmente dados a conductas ansiosas e hiperactivas.

Son rasgos conductuales frecuentes en SRT los de carácter restrictivo y repetitivo, diversas estereotipias, inflexibilidad marcada y conductas obsesivo-compulsivas^(38,39). Sin embargo, se describe conducta amistosa, con marcada sociabilidad. Como en otros síndromes, esto ocasiona una cierta ambivalencia en el diagnóstico de TEA, ya que existen rasgos característicos junto con otros no típicos. Pueden ser también relevantes rasgos como la hiperfagia y la compulsión por la comida.

BIBLIOGRAFÍA

- O'Brien G. Behavioural Phenotypes in Clinical Practice. London: MacKeith Press; 2002
- Flint J, Yule W. Behavioural phenotypes. En: Rutter M, Taylor E, Hersov L, eds. Child and adolescent psychiatry. 3rd ed. Oxford: Blackwell Scientific; 1994.
- Waite J, Heald M, Wilde L, Woodcock K, Welham A, Adams A et al. The importance of understanding the behavioural phenotypes of genetic syndromes associated with intellectual disability. Paediatr Child Health. 2014; 24: 468-72
- Skuse DH. Behavioural phenotypes: what do they teach us?. Arch Dis Child 2000; 82: 222-5
- Woodcock KA, Waite J. Back to basics in behavioural phenotypes: insights from developing a detailed understanding of behaviour. J Intellect Disabil Res. 2019; 63: 1071-4.
- O'Brien G. Behavioural phenotypes: causes and clinical implications. Adv Psych Treat. 2006; 12: 338-48
- Artigas-Pallarés J. Fenotipos conductuales. Rev Neurol. 2002; 34: S38-48.
- Negishi Y, Ieda D, Hori I, Nozaki Y, Yamagata T, Komaki H, et al. Schaaf-Yang syndrome shows a Prader-Willi syndrome-like phenotype during infancy. Orphanet J Rare Dis. 2019; 14: 277.
- Wilson HL, Crolla JA, Walker D, Artifoni L, Dallapiccola B, Takano T, et al. Interstitial 22q13 deletions: genes other than SHANK3 have major effects on cognitive and language development. Eur J Hum Genet. 2008; 16: 1301-10.
- Sarasua SM, Boccutto L, Sharp JL, Dwivedi A, Chen CF, Rollins JD, et al. Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. Hum Genet. 2014; 133: 847-59.
- Mitz AR, Philyaw TJ, Boccutto L, Shcheglovitov A, Sarasua SM, Kaufmann WE, et al. Identification of 22q13 genes most likely to contribute to Phelan-McDermid syndrome. Eur J Hum Genet. 2018; 26: 293-302.
- Soorya L, Kolevzon A, Zweifach J, Lim T, Dobry Y, Schwartz L, et al. Prospective investigation of autism and genotype-phenotype correlations in 22q13 deletion syndrome and SHANK3 deficiency. Mol Autism. 2013; 4: 18.
- Philippe A, Boddaert N, Vaivre-Douret L, Robel L, Danon-Boileau L, Malan V, et al. Neurobehavioral profile and brain imaging study of the 22q13.3 deletion syndrome in childhood. Pediatrics. 2008; 122: e376-82.
- Oberman LM, Boccutto L, Cascio L, Sarasua S, Kaufmann WE. Autism spectrum disorder in Phelan-McDermid syndrome: initial characterization and genotype-phenotype correlations. Orphanet J Rare Dis. 2015; 10: 105.
- Shimada S, Shimojima K, Okamoto N, Sangu N, Hirasawa K, Matsuo M, et al. Microarray analysis of 50 patients reveals the critical chromosomal regions responsible for 1p36 deletion syndrome-related complications. Brain Dev. 2015; 37: 515-26.
- Shapira SK, McCaskill C, Northrup H, Spikes AS, Elder FFB, Sutton VR, et al. Chromosome 1p36 deletions: the clinical phenotype and molecular characterization of a common newly delineated syndrome. Am J Hum Genet. 1997; 61: 642-50.
- Jordan VK, Zaveri HP, Scott DA. 1p36 deletion syndrome: An update. Appl Clin Genet. 2015; 8: 189-200
- Battaglia A, Hoyme HE, Dallapiccola B, Zackai E, Hudgins L, McDonald-McGinn D, et al. Further delineation of deletion 1p36 syndrome in 60 patients: a recognizable phenotype and common cause of developmental delay and mental retardation. Pediatrics. 2008; 121: 404-10.
- Potocki L, Bi W, Treadwell-Deering D, Carvalho CMB, Eifert A, Friedman EM, et al. Characterization of Potocki-Lupski syndrome (dup(17)(p11.2p11.2)) and delineation of a dosage-sensitive critical interval that can convey an autism Phenotype. Am J Hum Genet. 2007; 80: 633-49.
- Treadwell-Deering DE, Powell MP, Potocki L. Cognitive and behavioral characterization of the Potocki-Lupski syndrome (duplication 17p11.2). J Dev Behav Pediatr. 2010; 31: 137-43.
- Finucane B, Haas-Givler B. Smith-Magenis syndrome: genetic basis and clinical implications. J Ment Health Res Intel Disab. 2009; 2: 134-48.
- Laje G, Morse R, Richter W, Ball J, Pao M, Smith AC. Autism spectrum features in Smith-Magenis syndrome. Am J Med Genet C Semin Med Genet. 2010; 154C: 456-62.
- Sloneem J, Oliver C, Udwin O, Woodcock KA. Prevalence, phenomenology, aetiology and predictors of challenging behaviour in Smith-Magenis syndrome. J Intellect Disabil Res. 2011; 55: 138-51.

24. Gropman AL, Elsea S, Duncan WC Jr, Smith AC. New developments in Smith-Magenis syndrome (del 17p11.2). *Curr Opin Neurol.* 2007; 20: 125-34.
25. Bissell S, Wilde L, Richards C, Moss J, Oliver C. The behavioural phenotype of Potocki-Lupski syndrome: a cross-syndrome comparison. *J Neurodev Disord.* 2018; 10: 2.
26. Lane C, Milne E, Freeth M. Characteristics of autism spectrum disorder in Sotos syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2017; 47: 135-43.
27. Sheth K, Moss J, Hyland S, Stinton C, Cole T, Oliver C. The behavioral characteristics of Sotos syndrome. *Am J Med Genet A.* 2015; 167A: 2945-56.
28. Tatton-Brown K, Douglas J, Coleman K, Baujat G, Cole TR, Das S, et al. Genotype-phenotype associations in Sotos syndrome: an analysis of 266 individuals with NSD1 aberrations. *Am J Hum Genet.* 2005; 77: 193-204.
29. Foster A, Zachariou A, Loveday C, Ashraf T, Blair E, Clayton-Smith J, et al. The phenotype of Sotos syndrome in adulthood: a review of 44 individuals. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2019; 181: 502-8.
30. de Boer L, Roder I, Wit JM. Psychosocial, cognitive, and motor functioning in patients with suspected Sotos syndrome: a comparison between patients with and without NSD1 gene alterations. *Dev Med Child Neurol.* 2006; 48: 582-8.
31. Lane C, Milne E, Freeth M. The cognitive profile of Sotos syndrome. *J Neuropsychol.* 2019; 13: 240-52.
32. Finegan JK, Cole TR, Kingwell E, Smith ML, Smith M, Sitarenios G. Language and behavior in children with Sotos syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1994; 33: 1307-15.
33. López M, García-Oguiza A, Armstrong J, García-Cobaleda I, García-Miñaur S, Santos-Simarro F, et al. Rubinstein-Taybi 2 associated to novel EP300 mutations: deepening the clinical and genetic spectrum. *BMC Med Genet.* 2018; 19: 36.
34. Menke LA, DDD study, Gardeitchik T, Hammond P, Heimdal KR, Houge G, et al. Further delineation of an entity caused by CREBBP and EP300 mutations but not resembling Rubinstein-Taybi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2018; 176: 862-76.
35. Waite J, Beck SR, Heald M, Powis L, Oliver C. Dissociation of cross-sectional trajectories for verbal and visuo-spatial working memory development in Rubinstein-Taybi syndrome. *J Autism Dev Disord.* 2016; 46: 2064-71.
36. Fergelot P, van Belzen M, van Gils J, Afenjar A, Armour CM, Arveiler B, et al. Phenotype and genotype in 52 patients with Rubinstein-Taybi syndrome caused by EP300 mutations. *Am J Med Genet A.* 2016; 170: 3069-82.
37. Negri G, Magini P, Milani D, Colapietro P, Rusconi D, Scarano E. From whole gene deletion to point mutations of EP 300 positive Rubinstein-Taybi patients: New insights into the mutational spectrum and peculiar clinical hallmarks. *Hum Mutat.* 2016; 37: 175-83.
38. Verhoeven WMA, Tuinier S, Kuijpers HJH, Egger JIM. Psychiatric profile in Rubinstein-Taybi syndrome. *Psychopathology.* 2010; 43: 63-8.
39. Waite J, Moss J, Beck SR, Richards C, Nelson L, Arron K, et al. Repetitive behavior in Rubinstein-Taybi syndrome: parallels with autism spectrum phenomenology. *J Autism Dev Disord.* 2015; 45: 1238-53.