



Delecciones atípicas en el síndrome Williams-Beuren

Azubel Ramírez-Velazco,^a
Ma. Guadalupe Domínguez-Quezada^a

Atypical deletions in Williams-Beuren syndrome

El síndrome Williams-Beuren (SWB; OMIM 194050) es un trastorno multisistémico autosómico dominante que ocurre en ~ 1 de cada 20 000 nacidos vivos, y se debe a una delección en 7q11.23 de ~ 28 genes. Esta delección resulta de una recombinación homóloga no alélica entre repeticiones de bajo número de copias presentes en dicha región. El fenotipo SWB se caracteriza por hipercalcemia neonatal, discapacidad mental, personalidad y perfil cognitivo distintivos, baja estatura, facies dismórficas, trastornos del tejido conectivo y estenosis aórtica supravalvular. El 90% de las delecciones son de 1.5 Mb, 8% de 1.84 Mb, y solo el 2% son atípicas. Aunque solo se han descrito ~ 40 delecciones atípicas, estas han contribuido a esclarecer la correlación genotipo-fenotipo y permitido un manejo integral. En esta revisión se destaca la importancia de la detección de delecciones atípicas en pacientes con SWB.

The Williams-Beuren (SWB; OMIM 194050) syndrome is an autosomal dominant multisystem disorder that occurs in ~ 1 in 20,000 live births and results from a 7q11.23 deletion spanning ~ 28 genes. This deletion is caused by a non-allelic homologous recombination (NAHR) between low copy repeats present therein. The SWB phenotype is characterized by neonatal hypercalcemia, mental disability, distinctive personality and cognitive profile, short stature, dysmorphic facies, connective tissue disorders and supravalvular aortic stenosis. Ninety percent of the deletions are of 1.5 Mb, 8% of 1.84 Mb, and only 2% are atypical. Although only ~ 40 atypical deletions have been described, they have contributed to clarify the genotype-phenotype correlation and allowed for a more integrative management. In this review we highlight the importance of detecting atypical deletions in patients with SWB.

Palabras clave

Deleción cromosómica
Síndrome de Williams
Hibridación fluorescente in situ

Keywords

Chromosome deletion
Williams syndrome
In situ hybridization, fluorescence

^aDivisión de Genética, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, Centro Médico Nacional de Occidente, Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México

Comunicación con: Ma. Guadalupe Domínguez Quezada
Teléfono: (33) 3668 3000, extensión 31929
Correo electrónico: madq67@yahoo.com.mx

Introducción

El síndrome Williams-Beuren (SWB) (OMIM: 194050) fue descrito en 1961 por John Williams y Alois Beuren de forma independiente como una enfermedad genética que afecta al desarrollo del sistema nervioso central. El SWB es causado por una delección en la región 7q11.23 que abarca ~ 28 genes y constituye un prototipo de los llamados síndromes de genes contiguos; su incidencia es de 1/20 000-50 000 nacidos vivos.¹ La delección de ~ 1.5 Mb es la más común y ocurre en un 90% de los casos mientras que el 8% presenta una pérdida de 1.84 Mb; el 2% restante presenta una delección atípica que, en contraste con las típicas, puede o no incluir al gen de la elastina (ELN).^{1,2} Las delecciones típicas se originan por una recombinación homóloga no alélica (RHNA) debida a un alineamiento meiótico erróneo entre dos repeticiones de bajo número de copias (LCRs) con la misma orientación.³ Aproximadamente dos tercios de los casos se originan por una recombinación intercromosómica, mientras que en el tercio restante la recombinación es intracromosómica. La mayoría de las delecciones en 7q11.23 son de novo y afectan por igual a hombres y mujeres.⁴ Osborne *et al.* reportaron que ~ 33% de los padres de pacientes con SWB son portadores de una inversión paracéntrica de 1.5 Mb que incluye toda la región del SWB, y concluyó que la heterocigosis para esta inversión puede conducir a un apareamiento meiótico desigual y predisponer así a la delección del SWB.⁵ Se han descrito ~ 40 delecciones atípicas, de las cuales solo una fue visible con bandas GTG. Aunque pocas, estas delecciones han proporcionado información sobre el papel de algunos genes en el fenotipo del SWB; sin embargo, esta correlación es difícil de precisar debido al escaso número de pacientes, al tamaño variable de las delecciones y a la imprecisión de los puntos de ruptura en algunas instancias.

Características clínicas comunes

La facies del SWB es característica e incluye frente ancha, estrechamiento bitemporal, raíz nasal depri-mida, plenitud periorbitaria, estrabismo, mejillas pro-minentes, punta nasal bulbosa, aplanamiento malar, filtrum largo, boca grande, labios gruesos, maloclusión dental con dientes pequeños y espaciados, micrognatia, y pabellones auriculares prominentes.² Estas caracte-rísticas se acentúan con la edad.⁶ En la mayoría de los casos, los niños con SWB tienen bajo peso al nacer y ganancia ponderal lenta en los primeros años de vida; el adulto presenta estatura baja y complexión delgada con extremidades relativamente robustas.⁷

Otras manifestaciones son hipercalcemia neonatal, vómito, constipación, cólicos en la infancia, agudeza

visual disminuida, anomalías musculoesqueléticas, diabetes mellitus y voz ronca.⁶

Alteraciones cardiovasculares

Las alteraciones cardiovasculares ocurren en el 85% de los afectados y usualmente se diagnostican durante el primer año de vida. La más frecuente es la estenosis aórtica supravalvular (EAS), presente en 75% de los pacientes.^{8,9,10} La EAS conduce a hipertrofia e insuficiencia cardíaca, e incluso a la muerte si no se trata quirúrgicamente.^{8,11} La ausencia de defectos cardíacos en ~ 15% de los pacientes podría explicarse por un efecto epigenético.¹² La estenosis puede afectar a otros vasos y originar soplos, disminución de los pulsos periféricos, hipertensión arterial, cólico abdominal (secundario a estenosis de la arteria mesentérica), o infarto de miocardio.⁸ Aproximadamente la mitad de los recién nacidos con SWB tiene obstrucción de la arteria pulmonar (o estenosis pulmonar periférica, valvular o supravalvular) que generalmente se resuelve espontáneamente en el primer año de vida, especialmente si es leve. La hipertensión se presenta en el 50% de los infantes pero es común en adultos.¹¹

Desarrollo cognitivo y personalidad

El perfil cognitivo de estos pacientes se caracteriza por discapacidad intelectual moderada, habilidad relativa en lenguaje y memoria verbal a corto plazo, y deficiente integración visoespacial.¹³ También presentan una personalidad amable, afectuosa y desinhibida así como una marcada afinidad musical.¹⁴ Esta última ha sido relacionada con una mayor activación de las áreas del lóbulo occipital y corteza visual.^{10,15}

Estructura de la región 7q11.23

La estructura genómica de la región 7q11.23 está compuesta por tres duplicaciones segmentarias (DS) o también conocidas como LCRs, a saber LCR centromérica (c), media (m) y telomérica (t). A su vez, cada una de ellas contiene tres bloques llamados A, B y C. Los bloques son de aproximadamente 350 Kb y tienen una homología del 99.5% pudiendo incluso diferir en tan solo un nucleótido. La homología de LCRs contribuye a una elevada frecuencia de reordenamientos en esta región, donde predomina una recombinación entre los bloques B de los LCRs c y m debida a su separación de ~ 100 Kb.^{16,17}

Las LCRs centromérica y media tienen la misma orientación, mientras que la repetición telomérica presenta una orientación opuesta. El bloque B de la LCRm (Bm) contiene los genes *GTF2I*, *NCF1* y *GTF2IRD2* mientras los Bc y Bt contienen los

pseudogenes correspondientes.¹⁸composed of different blocks (A, B, and C). En la delección más común, el punto de ruptura telomérico es variable y puede incluir, o no, al gen *NCF1*,¹⁹ mientras que la ruptura centromérica ocurre en el bloque Bc que contiene los genes *POM121* y *FKBP6*, aunque puede darse en la parte distal del bloque Cm entre los genes *NSUN5* y *TRIM50*.¹⁶ En la delección de ~ 1.55 Mb están implicados los bloques Bc y Bm, mientras que en la de ~ 1.84 Mb participan los bloques Ac y Am.^{16,17}

Delecciones atípicas

Se han descrito ~ 40 pacientes con delecciones atípicas y fenotipo variable (cuadro I). En general, las delecciones grandes (> 1.84 Mb) determinan un fenotipo más grave; si la delección incluye al gen *MAG12*, los pacientes presentan discapacidad cognitiva grave y espasmos infantiles.²⁰ Por el contrario, los individuos con delecciones atípicas pequeñas (< 1.5 Mb) presentan una expresión parcial del SWB dependiendo de los genes que se hayan perdido.² La primera delección atípica fue identificada solo por bandas GTG²¹ y ciertamente fue > 5 Mb. La paciente presentaba facies característica del SWB pero tenía una expresión verbal deficiente y un comportamiento atípico que incluía interacción social disminuida, conducta autolesiva y trastorno del sueño. Hay otras 3 delecciones > 3 Mb pero que no eran visibles en bandas G, a saber de 3.1 Mb,¹⁷ 3.3 Mb²¹ y 4.2 Mb;²² esta última estuvo asociada con discapacidad intelectual grave. En su mayoría, estas delecciones han sido esporádicas; sin embargo, se han reportado familias con varios miembros afectados que han permitido una comparación intrafamiliar entre personas con delecciones idénticas. Frangiskakis *et al.*²³ estudiaron a dos familias con varios afectados que presentaban el perfil cognitivo y el trastorno vascular específicos del SWB, pero carecían de otras características fenotípicas. En una de ellas, la delección se diagnosticó en 10 sujetos, fue de < 83.6 Kb, incluía al gen *LIMK1* e interrumpía el gen *ELN*. En la segunda familia, la delección fue de ~ 300 Kb, e incluía los genes *ELN* y *LIMK1*, en tres sujetos. Ya que mutaciones en el gen *ELN* causan alteraciones vasculares pero no anormalidades cognitivas, los autores relacionaron al gen *LIMK1* con la cognición constructiva visoespacial alterada. Hasta la fecha solo se han identificado 2 pacientes con una delección que no incluye al gen *ELN*.^{1,17} Edelman *et al.*¹⁷ reportaron una paciente con rasgos característicos del SWB (incluyendo deterioro en la construcción visoespacial, una personalidad excesivamente sociable acompañada de ansiedad y retraso en el lenguaje) pero sin delección detectable por la sonda de ~180 Kb LSI *ELN* (Vysis®). Sin embargo, la utilización de sondas BAC

y PAC determinó una delección atípica que no incluía al gen *ELN* y cuyos puntos de ruptura ocurrieron en el primer intrón del gen *GTF2IRD1* y a 2.4-3.1 Mb hacia el telómero. Este hallazgo ayudó a relacionar al gen *GTF2IRD1* con el déficit de construcción visoespacial propio del SWB. Broadbent *et al.*¹ reportaron un paciente con fenotipo no característico del SWB y una delección de ~ 2 Mb que abarcaba el gen *GTF2I* de localización más telomérica pero no el gen *ELN*.

No obstante que las delecciones del SWB se definen cada vez con mayor exactitud, la correlación genotipo-fenotipo sigue siendo un reto por varios factores. Por ejemplo, la pérdida de elementos reguladores podría afectar a los genes contiguos a los puntos de ruptura. Otra limitante resulta de la variabilidad interobservador inherente en las evaluaciones clínicas y psicológicas. Además, las cada vez más numerosas delecciones atípicas (identificadas por técnicas con mayor sensibilidad y especificidad que FISH) modifican el panorama establecido por el estudio de las delecciones típicas que necesariamente incluyen al gen *ELN*.²⁴

Los modelos de ratón con delecciones específicas prometen resolver algunos de los problemas antes mencionados y, en consecuencia, refinar la correla-

Cuadro I Delecciones atípicas en pacientes con síndrome Williams-Beuren

Delecciones < 1.5 Mb	Delecciones > 1.84 Mb
~ 83.6 Kb (F), ~ 300 Kb (F) ²³	~ 2 Mb, ~ 3.3 Mb ²¹
~ 1 Mb ^{26,27}	3.5 Mb ³⁷
700 Kb ²⁸	2.4 Mb ¹
< 1.5 Mb ^{29,30,31}	3 Mb ³⁹
~ 950 Kb ³²	4.2 Mb ²²
~ 850 Kb ³³	
0.84-0.94 Mb ¹⁷	
1.26-1.31 Mb ³⁴	
817 Kb, 610 Kb ³⁵	
~ 0.78 Mb ²¹	
1.3 Mb ³⁶	
1.2 Mb ³⁷	
1 Mb ¹	
81.8 Kb ³⁸	

F = Familiar

Cuadro II.- Relación genotipo-fenotipo de los genes en 7q11.23 (modificado de Tassabehji,⁴⁰ Pober et al.⁴¹)

Genes en 7q11.23	Efecto de la pérdida del gen y la función de la proteína
<i>POM121</i>	Componente del complejo del poro nuclear que controla el tráfico bidireccional de macromoléculas.
<i>NOL1R/NSUN5</i>	Probablemente participa en la regulación del ciclo celular y también se le ha relacionado con envejecimiento celular.
<i>TRIM50</i>	Codifica una ubiquitina ligasa E3. La alteración de la proteína está relacionada con cáncer o infecciones virales. Se propuso que está implicada directamente con la ubiquitinación en el SWB.
<i>BCL7B</i>	La pérdida de este gen está asociada con la predisposición a leucemia de Burkitt en pacientes con SWB.
<i>FKBP6</i>	Relacionado con la fertilidad masculina y en el apareamiento de los cromosomas homólogos durante meiosis.
<i>FZD9</i>	Osteopenia. Las proteínas 'Frizzled' actúan como receptor para las proteínas de señalización de Wnt. Podría estar involucrada en la polaridad de los tejidos. Se expresa en el desarrollo de los músculos esqueléticos durante la sinapsis neuromuscular.
<i>BAZ1B</i>	Hipercalcemia, malformaciones intracardiacas. Podría colaborar en la regulación de la transcripción. Se ha observado que <i>BAZ1B</i> es prescindible para la fertilidad y para eventos críticos durante la espermatogénesis.
<i>TBL2</i>	<i>TBL2</i> es una proteína del retículo endoplasmático que aparentemente participa en las vías de señalización intracelulares y en la organización del citoesqueleto.
<i>WBSCR18</i>	La proteína tiene un dominio Dnaj implicado en el plegamiento de proteínas.
<i>WBSCR22</i>	Proteína con motivo de unión de S-adenosil-L-metionina. Podría estar implicada en la metilación del ADN. El gen codifica una proteína putativa metiltransferasa que se expresa en el corazón, musculoesquelético y riñón.
<i>STX1A</i>	Intolerancia a la glucosa. Proteína sintaxina1A juega un papel clave en el transporte intracelular y liberación de neurotransmisores. Se ha observado que el boqueo de la proteína inhibe el crecimiento del Glioblastoma.
<i>CLDN4</i>	Participa en el mantenimiento de la polaridad celular. Hay reportes que asocian la expresión de la proteína Claudin-4 con cáncer gástrico.
<i>ELN</i>	Arteriopatía con estenosis vascular, hipertensión, sobrecrecimiento de células de músculo liso. Piel suave, envejecimiento prematuro, voz ronca, hernia inguinal. Dismorfia facial.
<i>LIMK1</i>	Deterioro visoespacial.
<i>CLIP2</i>	Deterioro visoespacial y motor.
Familia <i>GTF2I</i> , incluyendo a <i>GTF2IRD1</i>	Anormalidad craneofacial y dental, retraso del crecimiento y mental, discapacidad intelectual, disminución del grosor de la retina.
<i>NCF1</i>	Reducción del riesgo de hipertensión. Componente de sistema NADPH-oxidasa fagocítico.

ción genotipo-fenotipo para todos los genes incluidos en la región crítica del SWB.²⁵

Correlación genotipo-fenotipo

De los ~ 28 genes que se pierden en la delección 7q11.23, solo en algunos se conoce la función (cuadro II).

Metodologías utilizadas en el diagnóstico de SWB

La delección 7q11.23 generalmente no se detecta con bandas G. El diagnóstico molecular del SWB es principalmente FISH. La desventaja de la FISH es que no determina el tamaño exacto de la delección. Actual-

mente se utilizan otras técnicas como MLPA (del inglés Multiplex ligation-dependent probe amplification), PCR-tiempo real y aCGH (del inglés Array comparative genomic hybridization) para complementar y precisar los resultados de FISH.

Honjo et al.¹² reportaron que MLPA puede detectar eficazmente la delección en 7q11.23 para confirmar el diagnóstico de SWB. Además de que con MLPA detectaron dos delecciones que con FISH inicialmente no fueron detectadas.

Pani et al.⁴² analizaron 42 casos con diagnóstico clínico de SWB; de ellos, 31 resultaron negativos a la delección 7q11.23 con FISH, mientras que con microarray de alta densidad de SNP (250K StyI y submatrices NSPI que contienen 238,304 sondas y 262,264 SNPs) encontraron una delección adicional en 7q11.23

y otros cinco casos con alteraciones que no involucraban la región crítica del SWB.

El estudio de las delecciones atípicas mediante análisis genómicos aportará información relevante para lograr una correlación genotipo-fenotipo más precisa. Por lo tanto, se recomienda la búsqueda intencionada de tales delecciones en pacientes sin delección por FISH incluso en aquellos pacientes con un fenotipo más grave y diagnosticados por FISH. Es importante el

uso de técnicas moleculares con mayor sensibilidad y especificidad que la FISH para la caracterización de las delecciones.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

1. Broadbent H, Farran EK, Chin E, Metcalfe K, Tassabehji M, Turnpenny P et al. Genetic contributions to visuospatial cognition in Williams syndrome: insights from two contrasting partial deletion patients. *J Neurodev Disord.* 2014;6(1):18.
2. Morris CA. Introduction: Williams syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010;154C(2):203-208.
3. Pérez LA, Peoples R, Kaplan P, Hamel BC, Francke U. Molecular definition of the chromosome 7 deletion in Williams syndrome and parent of origin effects on growth. *Am J Hum Genet.* 1996;59(4):781-92.
4. Hobart H, Morris CA, Mervis CB, Pani AM, Kistler DJ, Rios CM, Kimberley KW et al. Inversion of the Williams syndrome region is a common polymorphism found more frequently in parents of children with Williams syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010;154C(2):220-228.
5. Osborne LR, Li M, Pober B, Chitayat D, Bodurtha J, Mandel A et al. A 1.5 million base pair inversion polymorphism in families with Williams-Beuren syndrome. *Nat Genet.* 2001;29(3):321-5.
6. Pober BR, Johnson M, Urban Z. Mechanisms and treatment of cardiovascular disease in Williams-Beuren syndrome. *J Clin Invest.* 2008;118(5):1606-1615.
7. Yau EK, Lo IF, Lam ST. Williams-Beuren syndrome in the Hong Kong Chinese population: retrospective study. *Hong Kong Med J.* 2004;10(1):22-7.
8. Lin AE, Basson CT, Goldmuntz E, Magoulas PL, McDermott DA, McDonald-McGinn DM et al. Adults with genetic syndromes and cardiovascular abnormalities: Clinical history and management. *Genet Med.* 2008;10(7):469-494.
9. Collins RT. Cardiovascular disease in Williams syndrome. *Circulation.* 2013;127(21):2125-34.
10. Lense MD, Gordon RL, Key AP, Dykens EM. Neural correlates of cross-modal affective priming by music in Williams syndrome. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2014;9(4):529-53.
11. De Rubens FJ, Rodríguez LM, Hach JL, Del Castillo Ruiz V, Martínez HO. Cardiovascular spectrum in Williams-Beuren syndrome: the Mexican experience in 40 patients. *Tex Heart Inst J.* 2008;35(3):279-28.
12. Honjo RS, Dutra RL, Furusawa EA, Zanardo EA, Costa LS, Kulikowski LD et al. Williams-Beuren syndrome: A clinical study of 55 Brazilian patients and the diagnostic use of MLPA. *Biomed Res Int.* 2015;e903175. doi: 10.1155/2015/903175
13. Mervis CB and John AE. Cognitive and behavioral characteristics of children with Williams Syndrome: implications for intervention approaches. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010;154C(2):229-248.
14. Järvinen A, Ng R, Crivelli D, Arnold AJ, Woo-VonHoogenstyn N, Bellugi U. Relations between social-perceptual ability in multi and unisensory contexts, autonomic reactivity, and social functioning in individuals with Williams syndrome. *Neuropsychologia.* 2015;73:127-140.
15. Thornton-Wells TA, Cannistraci CJ, Anderson A, Kim CY, Eapen M, J Gore JC et al. Auditory attraction: activation of visual cortex by music and sound in Williams syndrome. *Am J Intellect Dev Disabil.* 2010;115(2):172-189.
16. Cuscó I, Coromina R, Bayés M, Flores R, Rivera-Brugués N, Campuzano N et al. Copy number variation at the 7q11.23 segmental duplications is a susceptibility factor for the Williams-Beuren syndrome deletion. *Genome Res.* 2008;18(5):683-694.
17. Edelmann L, Prosnitz A, Pardo S, Bhatt J, Cohen N, Lauriat T et al. An atypical deletion of the Williams-Beuren syndrome interval implicates genes associated with defective visuospatial processing and autism. *J Med Genet.* 2007;44(2):136-43.
18. Bayés M, Magano LF, Rivera N, Flores R, Pérez L. Mutational mechanisms of Williams-Beuren syndrome deletions. *Am J Hum Genet.* 2003;73(1):131-151.
19. Kozel BA, Danback J, Waxler J, Knutson RH, De las Fuentes L, Reusz GS et al. Williams syndrome predisposes to vascular stiffness modified by anti-hypertensive use and copy number changes in NCF1. *Hypertension.* 2014;63(1):74-79.
20. Marshall CR, Young EJ, Pani AM, Freckmann ML, Lacassie Y, Howald C et al. Infantile spasms is associated with deletion of the MAGI2 gene on chromosome 7q11.23-q21.11. *Am J Hum Genet.* 2008;83(1):106-11.
21. Porter MA, Dobson-Stone C, Kwok JB, Schofield PR, Beckett W, Tassabehji M. A role for transcription factor GTF2IRD2 in executive function in Williams-Beuren syndrome. *PloS One.* 2012;7(10):e47457.
22. Yagihashi T, Torii C, Takahashi R, Omori M, Kosaki R, Yoshihashi H et al. Clinical utility of an array comparative genomic hybridization analysis for Williams syndrome. *Congenit Anom.* 2014;54(4):225-7.

23. Frangiskakis JM, Ewart AK, Morris CA, Mervis CB, Bertrand J, Robinson BF et al. LIM-kinase1 hemizygosity implicated in impaired visuospatial constructive cognition. *Cell*. 1996;86(1):59-69.
24. Martin CL and Warburton D. Detection of chromosomal aberrations in clinical practice: From karyotype to genome sequence. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2015;16:309-26.
25. Osborne L. Animal models of Williams syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154C(2):209-219.
26. Botta A, Novelli G, Mari M, Novelli A, Sabani M, Korenberg J et al. Detection of an atypical 7q11.23 deletion in Williams syndrome patients which does not include the STX1A and FZD3 genes. *J Med Genet*. 1999;36(6):478-480.
27. Ferrero GB, Howald C, Micale L, Biamino E, Augello B, Fusco C et al. An atypical 7q11.23 deletion in a normal IQ Williams-Beuren syndrome patient. *Eur J Hum Genet*. 2010;18(1):33-38.
28. Gagliardi C, Bonaglia MC, Selicorni A, Borgatti R, Giorda R. Unusual cognitive and behavioural profile in a Williams syndrome patient with atypical 7q11.23 deletion. *J Med Genet*. 2003;40(7):526-30.
29. Hirota H, Matsuoka R, Chen XN, Salandanian LS, Lincoln A, Rose FE et al. Williams syndrome deficits in visual spatial processing linked to GTF2IRD1 and GTF2I on chromosome 7q11.23. *Genet Med*. 2003;5(4):311-21.30.
30. Howald C, Merla G, Digilio MC, Amenta S, Lyle R, Deutsch S et al. Two high throughput technologies to detect segmental aneuploidies identify new Williams Beuren syndrome patients with atypical deletions. *J Med Genet*. 2006;43(3):266-273.
31. Hoeft F, Dai L, Haas BW, Sheau K, Mimura M, Mills D et al. Mapping genetically controlled neural circuits of social behavior and visuo-motor integration by a preliminary examination of atypical deletions with Williams syndrome. *PLoS One*. 2009;8(8):e104088.
32. Heller R, Rauch A, Lutgert S, Schroder B, Winterpacht A. Partial deletion of the critical 1.5 Mb interval in Williams-Beuren syndrome. *J Med Genet*. 2003;40(8):e99.
33. Karmiloff-Smith A, Grant J, Ewing S, Carette MJ, Metcalfe K, Donnai D et al. Using case study comparisons to explore genotype-phenotype correlations in Williams-Beuren syndrome. *J Med Genet*. 2003;40(2):136-40.
34. Dai L, Bellugi U, Chen N, Pulst-Korenberg AM, Järvinen-Pasley A, Tirosh-Wagner T et al. Is it Williams syndrome? GTF2IRD1 implicated in visual-spatial construction and GTF2I in sociability revealed by high-resolution arrays. *Am J Med Genet A*. 2009;149A(3):302-314.
35. Antonell A, Del Campo M, Magano LF, Kaufmann L, de la Iglesia JM, Gallastegui F et al. Partial 7q11.23 deletions further implicate GTF2I and GTF2IRD1 as the main genes responsible for the Williams-Beuren syndrome neurocognitive profile. *J Med Genet*. 2010;47(5):312-20.
36. Delgado LM, Gutierrez M, Augello B, Fusco C, Micale L, Merla G et al. A 1.3-Mb 7q11.23 atypical deletion identified in a cohort of patients with Williams-Beuren syndrome. *Mol Syndromol*. 2013;4(3):143-147.
37. Fusco C, Micale L, Augello B, Pellico MT, Menghini D, Alfieriet P et al. Smaller and larger deletions of the Williams-Beuren syndrome region implicate genes involved in mild facial phenotype, epilepsy and autistic traits. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(1):64-70.
38. Euteneuer J, Carvalho CM, Kulkarni S, Vineyard M, Grady RM, Lupski JR et al. Molecular and phenotypic characterization of atypical Williams-Beuren syndrome. *Clin Genet*. 2014;86(5):487-91.
39. Wu Y, Nickerson E, Shaffer L, Keppler-Noreuil K, Muilenburg A. A case of Williams syndrome with a large, visible cytogenetic deletion. *J Med Genet*. 1999;36(12):928-932.
40. Tassabehji M. Williams-Beuren syndrome: a challenge for genotype-phenotype correlations. *Hum Mol Gent*. 2003;12(2):229-237.
41. Pober B, Wang E, Caprio S, Petersen K, Brandt C, Stanley L, Osborne L, Dziura J, Gulanski B. High prevalence of diabetes and pre-diabetes in adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2010;154C(2):291-298.
42. Pani A, Hobart H, Morris C, Mervis C, Bray-Ward P, Kimberley K, Rios C, Clark R, Gulbranson M, Gowans G, Gregg R. Genome rearrangements detected by SNP microarrays in individuals with intellectual disability referred with possible Williams syndrome. *PLoS One*. 2010;5(8):e12349.