

Phelan-McDermid Syndroom (22q13 deletie syndroom)

Beknopte samenvatting n.a.v. syndroomreferaat d.d. 5 juni 2023 AVG-opleiding en opleiding
Klinische Genetica Erasmus MC

Introductie⁽¹⁾

Het Phelan-McDermid syndroom (PMS) wordt ook wel 22q13 deletie syndroom genoemd. Vanaf 1985 zijn in de literatuur meerdere case-reports beschreven over patiënten met een (terminale) deletie van de lange arm (q) van chromosoom 22. In 1994 is door Nesslinger et al. de eerste suggestie gedaan van een herkenbaar fenotype bij 22q13.3 deleties. Dit fenotype bestond uit een verstandelijke beperking, hypotonie, normale/versnelde groei, afwezigheid of ernstig vertraagde spraakontwikkeling en minor dysmorfe kenmerken. Uiteindelijk hebben Katy Phelan en Heather McDermid in 2001 een artikel geschreven over 37 patiënten met een 22q13.3 deletie en deze groep vergeleken met 24 patiënten uit eerdere case-reports.

Etiologie en prevalentie^(2,3)

Exacte prevalentiecijfers zijn onbekend. De geboorteprevalentie in Nederland wordt geschat op 1 op de 30.000 geboortes. Waarschijnlijk is dit een onderschatting; het syndroom wordt vaak pas op latere leeftijd vastgesteld. Bij het expertisecentrum in het UMCG zijn momenteel ruim 100 patiënten (volwassenen en kinderen) bekend⁽²⁾.

Daarnaast is er onderzoek gedaan naar hoe vaak het 22q13DS voorkomt in verschillende populaties. Naar schatting komt een 22q13 deletie voor bij ongeveer 0,25% (maximum 3,33%) van de personen met een ontwikkelingsachterstand en/of verstandelijke beperking en bij 0,19% (maximum 0,88%) van de personen met een autismespectrumstoornis (ASS)⁽³⁾. Dit percentage stijgt naar 0,39% (maximum 4,48%) als er sprake is van een verstandelijke beperking in combinatie met ASS en 2,1% als er sprake is van matig tot ernstige verstandelijke beperking.⁽²⁾

Diagnostiek

Er zijn geen specifieke klinische criteria voor het vaststellen van het syndroom wegens het zeer variabele en vaak subtiele fenotype. (zoals een 22q13.3 microdeletie). PMS kan vastgesteld worden middels SNP-array (single nucleotide polymorphisms array) of de WES (Whole exome sequencing) met genpanel ID. Bij het vaststellen van een microdeletie van chromosoom 22q13 is het van belang aanvullend een karyotypering te verrichten om een ringchromosoom 22 uit te sluiten. Een ringchromosoom 22 geeft verhoogde kans op het ontwikkelen van NF2 (neurofibromatose type 2) gerelateerde tumoren van hersenen en ruggemerg. Vaststellen van een ringchromosoom 22 heeft consequenties voor de verdere follow-up van de patiënt.

Belangrijk voor familieleden en een eventuele kinderwens van ouders van een kind met PMS is om in het geval van een ongebalanceerde translocatie ouders te testen op gebalanceerd dragerschap. Er zijn in geval van dragerschap bij ouders mogelijkheden zoals prenatale diagnostiek of PGT voor toekomstige zwangerschappen. Daarnaast is het van belang om rekening te houden met een eventueel mozaïcisme bij ouders.

Tegenwoordig zal het stellen van de diagnose Phelan McDermid syndroom vaak het gevolg zijn van het inzetten van uitgebreide genetische diagnostiek zoals Whole Exome Sequencing, temeer omdat het fenotype variabel en weinig specifiek is. De aandoening is opgenomen in het genpanel Intellectual Disability (ID).

SHANK3-gen(4)

Uitsluitend bij zeer hoge klinische verdenking op PMS is er plaats voor gerichte analyse van het SHANK-3 gen. Het SHANK3-gen ligt in het 22q13 deletiegebied en zorgt voor de aanmaak van het SHANK3-eiwit dat in veel lichaamsweefsel en met name in de hersenen gevonden wordt. Het SHANK3-eiwit speelt een rol in het goed functioneren van synapsen en zorgt voor een goede connectie tussen twee neuronen waardoor signalen goed doorgegeven worden. Het SHANK3-eiwit is ook betrokken bij de vorming en rijping van dendrieten die belangrijk zijn voor de transmissie van zenuwimpulsen. Bij het Phelan-McDermid syndroom wordt door een fout in het SHANK3-gen minder SHANK3-eiwit aangemaakt. Dit leidt tot minder goed functionerende synapsen en slechtere communicatie tussen neuronen. Dit heeft o.a. een ontwikkelingsachterstand, verminderde intelligentie en afwezige of vertraagde spraakontwikkeling tot gevolg.

Deze SHANK3 haploinsufficiëntie is met name onderliggend aan PMS fenotype. Er zijn echter ook casus beschreven met PMS fenotype en 22q13 deleties die het SHANK3-gen niet omvatten. Derhalve wordt sinds 2022 gesproken over SHANK3 related-PMS en SHANK3-unrelated PMS(5).

Genotype-fenotype correlatie(6)

Over het algemeen kan worden gezegd dat er een zwakke relatie is tussen het genotype en het fenotype bij het Phelan-McDermid syndroom. De klinische variabiliteit van PMS wordt niet volledig verklaard door het verschil in genotype. De SHANK3 haploinsufficiëntie is m.n. onderliggend aan PMS fenotype. Ook deleties van de 22q13 locus zonder SHANK3 kunnen een PMS beeld geven. Het is voornamelijk onbekend welke genen precies onderliggend zijn. Er zijn wel associaties tussen de grootte van de deletie en ernst van het fenotype. Bij grotere deleties is vaker sprake van een ernstige verstandelijke beperking en meer dysmorfieën.

Differentiaal diagnose(1,3,6)

Gezien er geen duidelijk klinisch beeld is, is er een uitgebreide differentiaal diagnose. Kenmerken van PMS die in de richting van andere syndromen wijzen zijn een verstandelijke beperking, (neonatale) hypotonie met voedingsproblemen en vertraagde motorische ontwikkeling, afwezige spraak en autistische kenmerken. Door deze kenmerken zullen o.a. volgende syndromen in de DD staan: Prader-Willi syndroom, Angelman syndroom, Williams syndroom, Sotos syndroom, Fragiele X syndroom, Opitz-Kaveggia syndroom (FG-syndroom). Daarnaast kan je op basis van het gedragsfenotype met verminderde communicatie/spraak ook denken aan een autismespectrumstoornis. Ook cerebrale parese kan in de DD staan, m.n. op basis van neurologische problemen bij de geboorte zoals hypotonie, voedingsproblemen, vertraagde motorische ontwikkeling en slechte coördinatie.

Klinische kenmerken

Dysmorfologie(1,2,3,6,7,8)

PMS heeft een variabel klinisch beeld, ook op gebied van faciale kenmerken. Meest voorkomende dysmorphe kenmerken zijn:

- dolichocefalie;
- vlak gezicht;
- brede neusbrug;
- bolle neuspunt;
- volle wangen;
- lang philtrum;
- brede en rechte wenkbrauwen

- diepliggende ogen;
- volle 'puffy' oogleden;
- lange wimpers;
- puntige kin;
- grote, slecht ontwikkelde oren.
- grote, vlezige handen en voeten



Functioneren en ontwikkeling^(1,3,6)

Bijna alle patiënten met PMS functioneren op het niveau van matig tot ernstige verstandelijke beperking. Er is sprake van neonatale hypotonie (> 97% van de gevallen) met voedingsproblemen, spraakproblemen, verminderde reflexen en vertraagde motorische ontwikkeling tot gevolg. Ook op volwassen leeftijd kan de hypotonie blijven bestaan welke tot uiting komt als spierzwakte, onstabiele gang en een suf/slap uiterlijk. Daarnaast is er een ernstig vertraagd en/of afwezige spraak. Kinderen met PMS beginnen vaak wel te brabbelen en er is meestal een taalontwikkeling tot 3-4-jarige leeftijd, hierna is er verlies van spraakvermogen. Tot slot is de (lengte)groei vaak normaal of versneld.

Gedragkenmerken

Meer dan driekwart van de PMS-patiënten heeft autistiforme kenmerken zoals communicatieproblemen, verminderde sociale interactie, vermijdend oogcontact, stereotiepe bewegingen en zelfstimulatie^(1,3,6). Daarnaast komt agressie bij 10-15% voor⁽³⁾. Ook pica-gedrag (eten van niet-eetbare dingen), tandenknarsen en mouthing behavior wordt vaak gezien (70-90%)^(1,3,6). Tot slot wordt in de literatuur een atypische bipolaire stoornis beschreven bij patiënten met PMS⁽⁸⁾.

Medische problematiek

Neurologische problemen

Congenitale hersenafwijkingen die voorkomen zijn o.a. frontaalkwabhypoplasie, corpus callosum hypoplasie/agenesie, focale corticale hypoplasie, ventriculomegalie. Ook komt een arachnoïdale

cyste voor bij 15% van de patiënten. Symptomen die hierbij voorkomen zijn hoofdpijn, braken, veranderd gedrag en epilepsie^(1,3,8).

Andere frequent voorkomende kenmerken zijn een hoge pijndrempel, warmte-intolerantie en hyperlaxiteit^(7,8).

Psychische problemen^(9,10)

De psychische problemen uiten zich met kenmerken van het autismespectrum, zoals sociale communicatie, sociale interactie en sensore dysfunctie. Ongeveer 53% van de personen met PMS voldoet aan de klinische criteria voor autismespectrumstoornis. Stemningsproblemen, inclusief aspecifieke bipolaire stoornis, treden met name op vanaf de puberteit

Slaapproblemen

Slaapproblemen, zowel in- als doorslaapproblemen komen voor bij 40-45% van de patiënten⁽¹⁾.

Zintuigstoornissen

Oogafwijkingen die voorkomen zijn voornamelijk strabisme (17-25%), ptosis (25-50%) en cerebrale visusstoornis (6%)^(1,3,6,7,8). Gehoorproblemen komen bij ca. 20% voor. Ook recidiverende otitiden komen frequent voor (60%)⁽²⁾.

Cardiale problemen

Congenitale hartafwijkingen zoals tricuspidalisinsufficiëntie, atriumseptumdefect en een abnormale pulmonale return komen voor bij 3 tot 25% van de PMS-patiënten^(1,6,8).

Endocriene stoornissen

Hypothyreoïdie komt bij een klein deel van de patiënten met PMS voor (3-6%)⁽¹⁾.

Gastro-intestinale problemen

Voedingsproblemen komen frequent voor, m.n. bij neonaten waarbij hypotonie een rol speelt^(1,6). Daarnaast komen obstipatie (ca. 40%), gastro-oesofageale reflux (25-30%) en periodiek braken (25%) voor^(1,3,6,7,8).

Urogenitale afwijkingen

Afwijkingen aan urinewegen en nieren komen bij ongeveer een kwart van de patiënten met PMS voor (25- 38%). Meest voorkomende afwijkingen zijn vesico-uretrale reflux (13%), cystenieren (5%), dysplastische nieren (3%) en hydronefrose (13%)^(1,3,6,7,8).

Huidproblemen

Lymfoedeem (10-25%) met daarbij recidiverende cellulitis (ca. 10%) komt relatief frequent voor^(1,3,6,7). Verminderd transpireren wordt gezien bij 50-68% met het risico op oververhitting^(6,7).

Gebitsproblemen

Problemen met het gebit die gezien worden bij PMS zijn malocclusie, crowding, scheefstand van het gebit en tandglazuur. Ook tandenknarsen wordt frequent gezien (ca. 24%)^(1,6,7).

Regressie

Opvallend bij PMS is het (tijdelijke) verlies van vaardigheden. Dit kan optreden zowel op gebied van taal, cognitie als motoriek⁽²⁾. Op de kinderleeftijd is deze regressie veelal reversibel⁽⁹⁾. Op volwassen leeftijd treedt regressie veelal op na het ontstaan van psychiatrische problematiek⁽¹⁰⁾.

Neurofibromatose type 2

Patiënten met PMS op basis van een ringchromosoom 22 hebben een verhoogd risico op het ontwikkelen van NF type 2. Dit is te verklaren doordat er sprake is van monosomie van chromosoom

22 (doordat het ringchromosoom meestal uitgeschakeld is). Wanneer er dan een NF-mutatie in het ene chromosoom 22 zit en deze ook in de zenuwcellen zit, dan kan de patiënt klachten van NF type 2 ontwikkelen⁽⁶⁾. Een andere factor die mogelijk een rol speelt is het feit dat door de monosomie 22 er minder NF-2 eiwit wordt aangemaakt waardoor de remming op het eiwit mTOR minder is met meer ongeremde celgroei tot gevolg⁽¹¹⁾.

CYP2D6 poor metabolisers (12)

PMS patiënten kunnen tgv de deletie poor-metabolisers zijn van medicatie die in de lever via het CYP2D6 enzym gemetaboliseerd wordt. Dit kan hoge plasma-spiegels van betreffende medicijnen tot gevolg hebben. Oorzaak hiervan is dat het CYP2D6 gen gelegen in de 22q13.2 regio. Wees derhalve alert met voorschrijven van antidepressiva, antipsychotica en anti-epileptica die via CYP2D6 gemetaboliseerd worden. Aanbevolen wordt te starten op 50% van 'normaal' aanbevolen startdosering en alert te zijn op bijwerkingen. Men kan overwegen farmacogenetisch onderzoek in te zetten naar Cyp metabolisme.

Nieuwe ontwikkelingen

Er zijn een aantal nieuwe ontwikkelingen op het gebied van de behandeling van Phelan-McDermid syndroom. Deze zijn met name medicamenteus van aard. We zullen kort de behandelingen bespreken die op dit moment van betekenis voor de patiënt kunnen zijn of dat op korte termijn mogelijk worden.

Intranasale insuline en Insulin-like growth factor-1 (IGF-1) subcutaan

Er zijn de afgelopen jaren een aantal studies gedaan met insuline en IGF-1. Zowel insuline als IGF-1 hebben naast hun functie als hormoon in de systemische circulatie, een functie als neurotransmitter en neurotrofe factor in het brein. Beide binden aan dezelfde receptoren, echter met een verschillende affiniteit. De insuline-IGF-1 pathway is onder andere betrokken bij de vorming van zenuwuitlopers en synaptische verbindingen hiertussen. De vorming van deze synaptische verbindingen zijn bij het PMS verstoord door een verminderde expressie van SHANK3.

Het toepassen van insuline in de vorm van neusspray lijkt positief effect te hebben. In een niet-placebogecontroleerde pilotstudie onder zes patiënten werd bij alle patiënten een positief effect van insuline op cognitief en motorisch functioneren waargenomen⁽¹³⁾. Een grotere, dubbelblinde placebogecontroleerde studie onder 25 kinderen liet positieve effecten op psychomotore ontwikkeling en gedrag zien die niet significant waren, waarschijnlijk door te kleine patiëntenaantallen⁽¹⁴⁾. Beide studies lieten geen ernstige bijwerkingen van insulinebehandeling zien. Op dit moment wordt behandeling met intranasale insuline buiten studieverband aangeboden via het expertisecentrum voor PMS in het UMCG, waar centrale registratie en follow-up plaatsvindt.

Toediening van IGF-1 heeft tot op heden uitsluitend in studieverband plaatsgevonden. Er is onvoldoende bewijs voor een positief effect op ontwikkeling en gedrag om het in de praktijk aan te bevelen. Er zijn mogelijk systemische effecten zoals hypoglycemie, ook al lijkt dit laatste beperkt. In Nederland is nog geen ervaring met dit middel waardoor een praktische implementatie nog niet mogelijk is.

Intranasale oxytocine

Onderzoek met oxytocinebehandeling bij SHANK3-deficiënte ratten liet een verbetering van concentratie en sociaal gedrag zien⁽¹⁵⁾. Een recente Amerikaanse pilot studie naar het effect van intranasale oxytocine op gedrag en taalontwikkeling bij 18 patiënten met PMS liet geen statistisch significante verbetering op kernsymptomen zoals aandacht, sociaal geheugen, socialisatie, taal en

repetitief gedrag zien. Bovendien is oxytocine veel duurder dan insulinetherapie, maar zeker niet effectiever.

Health Watch

		BIJ DIAGNOSE	0-2 JAAR	2-12 JAAR	12-16 JAAR	>16 JAAR
GENETICA	Klinische diagnose en genetisch onderzoek - array of exoom sequencing					
	Genetische counseling: - uitleg fenotype 22q13DS - herhalingskans: evt. FISH en karyotypering - bespreken reproductieve opties					
	Bezoek aan Expertisecentrum 22q13DS (EC): counseling omtrent updates 22q13DS, participatie wetenschappelijke onderzoek en bij vragen (gecombineerd met algehele follow-up).		Jaarlijks EC	Elke 2 jaar EC	Elke 2-3 jaar EC	Elke 3 tot 5 jaar EC
COGNITIE GEDRAG	Algehele ontwikkelingsachterstand, met name op het gebied van spraak-taal en cognitie (matig tot ernstige verstandelijke beperking). Kenmerken van autismespectrumstoornis.			Onderzoek naar ontwikkeling en gedrag op Ift 3, 7 en 11 jaar	Onderzoek naar ontwikkeling en gedrag op Ift 15 jaar	Onderzoek naar ontwikkeling en gedrag op Ift 18 jaar onderzoek
	Slaapstoornissen: - cave somatische oorzaken - EEG bij nachtelijke onrust - z.n. verwijzen slaapcentrum					
	Verwijs bij vragen over een proefbehandeling met intranasale insuline naar het expertisecentrum 22q13DS					
TAAL SPRAAK	Problemen met taal en spraak	Verwijs naar een Audiologisch Centrum.	Audiologisch centrum of logopedie	Logopedie thuis/school	Logopedie thuis/school	Op indicatie
KNO, GEROOR, TANDHEELKUNDE	Recidiverende middenoorontstekingen (60%), gehoorproblemen (20%), vertraagde reacties op spraak	Verwijs naar KNO-arts: audiometrie en tympanometrie				
	Malocclusie, crowding en scheefstand van het gebit, verminderde kwaliteit tandglazuur, tandenknarsen/mouthing behavior.		tandarts	Tandarts, overweeg verwijzing Bijzondere Tandheelkunde	Tandarts, overweeg verwijzing Bijzondere Tandheelkunde	Tandarts, overweeg verwijzing Bijzondere Tandheelkunde
	Slikproblemen o.b.v. hypotonie		Overweeg slikonderzoek	Overweeg slikonderzoek		
VISUS	Strabismus (35%), centrale visusstoornis (6%), ptosis (65%)	Consult oogarts				
GASTRO-INTESTINAAL	Voedingsproblemen (verminderde zuigreflex, kauwen)		Logopedie	Logopedie		
	Gastro-oesofagale reflux (30%): verweeg verder onderzoek en: - dieetadviezen - protonpompremmers					
	Periodiek braken (25%)		Verwijzing naar Kinderarts	Verwijzing naar Kinderarts		
	Overgewicht (10%): voedings- en bewegingsadvies (diëtist, fysiotherapeut)					
	Obstipatie (40%): - dieetadvies - laxantia					Overweeg diagnostiek megacolon
HART EN LONGEN	Congenitale afwijkingen max. 8% (o.a. TI, ASD, PDB) - (kinder)cardioloog op indicatie	Consult cardiologie: ECG, echocardiogram (< 2jaar) op indicatie				
	Recidiverende bovenste luchtweginfecties 40%					
NEUROLOGIE	Cerebrale aanlegstoornissen (15%)	laagdrempelig MRI van de hersenen op indicatie				
	Hypotonie: slechte hoofdbalans, voedingsproblemen, vermoeidheid, onvoldoende beweging.		Kinderfysiotherapeut, ergotherapie, logopedie	Kinderfysiotherapeut, ergotherapie, logopedie	Adviseer sport, eventueel onder begeleiding fysiotherapeut	Adviseer sport, eventueel onder begeleiding fysiotherapeut
	Vertraagde motorische ontwikkeling, motore		Kinderrevalidatiearts, kinderfysiotherapeut,	Kinderrevalidatiearts, kinderfysiotherapeut,		
	Epilepsie (25-50%), vaak febrile convulsies		EEG en kinderneuroloog op indicatie	EEG en kinderneuroloog op indicatie	EEG en kinderneuroloog op indicatie	EEG en neuroloog op indicatie
SENSOREDYSFUNCTIE	Verminderde reactie op pijn: alert zijn op somatische problematiek					
	Verminderde of afwijkende reacties op sensore prikkels (temperatuur, tast, geluid, evenwicht, beeld)			Verwijzing therapeut sensorische informatieverwerking		
Endo- crinen	Lengtegroei					
	Hypothyreoïdie (5%)	TSH	TSH 1x per jaar	TSH 1x per jaar	TSH 1x per jaar	TSH 1x per 2 jaar
RENAAL UROGENTAAL	Congenitale afwijkingen: vesico-ureterale reflux, cystenieren, dysplastische nieren of hydronefrose	In ieder geval eenmalig echo nieren/ urinewegen				
	Recidiverende urineweginfectie					Sluit onderliggende problematiek uit en overweeg profylaxe
	Anticonceptie en kindervwens					
HUID EN VRIJHE	Dysplastische, dunne teennagels die frequent ingroeien (80%)					
	Primair lymfoedeem (19-25%): prevalentie neemt toe met de leeftijd				Overweeg verwijzing expertisecentrum lymfoedeem	Overweeg verwijzing expertisecentrum lymfoedeem
	Warmte intolerantie door verminderde transpiratie (60%)					

Referenties

1. Phelan K and McDermid HE. The 22q13.3 Deletion Syndrome (Phelan-McDermid Syndrome). *Molecular Syndromology* 2011;2:186-201.
2. https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/22q13_deletiesyndroom_pms/organisatie_van_zorg_bij_22q13ds.html
3. Phelan MC. Deletion 22q13.3 Syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 2008;3:14.
3. Klevzon A. et al. Neuropsychiatric decompensation in adolescents and adults with Phelan-McDermid syndrome: a systematic review of the literature. *Mol Autism*. 2019 Dec 24;10:50
4. Genetics Home Reference, SHANK3 gene (URL: <https://ghr.nlm.nih.gov/gene/SHANK3#resources>)
5. Aline Vitrac et al. Dissecting the 22q13 region to explore the genetic and phenotypic diversity of patients with Phelan-McDermid syndrome. *Eur J Med Genet*. 2023 May;66(5):104732.
6. Katy Phelan et al. Phelan-McDermid Syndrome. In: *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993. 2005 May 11 [updated 2018 Jun 7].
7. Sarasua SM et al. Clinical and genomic evaluation of 201 patients with Phelan-McDermid syndrome. *Human Genetics* 2014;113:847-859.
8. Klevzon A et al. Phelan-McDermid syndrome: a review of the literature and practice parameters for medical assessment and monitoring. *Journal of Neurodevelopmental Disorders* 2014;6:39.
9. Verhoeven WM et al. Phelan-McDermid syndrome in two adult brothers: atypical bipolar disorder as its psychopathological phenotype? *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2012;8:175-9.
10. Cassidy and Allanson's *Management of Genetic Syndromes*, fourth edition 2021, p 317-334
11. Sylvia A Koza et al. Consensus recommendations on counselling in Phelan-McDermid syndrome, with special attention to recurrence risk and to ring chromosome 22. *Eur J Med Genet*. 2023 Apr 28;66(7):104773.
12. Dyar B. et al. Genetic Findings as the Potential Basis of Personalized Pharmacotherapy in Phelan-McDermid Syndrome. *Genes (Basel)*. 2021 Jul 30;12(8):1192.
13. Schmidt H, Kern W, Giese R, Hallschmid M, Enders A. Intranasal insulin to improve developmental delay in children with 22q13 deletion syndrome: an exploratory clinical trial. *Journal of Medical Genetics*. 2009;46:217-222.
14. Renée J Zwanenburg et al. Is there an effect of intranasal insulin on development and behaviour in Phelan-McDermid syndrome? A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *European Journal of Human Genetics* (2016) 24, 1696–1701. PMID: 27577546
15. Harony-Nicolas H, Kay M, Hoffmann JD, Klein ME, Bozdagi-Gunal O, Riad M et al. Oxytocin improves behavioral and electrophysiological deficits in a novel Shank3-deficient rat. *eLife*. 2017 Jan 31;6.
16. Egger JIM, Zwanenburg RJ, van Ravenswaaij-Arts CMA, Kleefstra T, Verhoeven WMA. Neuropsychological phenotype and psychopathology in seven adult patients with Phelan-McDermid syndrome: implications for treatment strategy. *Genes, Brain and Behavior*. 2016 Apr;15(4):395–404.
17. Monica Burdeus-Olavarrieta et al. Consensus recommendations on communication, language and speech in Phelan-McDermid syndrome. *Eur J Med Genet*. 2023 May;66(5): 104745.
18. Darville H, Poulet A, Rodet-Amsellem F, Chatrousse L, Pernelle J, Boissart C, et al. Human Pluripotent Stem Cell-derived Cortical Neurons for High Throughput Medication Screening in Autism: A Proof of Concept Study in SHANK3 Haploinsufficiency Syndrome. *EBioMedicine*. 2016 Jul;9:293–305.
19. Klevzon A, Bush L, Wang AT, Halpern D, Frank Y, Grodberg D et al. A pilot controlled trial of insulin-like growth factor-1 in children with Phelan-McDermid syndrome. *Molecular Autism*. 2014 Dec 12;5(1):54.
20. Piloting Treatment With Intranasal Oxytocin in Phelan-McDermid Syndrome. *Clinicaltrials.gov* Identifier NCT02710084
21. Michael Schön et al. Definition and clinical variability of SHANK3-related Phelan-McDermid syndrome. *Eur J Med Genet*. 2023 Mar 30;104754.

22. Ingrid DC van Balkom et al. Consensus recommendations on mental health issues in Phelan-McDermid syndrome. *Eur J Med Genet.* 2023 Jun; 66(6):104770.
23. Irenaeus FM de Coo et al. Consensus recommendations on Epilepsy in Phelan-McDermid syndrome. *Eur J Med Genet.* 2023 Jun;66(6): 104746.
24. Margreet Walinga et al. Consensus recommendations on altered sensory functioning in Phelan-McDermid syndrome. *Eur J Med Genet.* 2023 May;66(5): 104726.
25. A San José Cáceres et al. Consensus recommendations on sleeping problems in Phelan-McDermid syndrome. *Eur J Med Genet.* 2023 Jun;66(6): 104750.
26. Ausra Matuleviciene et al. Consensus recommendations on chewing, swallowing and gastrointestinal problems in Phelan-McDermid syndrome. *Eur J Med Genet.* 2023 Jun;66(6): 104763.
27. Robert J Damstra et al. Consensus recommendations on lymphedema in Phelan-McDermid syndrome. *Eur J Med Genet.* 2023 Jun;66(6): 104767.