

Síndrome de Tatton-Brown-Rahman: Reporte de caso de variante en el gen *DNMT3A* no descrita previamente asociada al síndrome

Tatton-Brown-Rahman Syndrome: Case report and *DNMT3A* variant not previously reported associated to the syndrome

Fernanda Martin M.^a, Catherine Díaz S.^{b,d}, Magdalena Mira O.^{c,d}

^aDepartamento Genética Clínica, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^bUnidad de Genética, Hospital Dr. Roberto del Río. Santiago, Chile.

^cUnidad Endocrinología Pediátrica, Hospital Dr. Roberto del Río. Santiago, Chile.

^dClínica Santa María. Santiago, Chile.

Recibido: 1 de septiembre de 2021; Aceptado: 4 de enero de 2022

¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

El síndrome de Tatton-Brown-Rahman se caracteriza por sobrecrecimiento asociado a discapacidad intelectual, y dismorfias faciales. Es causado por variantes en el gen *DNMT3A* y su diferenciación clínica de otros síndromes de sobrecrecimiento puede ser difícil por su superposición fenotípica.

¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Describimos el caso de un escolar chileno con el síndrome, portador de una variante en *DNMT3A* no descrita previamente en asociación al fenotipo. Este estudio contribuye a ampliar el espectro genotípico del síndrome y a su descripción fenotípica, aún en desarrollo.

Resumen

El Síndrome de Tatton Brown Rahman (STBR) es un síndrome de sobrecrecimiento recientemente reportado, producido por variantes en el gen *DNMT3A*. La descripción de su fenotipo y diferencias con sus principales diagnósticos diferenciales se encuentran aún en desarrollo, con pocos sujetos de origen latinoamericano identificados. **Objetivo:** Describir un caso de STBR en un individuo de población chilena para ampliar el espectro fenotípico y genotípico de este nuevo síndrome. **Caso Clínico:** Escolar de 9 años diagnosticado con STBR a través de secuenciación completa de exoma (WES) en quien se identificó la variante *DNMT3A*: c.2311C > T, p. (Arg771*) no reportada previamente en la literatura en individuos con la condición. Presentaba las principales características de este síndrome con sobrecrecimiento desde la etapa neonatal, discapacidad intelectual leve asociada a trastorno del espectro autista, ausencia de anomalías mayores en órganos internos y dismorfias características con facies tosca, cejas horizontalizadas e incisivos centrales superiores prominentes. Tuvo un electroencefalograma alterado con frecuente actividad epileptiforme interictal temporal izquierda, sin historia de convulsiones, y resonancia magnética de cerebro normal. Además, presentaba

Palabras clave:

Sobrecrecimiento;
Tatton-Brown-Rahman;
Epigenética;
DNMT3A

una edad ósea avanzada, hallazgo común en otros síndromes de sobrecrecimiento pero no reportado con frecuencia en el STBR. El estudio genético de su hermana resultó normal y no se pudo realizar el estudio de segregación de la variante identificada en los padres. **Conclusiones:** El reporte de este caso contribuye a ampliar el espectro genotípico del síndrome y a la caracterización de las manifestaciones fenotípicas incluyendo individuos de distintas etnias, recalando sus características más comunes y otras que dificultan su diagnóstico diferencial de otros síndromes de sobrecrecimiento.

Abstract

Tatton Brown Rahman Syndrome (TBRS) is a recently described overgrowth syndrome caused by variants in the *DNMT3A* gene. The description of its phenotype and the differences with its main differential diagnoses are still under development, with very few individuals of Latin American origin described to date. **Objective:** To describe a Chilean case of TBRS in order to broaden the phenotypic and genotypic spectrum of this new syndrome. **Clinical Case:** 9-year-old boy diagnosed with TBRS through whole-exome sequencing (WES), which showed a variant in *DNMT3A*: c.2311C > T, p. (Arg771*) that has not been previously reported in the literature in individuals with the condition. He presented the main characteristics of this syndrome with overgrowth from the neonatal stage, mild intellectual disability associated with autism spectrum disorder, absence of major abnormalities in internal organs, and characteristic dysmorphism with coarse facies, horizontal eyebrows, and prominent upper central incisors. An EEG showed alterations due to frequent interictal epileptiform activity in the left temporal region, with no history of seizures, and normal brain MRI. In addition, he presented advanced bone age, a common finding in other overgrowth syndromes but not frequently reported in TBRS. A sister showed normal genetic study and the segregation study of the variant identified in the parents could not be performed. **Conclusions:** The report of this case broadens the genotypic spectrum of the syndrome and contributes to the characterization of the phenotypic manifestations including individuals of different ethnicities, emphasizing its most common characteristics and others that hinder its differential diagnosis from other overgrowth syndromes.

Keywords:

Overgrowth;
Tatton-Brown-
Rahman;
Epigenetic;
DNMT3A

Introducción

Los síndromes de sobrecrecimiento se caracterizan por exceso de crecimiento pre o postnatal con un peso, talla o circunferencia craneana (CC) ≥ 2 desviaciones estándar (DE) sobre la media para la edad y el género, asociado a otras alteraciones fenotípicas que pueden superponerse entre los distintos síndromes, y con frecuencia a un riesgo aumentado de desarrollo de tumores^{1,2}. Generalmente son causados por alteraciones en factores implicados en el control de la proliferación celular o de marcadores epigenéticos, con mecanismos moleculares subyacentes variados, incluyendo variantes puntuales en genes, desórdenes de impronta y variantes de número de copias³.

El Síndrome de Tatton Brown Rahman (STBR OMIM #615879) se describió en el año 2014 en individuos con sobrecrecimiento estudiados mediante secuenciación completa de exoma (WES por sus siglas en inglés) donde se identificaron variantes heterocigotas en el gen *DNMT3A*⁴. Este codifica una enzima ADN metiltransferasa involucrada en el establecimiento de marcas de metilación durante el desarrollo embrionario y su acción está asociada a otras enzimas previa-

mente involucradas en trastornos de sobrecrecimiento como NSD1, asociada al Síndrome de Sotos^{5,6}.

El sobrecrecimiento y discapacidad intelectual (DI) son las características encontradas con mayor frecuencia en el STBR reportadas en $> 80\%$ de los casos, y su diagnóstico se basa en la presencia de estos dos rasgos y de una variante germinal en *DNMT3A*^{7,8}. Otros hallazgos presentes en el 20%-80% de los individuos son una apariencia facial distintiva que evoluciona en el tiempo haciéndose aparente en la adolescencia con cejas bajas, prominentes y horizontales; incisivos centrales prominentes, hipermovilidad articular, obesidad, hipotonía, alteraciones psiquiátricas y del comportamiento, cifoescoliosis y convulsiones no febriles⁸. Se han reportado más de 80 individuos con el síndrome con un patrón de herencia autosómico dominante con expresividad variable. La mayoría de los casos reportados han sido *de novo*, sin embargo, existen reportes de casos familiares y de mosaicismo paterno⁹⁻¹¹.

La descripción de su fenotipo y diferencias con sus principales diagnósticos diferenciales se encuentran aún en desarrollo, con muy pocos individuos de origen latinoamericano descritos. Presentamos el caso de un paciente de nacionalidad chilena con sobrecrecimien-

to, en quién se encontró a través de WES una variante probablemente patogénica en el gen *DNMT3A* no reportada previamente en la literatura en individuos con el STBR, con el objetivo de ampliar el espectro fenotípico y genotípico de este nuevo síndrome.

Caso Clínico

Escolar de 9 años, segundo hijo de padres no consanguíneos, de estatura 167 cm el padre y 160 cm la madre (dentro del promedio para la población chilena), ella con antecedente de sarcoidosis pulmonar. Su hermana mayor de 11 años presentó una edad ósea avanzada de 13 años a sus 10 años con 7 meses de edad cronológica, sin alteración de la talla asociada. Además, a ella se le diagnosticó trastorno de déficit atencional con hiperactividad (TDAH) y sobrepeso, sin alteraciones cognitivas o dismorfias asociadas.

El embarazo fue controlado, sin patologías asociadas y nació a las 37 semanas de edad gestacional mediante cesárea con un peso de 3.960 kg (2,25 DE) catalogado como grande para la edad gestacional, talla de 51 cm (1,04 DE), CC de 37.5 cm (3,62 DE) de acuerdo con las curvas de Alarcón y Pittaluga¹², y puntuación de APGAR 9-9.

Durante su etapa neonatal presentó síndrome hipotónico manejado con rehabilitación motora con buena evolución. En cuanto a su desarrollo psicomotor caminó a los 15 meses de edad y presentó un retraso en el inicio del lenguaje. A los 7 años fue diagnosticado con dispraxia verbal y motora, y a sus 9 años estaba en proceso de adquisición de capacidad de lecto-escritura en un colegio especial.

Desde su etapa de lactante estuvo por sobre la normalidad en las curvas de crecimiento en talla, peso y CC. A sus 9 años tuvo un peso de 57,7 kg (2,67 DE), talla 150 cm (2,42 DE), Índice de masa corporal (IMC) 25,6 (2,48 DE) de acuerdo con las curvas antropométricas de la OMS¹³, CC 57,5 (≥ 2 DE) de acuerdo con las curvas de Nellhaus¹⁴, y envergadura de 160 cm, con segmentos corporales proporcionados. Su desarrollo puberal a los 9 años fue de Tanner I, acorde a su edad. No presentó trastornos de la alimentación a lo largo de su vida.

Sus exámenes hormonales y bioquímicos incluyendo hormonas tiroideas, IGF-1, gonadotrofinas, testosterona, calcio-fósforo, glicemia y hemoglobina glicosilada se encontraron dentro de rangos normales. Presentó un perfil lipídico alterado a sus 9 años con un colesterol total de 196 mg/dL y triglicéridos de 162 mg/dL. En la radiografía de carpo destacó una edad ósea avanzada de 13 años, a sus 8 años y 10 meses cronológicos de edad.

En la esfera neurológica se diagnosticó con DI leve,

trastorno del espectro autista (TEA) de alto rendimiento y TDAH, y estuvo en tratamiento con metilfenidato 10 mg al día. Las principales manifestaciones neurocognitivas que presentaba eran dificultades en el lenguaje expresivo con dislalias, alteraciones en la motricidad fina y modulación sensorial. Presentó dificultades para la mantención del sueño. A lo largo de su vida mantuvo tratamiento integral con fonoaudiología, terapia ocupacional, y psicopedagogía, mostrando avances positivos en todas las áreas con las terapias y sin diagnósticos de trastornos del comportamiento o conducta. Presentó un electroencefalograma alterado con muy frecuente actividad epileptiforme interictal temporal izquierda, sin historia de convulsiones, y se realizó una resonancia magnética de cerebro a los 9 años con resultado normal.

En la evaluación cardiovascular, no presentaba anomalías cardíacas, la presión arterial era normal, electrocardiograma sin alteraciones, holter de ritmo normal y una evaluación mediante ecocardiograma normal.

Entre los otros estudios realizados destacó neutropenia leve (con recuento absoluto de neutrófilos de 1.470/uL), con estudio de la variante V617F en el gen *JAK-2* para Síndrome Mieloproliferativo negativo. Audiometría e impedanciometría sin alteraciones, y ecotomografía abdominal normal. Fue operado de adenoidectomía a los 3 años y 6 meses.

Desde el punto de vista genético fue estudiado mediante cariograma con un cariotipo 46,XY y se descartó el diagnóstico de Síndrome de X frágil mediante estudio molecular con PCR triple primer (TP-PCR) por su retraso del lenguaje.

A los 9 años fue evaluado por una especialista en genética clínica evidenciándose al examen físico rasgos toscos, cabello claro, frente prominente, estrechez bitemporal, cejas prominentes y horizontalizadas, pabellones auriculares de implantación baja, aumento de relleno palpebral, puente nasal ancho y plano, pestañas largas, fisuras palpebrales descendentes, ojos hundidos y de color verde, pliegue infraorbitario bilateral, mejillas rellenas, narinas antevertidas, labio superior en forma de cupido e inferior relleno, e incisivos centrales superiores prominentes (figura 1). Aparte de las dismorfias faciales descritas, no se encontraron otros rasgos dismórficos al examen físico completo del paciente.

Fue estudiado mediante WES en el laboratorio comercial CENTOGENE a través de una plataforma Illumina, encontrándose una variante heterocigota en el gen *DNMT3A*, NM_022552.4:c.2311C > T, p. (Arg771*), localizada en el cromosoma 2 en la posición 25463182 (Posición de referencia rs779626155) de acuerdo a la versión GRCh37/hg19 del genoma humano. La variante detectada se encuentra en una región



Figura 1. Fenotipo facial a los 9 años de edad. Nótese rasgos toscos, cabello claro, frente prominente, estrechez bitemporal, cejas horizontalizadas, pabellones auriculares de implantación baja, mejillas rellenas, narinas antevertidas, labio superior en forma de cupido e inferior relleno, incisivos centrales superiores prominentes.

de adecuada cobertura y profundidad por las lecturas de la secuenciación ($\geq 20x$) y fue confirmada mediante secuenciación de Sanger. La variante genera un codón prematuro de parada y de acuerdo a los criterios del American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG) fue clasificada como probablemente patogénica. Esta variante no ha sido identificada previamente en individuos con el STBR, sin embargo, ha sido descrita asociada a adenocarcinoma colorectal¹⁵.

Dados los antecedentes de edad ósea avanzada, sobrepeso y TADH en la hermana, ella también fue estudiada mediante WES, descartando la presencia de la variante en *DNMT3A* identificada en el probando, y no se identificaron variantes patogénicas asociadas al fenotipo descrito. No se pudo realizar el estudio de segregación en los padres de la variante identificada, sin embargo, ninguno de ellos presentaba alteraciones en la historia clínica o dismorfias al examen físico sugierentes de enfermedad, teniendo ambos historia de un desarrollo intelectual, antropométrico y puberal normales.

Discusión

Los síndromes de sobrecrecimiento han ido en constante aumento en las últimas décadas y el WES

ha demostrado un alto rendimiento diagnóstico identificando la causa molecular hasta en un 50% de los casos, con al menos 14 genes involucrados³. Un número significativo de casos es producido por variantes patogénicas en genes de regulación epigenética: *NSD1*, *EZH2*, *DNMT3A*, *CHD8* y *EED*². Las variantes patogénicas más frecuentes son en *NSD1* (34%), *EZH2* (4,8%) y *DNMT3A* (2,5%), los dos primeros genes asociados al Síndrome de Sotos y de Weaver respectivamente³.

El paciente de este artículo presenta un fenotipo compatible con STBR con sobrecrecimiento presente desde la etapa neonatal acompañado de trastornos del neurodesarrollo (tabla 1). La DI en los individuos con STBR varía desde individuos con capacidad limítrofe a DI severa, frecuentemente acompañada de TEA cuya severidad suele disminuir con la edad^{7,16}.

Los principales diagnósticos diferenciales de este nuevo síndrome de sobrecrecimiento son el Síndrome de Sotos (OMIM #117550), de Weaver (OMIM #277590) y de Malan (OMIM #614753)¹. Estos comparten en su presentación el sobrecrecimiento postnatal asociado a alteraciones del neurodesarrollo, y presentan diferencias primordialmente en cuanto a las dismorfias faciales. La edad ósea avanzada presente en el paciente de este reporte es una característica común en los Síndrome de Sotos y de Weaver, pero no ha sido

Tabla 1. Frecuencia de las principales características clínicas en el Síndrome de Tatton Brown Rahman de acuerdo a reportes publicados^{7,8,13} y manifestaciones en el paciente de este reporte

	Reportes publicados	Reporte actual
<i>Alteraciones del neurodesarrollo</i>		
Discapacidad intelectual	94%	Presente
Alteraciones del comportamiento y psiquiátricas	51%	Presente
Trastorno de déficit atencional e hiperactividad	7%	Presente
Trastorno del espectro autista	36% - 44%	Presente
Convulsiones	20%	Ausente
Retraso del desarrollo psicomotor	8%	Presente
Retraso del desarrollo del lenguaje	6%	Presente
<i>Alteraciones del crecimiento</i>		
Talla > 2 DE	71%	Presente
Peso > 2DE	59%	Presente
Circunferencia craneana > 2DE	41%	Presente
Peso de nacimiento > 2 DE	28%	Presente
Talla de nacimiento > 2DE	18%	Ausente
<i>Dismorfias faciales</i>		
Cejas horizontalizadas	24%	Presente
Cejas gruesas	20%	Ausente
Frente amplia	16%	Presente
Cara larga ovalada	12%	Ausente
Filtrum marcado	11%	Ausente
Paladar alto	9%	Ausente
Fisuras palpebrales descendentes	8%	Presente
Labio superior y bermellón finos	7%	Presente
Puente nasal ancho	2%	Presente
<i>Otras manifestaciones</i>		
Hipermovilidad articular	55%	Ausente
Hipotonía	51%	Presente
Cifoescoliosis	29%	Ausente
Pie Plano	7%	Ausente

reportada con frecuencia en el STBR¹⁶. La edad ósea avanzada en la hermana del probando, quién no porta la variante identificada en *DNMT3A*, plantea la posibilidad de que existan otros factores familiares asociados a esta manifestación.

Las dismorfias faciales del paciente presentado son compatibles con las de otros pacientes con STBR, con rasgos toscos con presencia de cejas horizontalizadas e incisivos centrales superiores prominentes como dismorfias más frecuentes^{1,8}. La facies típicamente descrita en el Síndrome de Sotos es alargada, con una frente prominente, mentón largo y prominente, escaso cabello fronto-temporal y fisuras palpebrales descenden-

tes¹⁷. Por otra parte, en el Síndrome de Weaver, se describen pabellones auriculares grandes y carnosos, una frente amplia, hipertelorismo ocular y microretrognatia¹⁸. Dentro de las manifestaciones en otros sistemas que acompañan a estos síndromes, en el Síndrome de Sotos, destacan la hipotonía, anomalías cardíacas, renales y cerebrales, y manifestaciones esqueléticas como escoliosis y pie plano. En el Síndrome de Weaver son frecuentes la piel laxa, camptodactilia y hernia umbilical^{17,18}. Muchas de estas características pueden estar presentes también en el STBR con distinta frecuencia (tabla 1).

Actualmente no existen guías de seguimiento o tra-

tamientos específicos para el síndrome, no obstante, se recomienda dentro de su evaluación la realización de ecocardiograma al diagnóstico, evaluar el grado de hipotonía e hipermovilidad articular para determinar la necesidad de ejercicios dirigidos, y que los clínicos estén alerta a complicaciones como alteraciones del comportamiento/psiquiátricas, cifoescoliosis y convulsiones⁸. El hallazgo de neutropenia amerita un seguimiento a pesar de que no existen protocolos definidos de supervisión de tumores, recomendándose la vigilancia clínica de posibles síntomas asociados a cáncer hematológico⁸.

Se han descrito distintos tipos de variantes patogénicas en el gen *DNMT3A* causantes de STBR, entre ellas variantes de tipo cambio de sentido, variantes sin sentido, variantes de cambio de marco de lectura y deleciones completas del gen. Las variantes de cambio de sentido que afectan los principales dominios funcionales de la proteína son las más frecuentes^{7,11,19}.

Las variantes somáticas en *DNMT3A* son comunes en neoplasias, encontrándose en cerca de un tercio de los pacientes con leucemia mieloide aguda (LMA) y en otras neoplasias hematológicas²⁰. Se han reportado dos casos de pacientes con STBR con LMA y un caso con meduloblastoma. Aún no está determinado si existe un mayor riesgo de neoplasias asociado a este síndrome²⁰⁻²³. El espectro de variantes entre aquellas somáticas identificadas en neoplasias y las germinales en individuos con STBR es diferente, pero existen casos de STBR causados por algunas de las variantes más comunes en LMA²⁰. En el caso reportado, la variante había sido descrita previamente como una variante somática en adenocarcinoma colorectal¹⁵.

Por otra parte, variantes somáticas en *DNMT3A* son comúnmente observadas en individuos sanos asociado a hematopoyesis clonal relacionada a la edad, pudiendo encontrarse presentes en bases de datos de población control, lo que se debe tener en cuenta al realizar el análisis de patogenicidad de estas^{7,22}.

La variante sin sentido encontrada en el probando fue inicialmente clasificada como probablemente patogénica por el laboratorio comercial. Su clasificación actual según criterios de la ACMG corresponde a una variante patogénica por tratarse de una variante truncante en un gen cuya pérdida de función y haploinsuficiencia es un mecanismo conocido de enfermedad, por su ausencia en grandes bases de datos de población control (gnomAD genomas); y predicciones de patogenicidad por herramientas computacionales *in silico* (Mutationtaster) que predicen que trunca la proteína o produce degradación del RNA mensajero mediada por variantes terminadoras^{16,24,25}. Aún no hay estudios funcionales reportados que demuestren su patogenicidad *in vitro*.

Conclusión

El WES permitió identificar una variante patogénica en *DNMT3A* que no ha sido previamente reportada en la literatura en pacientes con STBR en un individuo de origen latinoamericano. El diagnóstico de la causa subyacente al sobrecrecimiento permitió concluir la realización de exámenes en búsqueda de una etiología y enfocar las evaluaciones a la pesquisa precoz de potenciales complicaciones mediante una evaluación inicial cardiológica, seguimiento neurológico y hemato-oncológico orientado a la supervisión de neoplasias hematológicas. El diagnóstico recalca además la necesidad de un manejo multidisciplinario continuo con énfasis en el tratamiento y vigilancia de las manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas al STBR, y permitió realizar un asesoramiento genético a los padres acorde a la herencia reportada para el síndrome. Una limitación de este reporte es que no se confirmó la presencia o ausencia de la variante en los padres, por lo que no se puede afirmar que se trate de una variante presuntamente *de novo*.

Por otra parte, el reporte de nuevos casos de diferentes etnias permitirá generar mejores correlaciones genotipo-fenotipo en este síndrome, de prevalencia desconocida y posiblemente subdiagnosticado, para así delimitar su historia natural y elaborar pautas de seguimiento. La ampliación del espectro de variantes a su vez permitirá comprender mejor el mecanismo molecular subyacente, la relación que existe entre las variantes somáticas y germinales en este gen y determinar si esto se relaciona a un riesgo aumentado de neoplasias.

Responsabilidades Éticas

Protección de personas y animales: Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

Confidencialidad de los datos: Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado: Los autores han obtenido el consentimiento informado de los padres (tutores) de la paciente y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Referencias

- Brioude F, Toutain A, Giabicani E, et al. Overgrowth syndromes - clinical and molecular aspects and tumour risk. *Nat Rev Endocrinol*. 2019;15(5):299-311.
- Burkhardt DD, Tatton-Brown K, Dobyns W, et al. Approach to overgrowth syndromes in the genome era. *Am J Hum Genet*. 2019;181(4):483-90.
- Tatton-Brown K, Loveday C, Yost S, et al. Mutations in Epigenetic Regulation Genes Are a Major Cause of Overgrowth with Intellectual Disability. *Am J Hum Genet*. 2017;100(5):725-36.
- Tatton-Brown K, Seal S, Ruark E, et al. Mutations in the DNA methyltransferase gene DNMT3A cause an overgrowth syndrome with intellectual disability. *Nat Genet*. 2014;46(4):385-8.
- Lyko F. The DNA methyltransferase family: A versatile toolkit for epigenetic regulation. *Nat Rev Genet*. 2018;19(2):81-92.
- Weinberg DN, Papillon-Cavanagh S, Chen H, et al. H3K36me2 recruits DNMT3A and shapes the intergenic DNA methylation landscape. *Nature*. 2019;573(7773):281-6.
- Lane C, Tatton-Brown K, Freeth M. Tatton-Brown-Rahman syndrome: cognitive and behavioural phenotypes. *Dev Med Child Neurol*. 2020;62(8):993-8.
- Tatton-Brown K, Zachariou A, Loveday C, et al. The Tatton-Brown-Rahman Syndrome: A clinical study of 55 individuals with de novo constitutive DNMT3A variants. *Wellcome Open Res*. 2018;3:1-17.
- Balci TB, Strong A, Kalish JM, et al. Tatton-Brown-Rahman syndrome: Six individuals with novel features. *Am J Hum Genet*. 2020;182(4):673-80.
- Xin B, Marino TC, Szekeley J, et al. Novel DNMT3A germline mutations are associated with inherited Tatton-Brown-Rahman syndrome. *Clin Genet*. 2017;91(4):623.
- Lee CG, Jang JH, Seo JY. First identified Korean family with Tatton-Brown-Rahman syndrome caused by the novel DNMT3A variant c.118G > C p. (Glu40Gln). *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2019;24(4):253-6.
- Alarcón RJ, Alarcón VY, Hering AE, et al. Curvas antropométricas de recién nacidos chilenos. *Rev Chil Pediatr*. 2008;79(4):364-72.
- OMS. Patrones de crecimiento de escolares y adolescentes entre 5 años 1 mes y 19 años [Internet]. 2007 [cited 2021 Dec 8]. Available from: <http://www.who.int/growthref/en/>
- Nellhaus G. Head circumference from birth to eighteen years. *Practical composite international and interracial graphs*. *Pediatrics*. 1968;41(1):106-14.
- Schrader KA, Cheng DT, Prasad M, et al. Germline Variants in Targeted Tumor Sequencing Using Matched Normal DNA. *JAMA Oncol*. 2017;2(1):104-11.
- Tenorio J, Alarcón P, Arias P, et al. Further delineation of neuropsychiatric findings in Tatton-Brown-Rahman syndrome due to disease-causing variants in DNMT3A: seven new patients. *Eur J Hum Genet*. 2020;28(4):469-79.
- Tatton-Brown K, Douglas J, Coleman K, et al. Genotype-phenotype associations in Sotos syndrome: An analysis of 266 individuals with NSD1 aberrations. *Am J Hum Genet*. 2005;77(2):193-204.
- Tatton-Brown K, Murray A, Hanks S, et al. Weaver syndrome and EZH2 mutations: Clarifying the clinical phenotype. *Am J Hum Genet*. 2013;161(12):2972-80.
- Okamoto N, Toribe Y, Shimojima K, et al. Tatton-Brown-Rahman syndrome due to 2p23 microdeletion. *Am J Hum Genet*. 2016;170(5):1339-42.
- Hollink IHIM, van den Ouweland AMW, Beverloo HB, et al. Acute myeloid leukaemia in a case with Tatton-Brown-Rahman syndrome: The peculiar DNMT3A R882 mutation. *J Med Genet*. 2017;54(12):805-8.
- Kosaki R, Terashima H, Kubota M, et al. Acute myeloid leukemia-associated DNMT3A p. Arg882His mutation in a patient with Tatton-Brown-Rahman overgrowth syndrome as a constitutional mutation. *Am J Hum Genet*. 2017;173(1):250-3.
- Shen W, Heeley JM, Carlston CM, et al. The spectrum of DNMT3A variants in Tatton-Brown-Rahman syndrome overlaps with that in hematologic malignancies. *Am J Hum Genet*. 2017;173(11):3022-8.
- Sweeney KJ, Mottolese C, Belot A, et al. The first case report of medulloblastoma associated with Tatton-Brown-Rahman syndrome. *Am J Hum Genet*. 2019;179(7):1357-61.
- National Center for Biotechnology Information. ClinVar [VCV000419534.4], <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/variation/VCV000419534.4>.
- Richards S, Aziz N, Bale S, et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants: A joint consensus recommendation of the American College of Medical Genetics and Genomics and the Association for Molecular Pathology. *Genet Med*. 2015;17(5):405-24.