

Caracterización clínica, psicológica y neuropsicológica del síndrome CTNNB1

Mercè Pallarès Sastre

Neuro-e-Motion
Equipo de Investigación sobre aspectos Neuropsicológicos
y Psicosociales de las Enfermedades Raras

Doctorado en Psicología
Departamento de Psicología
Facultad de Ciencias de la Salud
Universidad de Deusto

 **Deusto**
Universidad de Deusto
Deustuko Unibertsitatea
University of Deusto



Facultad de Ciencias de la Salud
Programa de Doctorado en Psicología
Departamento de Psicología

Caracterización clínica, psicológica y neuropsicológica del síndrome CTNNB1

Tesis doctoral presentada por Mercè Pallarès Sastre, para obtener
el título de Doctora por la Universidad de Deusto de acuerdo con
los requisitos del título de Doctorado Internacional

Doctoranda

Mercè Pallarès Sastre

Directora

Director

Dra. Maitane García Martín

Dr. Imanol Amayra Caro

Bilbao, marzo de 2026

Esta tesis se ha desarrollado en el Equipo de Investigación Neuro-e-Motion (Equipo de Investigación sobre aspectos Psicosociales de las Enfermedades Raras Neuromusculares, Neuromotoras y del Neurodesarrollo), perteneciente al Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Deusto. El Equipo Neuro-e-Motion ha sido reconocido por el Gobierno Vasco (Categoría B).

Este proyecto ha recibido financiación por parte del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades del Gobierno de España bajo el programa “Formación de Profesorado Universitario 2022” [FPU2022-00391].

La Dra. Maitane García Martín, profesora de la Universidad de Deusto, investigadora del equipo Neuro-e-Motion y directora de esta tesis, así como el Dr. Imanol Amayra Caro, Catedrático de la Universidad de Deusto, profesor titular e investigador principal del equipo Neuro-e-Motion, certifican que la tesis titulada “Caracterización clínica, psicológica y neuropsicológica del síndrome CTNNB1” representa un trabajo de investigación original, el cual es presentado por Mercè Pallarès Sastre para obtener el título de Doctora.

Directora

Director

Dra. Maitane García Martín

Dr. Imanol Amayra Caro

Bilbao, marzo 2026

Agradecimientos,

Tres años después de empezar este proceso me dispongo a cerrar una etapa, que lejos de ser una etapa meramente académica, ha sido para mí un antes y después en mi vida. Me mudé con 22 años a Bilbao, volví a la ciudad que me dejó tan buenos recuerdos durante mi estancia SICUE y, casi siete años más tarde, termino mi tesis doctoral en el mismo sitio.

Conocí a mis dos directores de tesis en 3.º de carrera cuando cursé la asignatura “Neuropsicología clínica”, en la que Maitane estaba como ayudante docente de Imanol. Curiosamente, fue esa la asignatura que me hizo volver un año más tarde para cursar el doble máster y especializarme en el ámbito de la neuropsicología. Aunque quizás hubiera elegido el mismo camino, creo firmemente que Imanol y Maitane tuvieron mucho que ver. Gracias Maitane por abrirme las puertas del equipo y prácticamente del mundo de la investigación; tu confianza y predisposición me han permitido encontrar el camino profesional que quiero seguir. Cuando me aceptaron en el máster y supe que volvería a la Universidad de Deusto, de las primeras cosas que hice fue rescatar tu correo electrónico. En mi cabeza ya pasaba la posibilidad de hacer el doctorado y no tuve ninguna duda en contactar contigo para empezar a colaborar en el equipo. Muy rápidamente conseguiste contagiarme tu amor por la investigación en la neuropsicología y me diste la confianza de ayudarte en tus proyectos. Aunque aún no sabía exactamente sobre qué terminaría haciendo la tesis, tenía claro que quería que tu fueras mi directora. Te estaré siempre agradecida por todas tus enseñanzas, por tener una metodología de trabajo ejemplar, y por formar juntas un gran equipo. Espero que nuestro camino siga de la mano muchos y muchos años más. Gracias también a ti, Imanol. Si esta tesis es una realidad a día de hoy, es gracias a tu generosidad y ganas de ayudar a la gente. Recuerdo el día que, prácticamente corriendo por el pasillo que conecta el equipo con tu despacho,

intentaste deletrear “CTNNB1”. Esti había contactado contigo por primera vez y tú, sin pensártelo dos veces, hiciste todo lo posible por ayudar a esa madre desamparada que reclamaba tu ayuda. Cinco años más tarde, Esti es la presidenta de la asociación de pacientes más potente que hay actualmente sobre la enfermedad y yo estoy defendiendo la primera tesis doctoral sobre el síndrome. Te estaré siempre agradecida, Imanol, por confiar en mí durante todo el proceso, romperme los esquemas cuando pensaba que lo tenía todo controlado y empujarme a ser mi mejor versión. He sido muy afortunada de teneros a los dos como directores de tesis; gracias.

La tercera persona responsable de que esta tesis sucediera es la presidenta de la Asociación CTNNB1, Esti. Ella es el claro ejemplo de que, ante las adversidades, hay gente que se vuelve más fuerte, resiliente y valiente. Una madre que no solo salió adelante después de recibir el diagnóstico de su hija, sino que se convirtió en su mejor versión. Lo que has conseguido estos últimos cinco años tiene un valor incalculable; has sido y sigues siendo la guía y el punto de referencia para todas las familias asociadas. Y, en lo que a mí respecta, creíste en mí y en el proyecto desde el minuto cero, ayudándome siempre en lo que fuese necesario y dándole valor y reconocimiento a mi trabajo. No quiero dejar de mencionar al maravilloso equipo que acompaña a Esti, la junta directiva de la asociación: Rodri, Pedro, Ana, Laura, Marta y Manolo. Gracias por ayudarme a organizar las evaluaciones, por tenerme siempre en cuenta y mover cielo y tierra por mí. De todo corazón: gracias.

Querría también agradecer a mis compañeras del equipo Neuro-e-Motion: Ane, Aitana, Irune, Alicia, Clara, Maddalen, Samuel, Elena, Óscar y Monika. Aunque cada uno siga su propia línea de investigación, compartir el día a día con vosotros ha hecho que este proceso sea una experiencia que no olvidaré nunca.

También quisiera expresar mi agradecimiento al consorcio IberoCTNNB1: a Rafa, Caroline, Ana, Sonia y Fabio, por su valiosa contribución a esta tesis. Gracias a esta colaboración, se han podido publicar los primeros artículos científicos de carácter multidisciplinar sobre el síndrome CTNNB1, marcando un hito relevante en el avance del conocimiento sobre el síndrome. Me siento profundamente orgullosa del equipo que hemos formado. Para mí, ha sido una experiencia enormemente enriquecedora trabajar con profesionales de distintas disciplinas, unidos por un mismo propósito y compromiso.

A la meua família, que ha viscut a distància este procés, i que he trobat tant a faltar. Viure lluny de casa m'ha fet valorar la importància d'estar envoltada de la gent que estimes, i d'expressar cada moment compartit al màxim. Al iaio, que va marxar quan jo just iniciava la tesi, i a qui trobo a faltar cada dia. Per ser un clar exemple de bondat, perseverança i de ser una bona persona. Sens dubte, tu sempre seràs el meu referent i m'acompanyaràs allà on vaja. A la iaia, la persona a qui segurament m'assemblo més, gràcies per ensenyar-me la teua fortalesa, a estimar com tu estimes els teus i a continuar lluitant malgrat les adversitats. Quina sort he tingut de tenir-vos com a iaies. Al meu mano gran, la persona que més creu en mi. Gràcies per ser-hi sempre, per fer que la distància no sigui tan evident, i per cuidar-nos l'un a l'altre com sempre ho hem fet. T'estimo molt Roger. Per últim, als meus pares, per recolzar-me en totes les decisions que he anat prenent al llarg de la vida, aconsellar-me i ajudar-me quan tos he necessitat. Gràcies per tot el que heu lluitat per mi, els sacrificis econòmics i vitals que heu fet per a que el Roger i jo poguéssim escollir el nostre camí professional i vital. Esta tesi també porta el vostre nom.

Al Martí. No vas dubtar ni un moment en venir amb mi a Bilbao, deixant enrere família i amics, i començar una nova etapa de la mà. Tu has estat cada dia al meu costat, escoltant-me i aconsellant-me tot i que els nostres mons professionals estiguin ben

allunyats. Gràcies per ser el meu motor, per recarregar-me les forces quan ho necessitava i alegrar-te de tot lo bo que em passa. Compartir aquesta experiència amb tu ha estat de les millors coses que m'han passat.

També vull agrair les meues amigues, començant per la Mireia. Has format part de tot el procés, des del SICUE fins al final de tot. Trobar-te ha estat una de les millors coses que m'ha donat el País Basc. Quiero agradecer también a la gente que he conocido en Bilbao pero que espero tener por muchos años más: Javi, Carol e Imanol, gracias por todo. A les amigues de Bot, en especial la Judit, la Clàudia i la Júlia, per continuar estant presents tot i la distància i fer dels retrobaments algo molt esperat. Espero que la vida ens permeti seguir juntes molts i molts anys.

I would like to sincerely thank Dr. Laurent Servais for the opportunity to spend three months with the STRONG research team, and all the team members for their warm welcome and support throughout this enriching experience. To my favourite Brit and Scot, Sophie and Camilla. Oxford would not have been nearly as fun, exciting, and amazing as it was without you. Those three months were enough for me to know that I want to keep you in my life. Thank you for making me feel at home, away from home.

Quería dejar para el final a las personas que han hecho de esto una realidad: los niños, niñas y familias de la Asociación CTNNBI España. ¡Qué suerte he tenido de formar parte de esta gran familia! Porque eso es lo que sois: una gran familia. Aunque solo me esté iniciando en el mundo de la investigación, habéis dejado en mí una huella que estoy segura de que me acompañará siempre a lo largo de los años. Gracias por todas las horas y esfuerzos dedicados a mi trabajo; todo esto ha sido posible gracias a vosotros.

A la meua família: iaio, iaia, mama, papa i mano.

També al meu company de vida, Martí.

Tos estimo.

Si em dius adeu,
vull que el dia sigui net i clar,
que cap ocell
trenqui l'harmonia del seu cant.

Que tinguis sort
i que trobis el que t'ha mancat
en mi.

Si em dius "et vull",
que el sol faci el dia molt més llarg,
i així, robar
temps al temps d'un rellotge aturat.

Que tinguem sort,
que trobem tot el que ens va mancar
ahir.

I així pren tot el fruit que et pugui donar
el camí que, a poc a poc, escrius per a demà.
Què demà mancarà el fruit de cada pas;
per això, malgrat la boira, cal caminar.

Si vens amb mi,
no demanis un camí planer,
ni estels d'argent,
ni un demà ple de promeses, sols
un poc de sort,
i que la vida ens doni un camí
ben llarg.

Que tinguem sort – Lluís Llach

Índice de contenidos

Prefacio	xxi
Glosario de abreviaturas.....	xxv
1. Abstract	29
2. Introducción	37
2.1 Síndrome CTNNB1	37
2.1.1 Contexto histórico y epidemiología	37
2.1.2 Etiología.....	38
2.1.2.1 Implicaciones de la β -catenina	40
2.1.3 Manifestaciones clínicas y del desarrollo	45
2.1.3.1 Sintomatología clínica.....	46
2.1.3.2 Sintomatología motora	49
2.1.3.3 Sintomatología cognitiva.....	52
2.1.3.4 Sintomatología conductual.....	56
2.1.4 Correlación genotipo fenotipo	60
2.1.5 Abordaje terapéutico de la enfermedad	65
2.2 Trastornos del neurodesarrollo.....	71
2.2.1 Enfermedades genéticas del neurodesarrollo.....	71
2.2.2 Enfermedades análogas al síndrome CTNNB1	73
2.2.2.1 Parálisis Cerebral.....	73
2.2.2.2 Trastorno del Espectro Autista.....	75

2.3	Avances y retos en genética y genómica.....	78
2.3.1	Diagnóstico genético.....	78
2.3.2	Terapia génica.....	81
2.4	Justificación del estudio	85
3.	Objetivos del estudio e hipótesis.....	89
	Artículo I	89
	Artículo II.....	90
	Artículo III.....	92
4.	Métodos	97
4.1	Muestra.....	97
4.1.1	Estudio I.....	97
4.1.2	Estudio II.....	98
4.1.2.1	Grupo clínico.....	98
4.1.3	Estudio III	98
4.1.3.1	Grupo clínico.....	98
4.1.3.2	Grupo control	99
4.2	Protocolo de evaluación: medidas clínicas, pruebas psicológicas y neuropsicológicas.....	99
4.2.1	Estudio I.....	100
4.2.2	Estudio II.....	100
4.2.3	Estudio III	104
4.3	Análisis de datos.....	107

4.3.1	Estudio I.....	107
4.3.2	Estudio II.....	107
4.3.3	Estudio III	107
4.4	Declaración ética	108
5.	Resultados	111
	Artículo I	113
	<i>“A systematic review of cognitive and behavioural symptoms in CTNNB1 syndrome”</i>	
	Artículo II.....	139
	<i>“Novel CTNNB1 gene variants in Spanish CTNNB1 syndrome patients: clinical and psychological manifestations”</i>	
	Artículo III.....	167
	<i>“Cognitive and adaptive functioning of CTNNB1 syndrome patients: A comparison with Autism Spectrum Disorder and Cerebral Palsy”</i>	
6.	Discusión	185
7.	Conclusions	203
8.	Referencias	209
9.	Anexos	243
9.1	Cuestionario <i>ad hoc</i> del neurodesarrollo.....	243
9.2	Trabajos adicionales.....	249
9.3	Dictamen del Comité de Ética.....	251

Esta tesis ha sido presentada con el objetivo de obtener el título de Doctora por la Universidad de Deusto, y es el resultado de tres estudios llevados a cabo en el Equipo de Investigación Neuro-e-Motion, vinculado al Departamento de Psicología, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Deusto. A continuación, se presentan los artículos publicados en revistas indexadas, junto a los indicadores de calidad (ISI Web of Science, Journal Citation Reports).

Artículo I

Pallarès-Sastre, M., Amayra, I., Salgueiro, M., Villanueva-Viar, E., Lasa-Aranzasti, A. y García, M. (2025). A systematic review of cognitive and behavioural symptoms in CTNNB1 Syndrome. *Neuropsychology Review*. <https://doi.org/10.1007/s11065-025-09660-y>

[IF: 5.0; Q1 Neurosciences]

Artículo II

Pallarès-Sastre, M., Amayra, I., Pulido, R., Nunes-Xavier, C.E., Bañuelos, S., Cavaliere, F. y García, M. (2025). Novel CTNNB1 gene variants in Spanish CTNNB1 Syndrome patients: clinical and psychological manifestations. *Journal of Autism and Developmental Disorders*. <https://doi.org/10.1007/s10803-025-06829-5>

[IF: 2.8; Q2 Psychology, Developmental]

Artículo III

Pallarès-Sastre, M., Amayra, I., Pulido, R., Nunes-Xavier, C.E., Bañuelos, S., Cavaliere, F. y García, M. (2025). Cognitive and adaptive functioning of CTNNB1 Syndrome patients: a comparison with Autism Spectrum Disorder and Cerebral Palsy. *Journal of Intellectual Disability Research*. <https://doi.org/10.1111/jir.13235>

[IF: 2.0; Q1 Education, Special]

Prefacio

Gracias al avance de nuevas tecnologías de diagnóstico en el campo de la genética, la identificación del número de síndromes con una etiología genética se ha incrementado significativamente en los últimos años. De hecho, el síndrome CTNNB1 fue detectado por primera vez en 2012 a partir de la técnica secuenciación del exoma y descrito de forma preliminar como una enfermedad del neurodesarrollo genética en 2015. Dado su reciente descubrimiento y la complejidad diagnóstica, es actualmente considerada una enfermedad rara por su baja prevalencia. No obstante, el número de casos diagnosticados ha aumentado de forma significativa y la edad del diagnóstico es cada vez más precoz, siendo la mayoría pacientes pediátricos. A su vez, se estima que existe un número considerable de casos de adultos que aún no han sido diagnosticados con el síndrome, teniendo en cuenta que hasta hace poco más de una década la enfermedad era desconocida. Hasta el momento, la literatura publicada sobre el síndrome es limitada; sin embargo, la mayoría de los estudios coinciden en la descripción de sus principales manifestaciones clínicas: microcefalia, anormalidades del tono muscular, discapacidad intelectual, alteraciones de la vista, problemas de lenguaje, problemas conductuales y sintomatología compatible con el Trastorno del Espectro Autista. No obstante, dichos estudios se han centrado principalmente en los aspectos genéticos y la descripción de los síntomas físicos, dejando de lado el estudio del perfil cognitivo y psicológico. Además, las limitaciones metodológicas en cuanto a la idoneidad de los protocolos de evaluación, el tamaño muestral reducido y la falta de grupos control, comprometen los resultados de la literatura previa.

Es por eso que la presente tesis pretende responder a dichas limitaciones a partir de la creación e implantación de un protocolo de evaluación estandarizado y específico a las necesidades del síndrome CTNNB1. Debido a la escasez de artículos de referencia, el

protocolo se ha creado en base a otras enfermedades análogas y considerando la sintomatología clínica de los/las afectados/as. Éste combina pruebas dirigidas a los progenitores, administradas de forma online y heteroaplicada, y pruebas cognitivas administradas a los/las afectados/as por el síndrome. Además, también han participado los fisioterapeutas de cada participante administrando las pruebas motoras. Las evaluaciones cognitivas se han llevado cabo durante encuentros familiares o, en algunos casos, en los centros escolares de los/las evaluados/as. Por otro lado, se ha reclutado una de las muestras más amplias hasta el momento en cuanto a afectados/as por el síndrome CTNNB1 y se han comparado los resultados con dos enfermedades análogas: la Parálisis Cerebral y el Trastorno del Espectro Autista.

A lo largo del apartado introductorio, la presente tesis expone una revisión bibliográfica de la literatura existente sobre el síndrome CTNNB1; describiendo su etiología, manifestaciones clínicas principales, curso y abordaje terapéutico. Seguidamente, se incluye un segundo apartado en el que se describen enfermedades del neurodesarrollo análogas a la enfermedad. El último apartado de la introducción recoge la descripción de las nuevas tecnologías de diagnóstico genético, junto a los avances en la terapia génica. A continuación, se presentan los tres trabajos que conforman la tesis, dando respuesta a los objetivos e hipótesis planteados previamente. También se incluye una discusión sobre los resultados obtenidos, finalizando con las conclusiones extraídas de dichos estudios. Por último, se añaden como anexo las referencias de otro trabajo que se ha desarrollado paralelamente a este proyecto y que está relacionado con el contenido de la tesis, al igual que el protocolo *ad hoc* creado para evaluar aspectos del neurodesarrollo.

La razón de ser de este proyecto recae en la demanda de las familias afectadas por aumentar el conocimiento acerca la enfermedad de sus hijos/as. Al ser un síndrome de

baja prevalencia y recientemente descrito, la mayoría del personal sanitario desconoce la existencia de la enfermedad y, por tanto, es limitada la información relativa a la progresión de los síntomas o pautas de actuación que se ofrece a las familias. De hecho, la presente tesis es una reclamación explícita de la Asociación CTNNB1 España para impulsar la investigación sobre la caracterización de la enfermedad de los casos diagnosticados en el país. Por tanto, el interés y valor de este proyecto es, por un lado, desde una perspectiva científica, el primer estudio que aporta una aproximación al perfil clínico, psicológico y neuropsicológico del síndrome CTNNB1 y, desde una perspectiva social, una reivindicación de la necesidad de comprender y trazar el perfil fenotípico de la enfermedad para desarrollar estrategias de intervención y tratamiento específicas.

Glosario de abreviaturas

ADN – Ácido Desoxirribonucleico

ARN – Ácido Ribonucleico

CARS – Escala de evaluación de autismo en niños

CBCL – *Child Behavior Checklist*

CFCS – Sistema de Clasificación de Comunicación Funcional

CI – Cociente Intelectual

CSHQ – *Children Sleep Habits Questionnaire*

DAS-II – *Differential Ability Scales, 2nd Edition*

DSM-5 – *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition*

EDACS – Sistema de Clasificación de las Habilidades para Comer y Beber

EEG – Electroencefalograma

EEN – Enfermedades del Neurodesarrollo

ICV – Intracerebroventricular

MACS/mini-MACS – Sistema de Clasificación de las Habilidades Manuales

MANOVA – Análisis Multivariante de la Varianza

M-CHAT-R/F – Cuestionario Revisado de Detección del Autismo en Niños Pequeños con Entrevista de Seguimiento

PC – Parálisis Cerebral

PSQ – *Pediatric Sleep Questionnaire*

PPVT-III – Test de Vocabulario en Imágenes Peabody, 3^a Edición

PRISMA – *Preferred Information Elements for Systematic Reviews and Meta-analysis*

QI-Disability – *Quality of Life Inventory-Disability*

RM – Resonancia Magnética

SCQ – Cuestionario de Comunicación Social

SNC – Sistema Nervioso Central

SRS-2 – Escala de Capacidad de Respuesta Social

SWYC – *Survey of Well-being of Young Children*

TDAA – Trastorno por Déficit de Atención y/o Hiperactividad

TEA – Trastorno del Espectro Autista

VABS – Escala de comportamiento adaptativo Vineland

VSS – *Viking Speech Scale*

WAIS-IV – Escala de inteligencia de Wechsler para adultos, 4ª Edición

WES – Secuenciación del Exoma Completo

WGS – Secuenciación del Genoma Completo

WISC-V – Escala de inteligencia de Wechsler para niños, 5ª Edición

WNV – Escala No Verbal de Aptitud Intelectual de Wechsler

I. Abstract

1. Abstract

CTNNB1 syndrome is a rare neurodevelopmental disorder caused by *de novo* pathogenic variants in the *CTNNB1* gene, which encodes the β -catenin protein; an essential component of the Wnt/ β -catenin pathway and with an important role in the nervous system development. It was first discovered in 2012 by de Ligt and colleagues and later described by Kuechler et al. (2015) as a heterogeneous phenotype that included intellectual disability, language and motor delay, microcephaly, visual impairment, behavioural problems and autistic features. Nevertheless, the systematic characterisation of the clinical, psychological and neuropsychological phenotype remains limited. The scarce literature that describes such symptoms presents many limitations that may hinder the results, such as small sample sizes, lack of standardised assessment tools and a control group, exclusive use of parent-reported questionnaires and absence of longitudinal data to study the disease's progression. Therefore, this thesis aims to establish a preliminary characterisation of the clinical, psychological and neuropsychological profile of CTNNB1 syndrome.

In order to achieve this aim, the present thesis is based on three empirical studies. The *first study* is a systematic review that examines the cumulative evidence of cognitive and behavioural impairments in CTNNB1 syndrome, specifically of those that have used standardised or systematic methods to do so, and draw a cognitive and behavioural profile of the disease. The *second study* carries out an extensive and thorough assessment of the clinical and psychological manifestations of CTNNB1 syndrome in Spanish patients, as well as the development and implementation of an assessment protocol to evaluate key aspects of neurodevelopment in patients with this disease. The *third* and final *study* compares the cognitive and adaptive functioning of CTNNB1 syndrome patients with

analogous diseases such as autism spectrum disorder or cerebral palsy, focusing on verbal, non-verbal and visuospatial domains, along with adaptive functioning outcomes.

The previously mentioned studies provide comprehensive and detailed information on the neurodevelopmental profile of the syndrome, as well as differences and analogies in cognitive and adaptive functioning with more prevalent diseases. The first study highlights the need to conduct psychological and neuropsychological assessments using a syndrome-specific protocol in order to characterise the phenotype of CTNNB1 syndrome, given the lack of methodological rigour and the inconclusive findings reported in previous studies. Therefore, the following two studies aim to address the gaps identified in the systematic review. First, all patients reached developmental milestones later than expected, although age did not show a significant correlation with the attainment of any of these milestones. Moreover, the sample did not obtain age-appropriate scores in any of the adaptive functioning subdomains assessed and showed high rates of severe behavioural problems. When comparing the cognitive profile with autism and cerebral palsy patients, significant differences were observed only in logical and visuospatial-related tasks. However, CTNNB1 syndrome patients required greater assistance with daily living activities compared with autistic patients. In contrast, when compared with patients with cerebral palsy, differences were observed only in adaptive functioning, particularly in areas relying on high-level cognitive performance and appropriate behaviour. Although much work remains to be done in order to properly characterise the CTNNB1 syndrome phenotype, the present thesis is the first study to develop and implement a CTNNB1 syndrome-specific assessment protocol in one of the largest samples reported to date, as well as to compare results with analogous diseases.

Keywords: CTNNB1 syndrome, rare disease, neurodevelopmental disorder, adaptive functioning, neuropsychological profile, features of autism, intellectual disability.

Resumen

El síndrome CTNNB1 es una enfermedad rara del neurodesarrollo causada por una variante patogénica *de novo* en el gen *CTNNB1*, el cual codifica la proteína β -catenina. Ésta es un componente esencial en la vía Wnt/ β -catenina y tiene un rol esencial en el desarrollo del sistema nervioso central. El síndrome fue descubierto por primera vez en 2012 por de Ligt y colaboradores, y fue posteriormente descrito por Kuechler et al. (2015) como un síndrome heterogéneo caracterizado por discapacidad intelectual, retraso motor y en la adquisición de habilidades lingüísticas, microcefalia, alteraciones visuales, problemas de comportamiento y síntomas compatibles con el Trastorno del Espectro Autista. Sin embargo, la información relativa al fenotipo clínico, psicológico y neuropsicológico sigue siendo muy limitada. La escasa literatura publicada hasta el momento que describe dichos síntomas cuenta con numerosas limitaciones que pueden sesgar los resultados, tales como un tamaño muestral muy reducido, falta de uso de instrumentos estandarizados, no incluir un grupo control, uso exclusivo de cuestionarios dirigidos a los progenitores y ausencia de una metodología longitudinal para estudiar la progresión del síndrome. Por tanto, esta tesis tiene como objetivo establecer de forma preliminar la caracterización clínica, psicológica y neuropsicológica del síndrome CTNNB1.

A fin de alcanzar el objetivo principal, la tesis está conformada por tres estudios empíricos. El *primer estudio* es una revisión sistemática que examina la evidencia científica publicada en la literatura sobre los aspectos cognitivos y conductuales relacionados con el síndrome CTNNB1, específicamente de aquellos estudios que incluyen métodos estandarizados para realizar dicha evaluación. De este modo, la revisión de la literatura ha permitido trazar el perfil cognitivo y comportamental del síndrome a partir de la información publicada hasta el momento. El *segundo estudio*

aporta la creación e implementación de un protocolo de evaluación sobre aspectos clínicos del neurodesarrollo y psicológicos en pacientes españoles diagnosticados con el síndrome CTNNB1. Finalmente, el *tercer estudio* compara el funcionamiento cognitivo y adaptativo entre pacientes con el síndrome CTNNB1 y pacientes diagnosticados con enfermedades análogas más prevalentes, tales como el trastorno del espectro autista o la parálisis cerebral. Este tercer artículo se centra en el estudio de dominios cognitivos verbales, no verbales y visuoespaciales, al igual que subdominios relacionados con el funcionamiento adaptativo.

Los tres artículos aportan información específica sobre la trayectoria del neurodesarrollo y el perfil cognitivo del síndrome, al igual que también describen analogías y diferencias con enfermedades similares más prevalentes. Concretamente, la revisión sistemática de la literatura publicada evidencia la necesidad de caracterizar con una metodología rigurosa y estandarizada el perfil cognitivo y conductual asociado al síndrome CTNNB1. Es por ello que los siguientes artículos pretenden dar respuesta a las necesidades planteadas en el primer artículo. En primer lugar, todos los pacientes alcanzaron los hitos del desarrollo de forma tardía, aunque la edad no mostró una correlación significativa con la consecución de ninguno de esos hitos. En segundo lugar, la muestra no obtuvo puntuaciones acordes a su edad en ninguna de las áreas del funcionamiento adaptativo; sin embargo, presentó altas tasas de problemas conductuales graves. En tercer lugar, al comparar el perfil cognitivo con pacientes diagnosticados con autismo y parálisis cerebral, se encontraron diferencias significativas mayoritariamente en tareas de razonamiento lógico y visuoespacial. No obstante, la muestra diagnosticada con el síndrome CTNNB1 requería de mayor asistencia en tareas del funcionamiento diario en comparación con los pacientes con autismo. Únicamente se encontraron diferencias significativas en el funcionamiento adaptativo en áreas que dependían de

tareas de alto rendimiento cognitivo y adecuación del comportamiento cuando se comparó los pacientes con síndrome CTNNB1 y parálisis cerebral. Aunque aún quedan retos pendientes para caracterizar el fenotipo asociado al síndrome CTNNB1, esta tesis constituye el primer estudio que desarrolla crear e implementa un protocolo de evaluación en una de las muestras más amplias hasta la fecha, además de aportar información diferencial comparando el síndrome con dos enfermedades análogas.

Palabras claves: síndrome CTNNB1, enfermedad rara, trastorno del neurodesarrollo, funcionamiento adaptativo, perfil neuropsicológico, sintomatología autista y discapacidad intelectual.

II. Introducción

2. Introducción

2.1 Síndrome CTNNB1

2.1.1 Contexto histórico y epidemiología

El síndrome CTNNB1, también conocido como trastorno del neurodesarrollo con diplejía espástica y defectos visuales (NEDSDV por sus siglas en inglés, OMIM #615075), es un síndrome genético autosómico dominante caracterizado por un retraso generalizado en el desarrollo (Zhuang et al., 2023). Debido a su baja prevalencia, el síndrome CTNNB1 es considerada una enfermedad rara que, en específico, afecta a menos de una persona por cada 100000 habitantes (Orphanet, 2024). Los autores López-Ribera y colaboradores (2020) estimaron a partir de un modelo estadístico una incidencia del 2,6 - 3,2 por cada 100000 nacimientos con una mutación asociada al síndrome CTNNB1. No obstante, según los datos reportados por la asociación americana *CTNNB1 Connect & Cure*, hay oficialmente menos de 500 casos diagnosticados con el síndrome en todo el mundo, aunque debido a las dificultades diagnósticas se prevén muchos más.

Los primeros investigadores en hacer referencia al síndrome fueron de Ligt y colaboradores en 2012, cuyo objetivo era estudiar el genoma de personas con discapacidad intelectual que no presentaban una etiología conocida. Dichos pacientes habían sido previamente evaluados por un genetista para descartar posibles causas atribuibles a la discapacidad intelectual a partir de un array CGH (*Comparative Genomic Hybridization*), la cual no había revelado cambios en la estructura del Ácido Desoxirribonucleico (ADN) ni en el número de copias de segmentos específicos del genoma. De este modo, a partir de técnicas genéticas más sofisticadas, detectaron en una cohorte de 756 pacientes participantes, tres pacientes con mutaciones *de novo* en el gen *CTNNB1*. Las tres personas presentaban sintomatología común: discapacidad intelectual

severa, lenguaje expresivo ausente o muy limitado, microcefalia, junto con espasticidad y dificultades significativas para caminar. Años más tarde, Tucci et al. (2014) llevaron a cabo la caracterización fenotípica de éstos, junto con dos casos adicionales, siendo así el primer estudio que describía de forma exhaustiva la sintomatología de pacientes con el síndrome CTNNB1. En el mismo año, Dubruc et al. (2014) publicó el primer caso clínico, aportando información longitudinal sobre su desarrollo. Sin embargo, fueron Kuechler et al. (2015) quienes reportaron 16 casos clínicos nuevos, llevando a cabo la caracterización fenotípica preliminar de la enfermedad y definiéndola como un síndrome.

Desde estos primeros estudios que dieron lugar a la definición del síndrome CTNNB1 hasta la actualidad, se han ido incrementado las investigaciones publicadas que han permitido aumentar el conocimiento sobre la enfermedad.

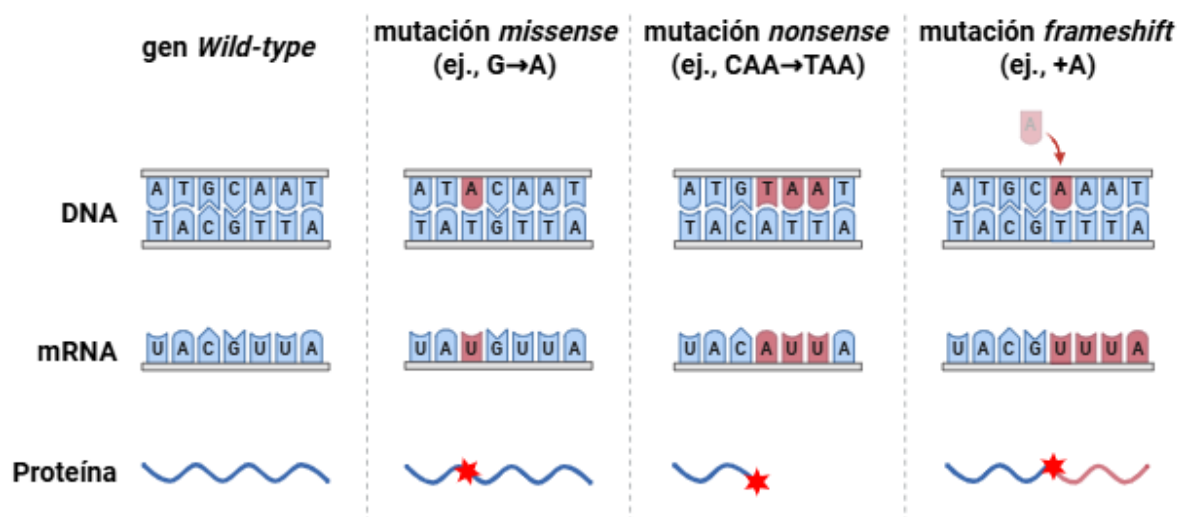
2.1.2 *Etiología*

El síndrome CTNNB1 se produce por una mutación *de novo* en el cromosoma 3p22.1 (Lee et al., 2023), es decir, el cambio en la secuencia de ADN aparece por primera vez en la persona y no ha sido heredada de sus progenitores. Hasta la fecha, se han descrito múltiples mutaciones en el gen *CTNNB1*, concretamente 273 según la base de datos *The Human Gene Mutation Database* (HGMD, 2025), distribuidas a lo largo del gen (Figura 1). Los pacientes con este síndrome presentan distintos tipos de mutaciones, siendo las más comunes las mutaciones sin sentido o *non-sense* (Mirošević et al., 2022). Estas mutaciones se producen en el ADN cuando un cambio en la secuencia da lugar a un codón de terminación prematuro, sustituyéndolo por el codón específico que originalmente tenía que producirse. Este codón de terminación implica, por un lado, una finalización de la pauta de lectura, en la que los transcritos mutados sufren una desintegración del Ácido Ribonucleico (ARN), o se traduce en una proteína más corta y probablemente no funcional o, por otro lado, causan una pérdida parcial de la función de la proteína debido

a que ésta está incompleta (National Human Genome Research Institute, 2024). En segundo lugar, también son muy frecuentes las mutaciones con cambio del marco de lectura o *frameshift*, las cuales implican la inserción o delección de una cantidad de nucleótidos que no es múltiplo de tres. Consecuentemente, se altera la pauta de lectura por lo que se adhieren aminoácidos incorrectos a la proteína, hasta que de forma aleatoria se crea un codón de terminación que finaliza la transcripción de la proteína (National Human Genome Research Institute, 2024). En menor frecuencia, se han detectado también mutaciones con cambio de sentido o *missense*, las cuales consisten en el cambio de un aminoácido por otro, de tal modo que la proteína se puede formar completamente pero su funcionalidad está alterada (National Human Genome Research Institute, 2024). Asimismo, se encuentran mutaciones en el sitio de empalme o *splice mutations*, en las cuales la alteración genética ocurre en el límite entre un exón y un intrón, por lo que este cambio puede alterar el corte y empalme del ARN en la transcripción, perdiendo así exones o la inclusión de intrones que alteran la secuencia de codificación de la proteína (National Human Genome Research Institute, 2024). Finalmente, algunos pacientes presentan delecciones de una parte o de todo el gen, desencadenando la pérdida de uno o más nucleótidos de la secuencia del gen *CTNNB1* (National Human Genome Research Institute, 2024).

Figura 1

Representación del proceso de transcripción para el gen *Wild-type* y las distintas mutaciones presentes en el síndrome *CTNNB1*.



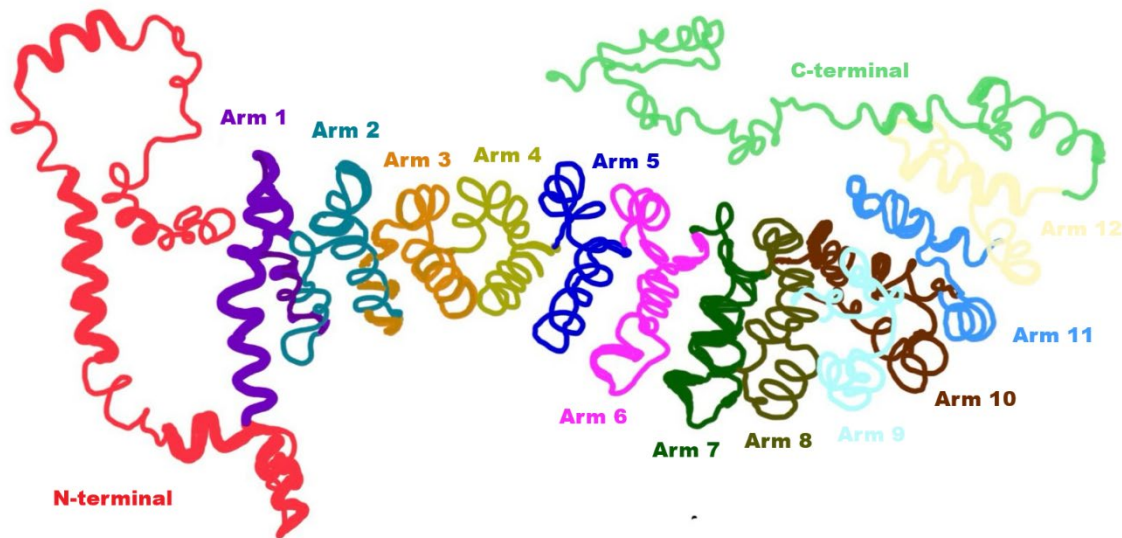
Fuente: creado a partir de <https://BioRender.com>

2.1.2.1 Implicaciones de la β -catenina

El gen *CTNNB1* es el encargado de codificar la proteína β -catenina, la cual está compuesta por 781 residuos y constituida por 12 dominios en repetición de armadillo, es decir, secuencias de aminoácidos que se repiten a lo largo de la proteína. A su vez, cada armadillo está formado por 3 α -hélices, más una α -hélice C-terminal adicional. Dichas repeticiones armadillo se disponen de forma longitudinal con una cierta curvatura entre ellos, lo que da lugar a una configuración súper-hélice o solenoide (Figura 2) (Huber et al., 1997; Mantilla et al., 2015). Además, la proteína también está compuesta por regiones; la región N-terminal, la cual es la zona de unión con α -catenina y sitios de fosforilación importantes en la vía WNT/ β -catenina, y la región C-terminal, que interactúa con proteínas de la maquinaria transcripcional (Mantilla et al., 2015).

Figura 2

Representación gráfica de la estructura de la proteína β -catenina.



Fuente: adaptado de Mirošević et al. (2022)

La β -catenina es una proteína clave en el desarrollo, concretamente de dos funciones principales en el sistema nervioso (Valenta et al., 2012). En primer lugar, tiene un papel central en la vía de señalización Wnt/ β -catenina, que regula el equilibrio entre la proliferación y la diferenciación, dirigiendo así la embriogénesis. Por esta razón, la hiperactivación de esta vía se ha asociado con la carcinogénesis, proceso por el cual las células se transforman en cancerosas, dado que la no degradación de β -catenina hace que actúe continuamente como regulador de la transcripción y como activador de la proliferación celular. En segundo lugar, la β -catenina es clave en la morfogénesis del tejido epitelial y nervioso, ya que forma parte del complejo de adhesión célula-célula cadherina β -catenina- α -catenina. Las uniones entre células influyen decisivamente en las propiedades mecánicas de los tejidos y son esenciales en las sinapsis neuronales y la plasticidad sináptica. Además del papel de la β -catenina en la adhesión celular, como ha sido ya señalado, juega un papel central en la vía de transducción de señales de Wnt/ β -catenina. La β -catenina desempeña un papel clave en dos vías que son esenciales para el

desarrollo del cerebro y función del cerebro: los complejos de adhesión sináptica basados en la cadherina y la transducción de las señales Wnt canónica. La señalización canónica de Wnt regula el desarrollo del hipocampo (Ciani y Salinas, 2005) y la sinaptogénesis (Hall et al., 2000). La señalización de Wnt/ β -catenina es esencial para el desarrollo y la función del Sistema Nervioso Central (SNC) de los mamíferos. En relación con una de las estructuras del SNC, en concreto el hipocampo, se libera Wnt3a de las neuronas de una manera dependiente de la actividad y regula su neurogénesis y la potenciación a largo plazo a través de señalización Wnt canónica. Tras la potenciación a largo plazo resultante de procesos artificiales, como por ejemplo la estimulación repetida a la que se somete a un animal, se observa en cultivos de cortes celulares del hipocampo la formación de nuevas espinas dendríticas o el incremento de la plasticidad sináptica. En este último caso, la adhesión entre neuronas pre y postsinápticas puede verse alterada como resultado de las alteraciones propias de los niveles de β -catenina. La sobreexpresión de β -catenina en cultivos neuronales del hipocampo aumenta el crecimiento dendrítico y arborización, mientras que la disminución de la β -catenina endógena evita la morfogénesis dendrítica. En este último caso, y como señala algún estudio, una mutación puntual en el gen de la β -catenina (Thr653Lys) causa una reducción de la función hipocampal, disminución de las conexiones interhemisféricas, déficits en la formación de arborescencias dendríticas y en la potenciación a largo plazo, junto con irregularidades morfológicas y sensoriomotoras (Lee et al., 2017). De igual manera, otros estudios han revelado que la regulación a la baja de la señalización canónica de Wnt durante el período postnatal temprano ha demostrado el potencial de reducir irreversiblemente la arborización dendrítica en un subconjunto de neuronas piramidales de la capa II, lo que resulta en cambios de comportamiento y déficits en la navegación espacial y la memoria (Viale et al., 2019).

Por tanto, la β -catenina tiene un papel principal en la regulación de la expresión de proteínas claves en el desarrollo embrionario. No obstante, también tiene un rol esencial en el organismo adulto, concretamente en la homeostasis de los tejidos y en la actividad postsináptica, de modo que su desregulación se asocia con patologías como el cáncer, ya mencionado anteriormente, o enfermedades neurológicas como el Alzheimer, Huntington, TEA (Trastorno del Espectro Autista), entre otras (Mantilla et al., 2015; Valenta et al., 2012). Concretamente, la evidencia apunta hacia un papel potencial de la β -catenina en estados patológicos de neurotoxicidad en las enfermedades neurodegenerativas mencionadas. La vía Wnt/ β -catenina desempeña un papel clave en la patogénesis de la enfermedad de Alzheimer, encontrándose significativamente suprimida debido a diversos mecanismos patogénicos (Jia et al., 2019); de manera similar, estudios en modelos celulares han demostrado que los niveles de β -catenina también se encuentran disminuidos en la enfermedad de Huntington (Ghatak y Raha, 2015). La desregulación transcripcional de Wnt/ β -catenina también se ha documentado sistemáticamente en iPSC derivadas de pacientes y modelos animales para TEA sintomático, tales como el síndrome de Phelan-McDermid, la esclerosis tuberosa (Wiznitzer, 2004; Mills et al., 2017), el síndrome de X frágil (Luo et al., 2010) y el síndrome de Rett (Hsu et al., 2020), en los cuales se ha mostrado una activación anormal de la transcripción mediada por la vía de señalización Wnt/ β -catenina.

En estas enfermedades, y en especial en el síndrome CTNNA1, varios estudios evidencian el papel de la vía Wnt/ β -catenina en la memoria visuoespacial, un proceso que tiene lugar en el hipocampo. Los primeros autores en señalar su participación en la consolidación de la memoria espacial a largo plazo fueron Tabatadze et al. (2012), quienes sugieren que, ante un déficit en el funcionamiento de la vía Wnt/ β -catenina en el hipocampo, la información visuoespacial puede ser codificada, pero no llega a

consolidarse ni almacenarse (Doeller et al., 2008; Tucci et al., 2014). A partir de este hallazgo, otras investigaciones han intentado precisar en qué proceso específico se produce la alteración. En este sentido, Lee et al. (2017) estudiaron la orientación espacial en modelos animales, introduciendo una mutación en el gen *CTNNB1*. Tal y como indican estos autores, el cerebro organiza la información espacial en dos tipos de señales ambientales: la geometría espacial y los *Landmarks* (o puntos de referencia visual), las cuales influyen de manera distinta en la memoria espacial y en la capacidad de navegación. Sin embargo, aún se desconoce cómo interactúan estas señales con los procesos de aprendizaje y de qué manera guían el comportamiento (Lee y Spelke, 2010). No obstante, las diferencias entre ambas estrategias podrían explicarse por la localización de cada proceso cognitivo en el cerebro. La literatura actual sostiene que el aprendizaje basado en la geometría espacial ocurre de manera “incidental”, mientras que el aprendizaje a partir de *Landmarks* se adquiere mediante refuerzo. A nivel neuronal se ha observado que la actividad hipocampal se asocia al aprendizaje de límites, mientras que la actividad estriatal se relaciona con el aprendizaje a partir de *Landmarks* (Doeller et al., 2008). Retomando el experimento de Lee y colaboradores (2017), los animales fueron capaces de aprender a navegar por el espacio cuando en el recorrido había *Landmarks*, pero no lograron orientarse cuando debían guiarse únicamente por geometría espacial. Este hallazgo es especialmente relevante ya que la incapacidad de desplazarse sin referencias visuales podría atribuirse a disfunciones hipocampales a nivel neuronal (Tucci et al., 2014).

En síntesis, se desconocen las consecuencias de las diferentes variantes genéticas patogénicas sobre la funcionalidad de la β -catenina; si afecta a la estructura y estabilidad de la proteína, a la cantidad de producción de proteína en el organismo, a las interacciones con ciertos ligandos y cuáles, o si está desregulada su función en la vía Wnt/ β -catenina o

en las uniones adherentes. Por ello, son necesarios estudios que avancen en la comprensión de las bases moleculares de la enfermedad, lo cual es esencial para el diseño de posibles terapias génicas.

2.1.3 *Manifestaciones clínicas y del desarrollo*

El síndrome CTNNB1 es un trastorno del neurodesarrollo cuya prevalencia e incidencia aún se desconocen. Hasta la fecha, se ha detectado una gran variedad fenotípica en los pacientes reportados en la literatura, sin embargo, la mayoría de ellos comparten características comunes. De este modo, las manifestaciones clínicas presentes en la mayoría de los pacientes son: deterioro cognitivo global, microcefalia, alteraciones morfológicas del ojo, rasgos dismórficos leves, tono muscular anómalo, y retraso en la adquisición de habilidades lingüísticas y motoras (Kharbanda et al., 2017; Kuechler et al., 2015). También son frecuentes los problemas de sueño, rasgos compatibles con sintomatología autista, que englobaría la falta de contacto visual, movimientos estereotípicos frecuentes e intereses restringidos, y problemas conductuales, tales como hiperactividad, dificultad para focalizar y sostener la atención, automutilación y comportamientos agresivos hacia los demás (Ho et al., 2022a; Kuechler et al., 2015; Mirošević et al., 2022; Sudnawa et al., 2024). No obstante, pese a estas características comunes, las personas afectadas por el síndrome presentan un cuadro clínico y una trayectoria de desarrollo muy heterogéneos, por lo que la severidad en la que se presenta la sintomatología clínica difiere en cada caso. Mirošević y colaboradores (2022) llevaron a cabo una revisión sistemática sobre los casos publicados hasta el momento, determinando así la sintomatología más prevalente reportada en la literatura (Figura 3, página 59), la cual se expone en los siguientes apartados divididos por dominios.

2.1.3.1 Sintomatología clínica

Respecto a la sintomatología clínica, la manifestación más prevalente en los individuos afectados por el síndrome CTNNB1 según la revisión de Mirošević et al. (2022) fueron rasgos dismórficos faciales; pequeñas alas de la nariz, el surco nasolabial largo y/o plano, el labio superior fino y la punta nasal ancha. Más recientemente, Žakelj y colaboradores (2025) evaluaron la cohorte más grande hasta la fecha de niños/as con síndrome CTNNB1, y describieron también como rasgos dismórficos faciales comunes tener las orejas grandes y poco grosor de pelo. Estos estudios determinan que existen varias características dismórficas faciales propias del síndrome CTNNB1, considerando que dichos rasgos son frecuentes en las enfermedades genéticas raras, aunque su expresión varía según la patología (Cotrina-Vinagre, 2023). Asimismo, los trastornos visuales se describieron como la segunda afectación clínica más prevalente. Concretamente, los problemas de visión descritos fueron estrabismo, hipermetropía, astigmatismo, miopía, entropía, desprendimiento de retina y atrofia óptica. Además, algunos pacientes presentan comorbilidad con otra enfermedad óptica llamada vitreorretinopatía exudativa familiar, que consiste en una vascularización anómala o incompleta de la retina periférica, y que conduce a manifestaciones clínicas de severidad heterogénea; desde ausencia de efectos hasta desprendimiento de retina con ceguera (Orphanet, 2024). El diagnóstico precoz es muy importante a fin de evitar las complicaciones más severas, por lo que es necesario llevar a cabo un estudio exhaustivo del fondo del ojo para realizar el diagnóstico y controlar la evolución de la enfermedad (Bedoukian et al., 2024). Ésta puede requerir de terapia con láser, mientras que otros problemas de visión deben tratarse periódicamente para ver su evolución y prevenir complicaciones adicionales. Por otro lado, también se ha reportado en pacientes con síndrome CTNNB1 la presencia de microcefalia, la cual se diagnostica cuando el perímetro occipitofrontal supera las tres desviaciones típicas

inferiores a la media. No obstante, en el resto de casos descritos también se refiere un perímetro craneal más pequeño de lo normativo.

Respecto a información relativa al sistema nervioso, son muy pocos los estudios que aportan datos resultantes de pruebas de neuroimagen y de electroencefalograma (EEG) y, en la mayoría de casos reportados hasta la fecha, no se han visto anomalías estructurales o de actividad eléctrica generalizables (Mirošević et al., 2022). Tal y como indica la revisión sistemática, el 90% de los 30 pacientes a los que se les había realizado un EEG, no presentaron anomalías significativas, solo en tres casos se encontraron anomalías heterogéneas. De igual manera, en el mismo estudio, 24 pacientes aportaron pruebas de resonancia magnética (RM) estructural, de los cuales, en cuatro se detectaron diferentes anomalías sutiles. Estudios posteriores o no incluidos en la revisión tampoco detectaron anomalías estructurales del sistema nervioso (Bulot et al., 2022; Ji et al., 2023; Lee et al., 2023; Percy et al., 2018), a excepción de Spagnoli et al. (2022) y Žakelj et al. (2025), pero no generalizables al resto de población afectada. Respecto a los datos de RM aportados por Žakelj y colaboradores (2025), el 28.1% de los participantes reportaron anomalías, mayoritariamente relacionadas con la sustancia blanca y disgenesia o desarrollo alterado de la morfología del cuerpo calloso. Concretamente, los déficits asociados al cuerpo calloso también fueron detectados en investigación animal, concluyendo así que una desregulación de la β -catenina puede ser la causa de los déficits de esta estructura asociados al síndrome CTNNB1 (Parichha et al., 2025). Cabe destacar también la presencia de sintomatología neurológica, tales como ataques epilépticos o convulsiones, descritos en la literatura de forma aislada (Žakelj et al., 2025).

Por otro lado, otros estudios han puesto de manifiesto otro tipo de sintomatología asociada al síndrome CTNNB1, previamente no descrita como una manifestación

orgánica específica. En primer lugar, Onesimo y colaboradores (2023) describieron la prevalencia de los trastornos oromotores en las distintas fases del desarrollo. Estos investigadores determinaron la presencia de disfagia orofaríngea y dispraxia oromotora en una cohorte de 10 pacientes con síndrome CTNNB1, al igual que también detectaron dificultades para desarrollar un patrón masticatorio correcto. Así pues, dichos trastornos aparecen en los primeros estadios del desarrollo con la introducción de comida sólida y pueden persistir a lo largo de la vida, no siendo capaces de desarrollar un patrón masticatorio maduro en términos de coordinación precisa y fuerza adecuada en los movimientos.

Por su parte, Sinibaldi et al. (2023), detectaron defectos cardíacos congénitos en cinco pacientes en una cohorte de 19 participantes, incorporando así la consideración de este tipo de afectación como parte del cuadro clínico del síndrome. Aunque las cardiopatías coronarias son heterogéneas y de severidad distinta entre los casos afectados, los datos actuales sugieren incluir una evaluación cardíaca completa, al igual que un ecocardiograma en el momento de diagnóstico y en el seguimiento posterior. Otra manifestación clínica reportada por Bulot y colaboradores (2022) fueron problemas de sensibilidad, concretamente reacciones de sobresalto anormales o exageradas a estímulos aparentemente neutros. En este estudio, los autores describieron a un total de 12 pacientes con problemas de sensibilidad, caracterizados por una respuesta exagerada a estímulos sonoros, táctiles o emocionales que pueden llevar a caídas y lesiones.

Son muy pocos los artículos que hablan sobre las características del período prenatal y perinatal asociadas al síndrome CTNNB1. Žakelj y colaboradores (2025) evaluaron a 125 niños/as ($M_{\text{edad}} = 70$ meses; $DS = 50$ meses; Rango de edad: 7-242 meses) cuya media de semanas de gestación fue de 39 semanas ($DS = 1,8$ semanas) y de 2,96 kilogramos de peso al nacer ($DS = 497$ gramos; Rango de peso: 1500 – 4139 gramos). Algunas de las

anormalidades reportadas por los progenitores durante el periodo prenatal y perinatal fueron: restricción del crecimiento intrauterino, microcefalia al nacer y complicaciones alimenticias durante los primeros días de vida. No obstante, descartaron complicaciones severas durante el parto, evidenciándolo con los resultados en el test de Apgar al primer y el quinto minuto de vida ($Me = 9$; Rango Intercuartílico = 2 y 1, respectivamente). Por otro lado, respecto a las medidas antropomórficas, en el momento de la evaluación, los participantes tendían a tener una estatura ($DS = 0,7$) y peso ($DS = 0,8$) por debajo de lo normativo según la edad.

2.1.3.2 Sintomatología motora

Una de las principales manifestaciones clínicas asociadas al síndrome CTNNB1 son las alteraciones en el tono muscular. Tal y como indican Mirošević et al. (2022) en su revisión sistemática, el síntoma motor más prevalente es la hipotonía central, la cual consiste en un tono muscular bajo en la parte central del cuerpo. Aunque los recién nacidos muestran comúnmente este rasgo, van adquiriendo un tono muscular adecuado conforme van creciendo, sin embargo, esto no sucede en la mayoría de los pacientes con síndrome CTNNB1. La persistencia de este síntoma impide que los niños alcancen ciertos hitos del desarrollo motor en los periodos esperados, tales como el control cefálico y del tronco, la sedestación, la manipulación e incluso la marcha, por lo que presentan retraso en la adquisición de habilidades motrices (Lesnyak et al., 2024). De hecho, uno de los primeros síntomas a partir del cual se sospecha una anormalidad en el desarrollo del niño/a con síndrome CTNNB1 consiste en la alteración el tono muscular, que a su vez está ligado con la incapacidad de alcanzar los primeros hitos del desarrollo motor (Ho et al., 2022a, Ho et al., 2022b). También es muy común la presencia de espasticidad en extremidades (Mirošević et al., 2022), descrita como rigidez y tensión muscular, resultando en espasmos y contracciones involuntarias del músculo. La espasticidad puede

conducir a posturas anormales, trastornos de la marcha, dolor y afectación de la funcionalidad de las extremidades afectadas. Ligado a esta manifestación clínica se encuentra la distonía, también prevalente en los pacientes, la cual se describe como una alteración en el control de movimientos, provocada por la contracción sostenida de músculos, y que implica movimientos repetitivos o posturas anormales. Dichos movimientos son involuntarios y frecuentemente dolorosos, pudiendo afectar a un solo músculo o a un grupo de músculos (Mirošević et al., 2022).

Otras manifestaciones clínicas motoras no descritas en la revisión de la literatura (Mirošević et al., 2022), pero prevalentes en los pacientes con síndrome CTNBN1, son las siguientes. En primer lugar, algunos pacientes presentan médula anclada (Kuechler et al., 2015; Rossetti et al., 2020; Sudnawa et al., 2024; Winczewska-Wiktor et al., 2016), la cual es una afectación neurológica en la que la médula espinal está unida a los tejidos circundantes de la columna vertebral. Consecuentemente, la médula no puede moverse para acompañar el crecimiento de la columna vertebral a medida que el niño/a crece, además de que puede causar daños en los nervios y dolor intenso. Uno de los abordajes terapéuticos en los casos reportados ha sido la intervención quirúrgica. En la misma línea, ha descrito la presencia de siringomielia en pacientes con el síndrome (Kuechler et al., 2015; Winczewska-Wiktor et al., 2016), entendida como una cavidad llena de líquido cerebroespinal que se forma en la médula espinal y que, al crecer, puede provocar daños en ésta. En segundo lugar, la escoliosis también es un síntoma prevalente descrito por varios autores y consiste en una desviación lateral de la columna (Lesnyak et al., 2024; Nagy et al., 2024; Sudnawa et al., 2024; Tucci et al., 2014; Verhoeven et al., 2020; Winczewska-Wiktor et al., 2016). También relacionado con alteraciones de la columna, algunos afectados/as presentan cifosis, un exceso de curvatura hacia delante de la parte

superior de la espalda, que puede causar dolor y deformación (Lesnyak et al., 2024; Sinibaldi et al., 2023; Verhoeven et al., 2020).

Todas estas manifestaciones clínicas se presentan en los pacientes con síndrome CTNNB1 en distintos niveles de gravedad, por lo que existe también una amplia diversidad en la afectación de las capacidades motoras. La revisión sistemática de Mirošević et al. (2022) indica que la mayoría de los casos reportados presentaban problemas motores, tanto en la adquisición de los hitos del desarrollo como en la destreza y habilidad de las capacidades motrices. Sin embargo, tanto el nivel de severidad de los síntomas como el alcance de estos hitos varía en función del caso, lo que genera una amplia diversidad en el grado de afectación entre los pacientes con el síndrome CTNNB1. Según el mismo estudio, el 60% de los pacientes lograron caminar de forma independiente, aunque la mayoría de ellos presentaban marcha atáxica e inestable y requerían del uso de órtesis para estabilizar el tobillo. Dichos datos fueron corroborados por Žakelj et al. (2025), dado que todos los participantes alcanzaban los hitos del desarrollo motor de forma tardía, incluso la mayoría de ellos necesitaban el uso de silla de ruedas durante el transcurso del día. No obstante, los autores puntualizaron que la probabilidad de andar de forma independiente aumentaba con la edad. Hasta el momento, ningún estudio ha reportado la relación entre la adquisición temprana de un hito del desarrollo motor y el nivel de funcionamiento y destreza, teniendo en cuenta que, en otras enfermedades análogas, como la PC, alcanzar de forma temprana los hitos motores, tales como estar sentado, predice la capacidad de caminar (Keeratisitoj et al., 2018). Por otro lado, los estudios determinan que los déficits en la motricidad gruesa son más prevalentes y significativos que las dificultades relacionadas con las habilidades motoras finas (Sudnawa et al., 2024).

El estudio longitudinal de la sintomatología motora es una cuestión desconocida y muy poco abordada en la literatura actual del síndrome CTNNB1, además de que los escasos datos referentes a su progresión resultan contradictorios. Por un lado, aunque la mayoría de los casos pediátricos reportan un retraso en la adquisición de los hitos motores, la mayoría de ellos adquieren de forma progresiva, aunque con dificultades, estas destrezas. Por tanto, durante la edad pediátrica se puede intuir una mejora progresiva de las habilidades motrices (Lee et al., 2023; Pipo-Deveza et al., 2018). Aun así, Žakelj et al. (2025) puntualizaron que el 35,1% de la muestra evaluada experimentó signos de regresión en la habilidad de andar o en la pronunciación del habla, específicamente a los 31 meses de edad. Del mismo modo, los casos adultos de los que se disponía de información longitudinal experimentaron regresiones motoras y pasaron a necesitar silla de ruedas u otro tipo de soporte para caminar, a pesar de haber sido previamente autónomos (Tucci et al., 2014; Verhoeven et al., 2020). Sin embargo, estos hallazgos solo han sido probados con análisis significativamente estadísticos por Sudnawa et al. (2024), quienes obtuvieron correlaciones directas estadísticamente significativas entre medidas de desarrollo motor y la edad. El estudio contó con un total de 32 participantes cuya edad media fue de 8,5 años y un rango de edad de entre un año y ocho meses y 22 años y siete meses. Considerando lo anteriormente expuesto, es manifiesta la necesidad de realizar estudios longitudinales con una muestra amplia y representativa, haciendo hincapié en la población adulta con síndrome CTNNB1 y así poder estudiar la progresión de la sintomatología motora.

2.1.3.3 Sintomatología cognitiva

La literatura publicada que incluye muestra diagnosticada con síndrome CTNNB1, describe la presencia de deterioro cognitivo global y retraso en la adquisición de los hitos del desarrollo, aunque con distintos niveles de afectación (Mirošević et al., 2022; Zhuang

et al., 2023). No obstante, son muy pocos los estudios que hayan comprobado dichos hallazgos a partir de la administración de instrumentos neuropsicológicos estandarizados y adaptados a la sintomatología clínica específica del síndrome. Algunas de las baterías seleccionadas fueron la Escala de Inteligencia de Wechsler para niños-V (WISC-V) o la Escala de Inteligencia de Wechsler para adultos-IV (WAIS-IV), las cuales permiten evaluar el perfil cognitivo en el ámbito clínico. Aunque se puede aplicar a poblaciones con trastornos del aprendizaje, deterioro cognitivo y trastornos generales del desarrollo, no tiene en consideración ciertas manifestaciones clínicas específicas al síndrome CTNNB1 y que podrían sesgar significativamente los resultados. Más específicamente, la mayoría de las subpruebas de dichas baterías exigen disponer de lenguaje expresivo, al igual que cierta destreza manual. Por tanto, no tienen en cuenta que gran parte de la población afectada es incapaz de comunicarse verbalmente o presenta dificultades severas para la correcta manipulación de objetos. Además, la mayoría de artículos solo incluyen la puntuación total de las baterías, dejando de lado las puntuaciones específicas correspondientes a cada dominio cognitivo (Dashti et al., 2022; Wang et al., 2019). Sin embargo, los resultados de estos estudios mostraron la presencia de discapacidad intelectual, con puntuaciones inferiores a 70 en el cociente intelectual (CI) en la mayoría de los casos. Teniendo en cuenta las limitaciones nombradas anteriormente, estos resultados estarían sesgados y serían poco fiables. En la misma línea, otro estudio utilizó la Escala Bayley de Desarrollo Infantil-III para evaluar el desarrollo cognitivo, funcional, lingüístico y psicomotor del participante (Lee et al., 2023). Aunque sea un instrumento dirigido a niños/as de cero a tres años, se ha administrado en distintas ocasiones a participantes con más edad, ya que permite calcular la edad evolutiva, la cual en todos los evaluados fue inferior a su edad cronológica (Edgar et al., 2024). Por otro lado, varios estudios han empleado pruebas dirigidas a los padres para evaluar aspectos cognitivos o

del desarrollo general, tales como la Escala de Comportamiento Adaptativo Vineland-III (VABS). Aunque no sea una escala exclusivamente de evaluación cognitiva, tiene como objetivo evaluar el funcionamiento adaptativo basándose en la autonomía que tiene el evaluado en llevar a cabo actividades del día a día (Sudnawa et al., 2024; Verhoeven et al., 2020). Al igual que en los previos instrumentos, las puntuaciones obtenidas indicaron un funcionamiento adaptativo inferior al correspondiente según la edad cronológica del evaluado. De la misma forma, Žakelj et al. (2025) usaron el Sistema de Evaluación de la Conducta Adaptativa (ABAS-3), el cual evalúa las habilidades funcionales necesarias para la vida diaria. La mayoría de los participantes obtuvieron puntuaciones que indicaban discapacidad intelectual de leve (50,8%) a moderada-severa (26,3%). Además, hicieron hincapié en que los dominios en los que presentaban más dificultad estaban relacionados con cuestiones prácticas del día a día, tales como el autocuidado, salud y seguridad, al igual que vida en el hogar.

Hasta la fecha, el único estudio que usó un protocolo de evaluación adaptado y una metodología estandarizada para evaluar tanto los aspectos clínicos, psicológicos y neuropsicológicos en participantes con síndrome CTNNB1, siendo así el primer estudio que reúne todas estas características, es el artículo de Sudnawa y colaboradores en 2024. Concretamente, emplearon el *Differential Ability Scales Second Edition* (DAS-II), ya que proporciona un análisis en profundidad de las capacidades de aprendizaje. Los resultados concluyeron que el dominio visuoespacial fue el más afectado, obteniendo puntuaciones estadísticamente significativas inferiores en comparación con los dominios verbales y de razonamiento no-verbal. De hecho, el 26,7% de los participantes obtuvieron puntuaciones situadas en un rango correspondiente a su edad en el dominio verbal, mientras que el 6,7% también obtuvo puntuaciones acordes a su edad en el dominio de razonamiento no-verbal. Este es el primer estudio que pone de manifiesto el deterioro de las funciones

visuoespaciales a partir de la administración de una batería neuropsicológica, aunque ya había sido previamente planteado en investigación animal (Tucci et al., 2014). No obstante, los autores hipotetizan que los problemas visuales presentes en los pacientes con síndrome CTNNB1 podrían estar interfiriendo en el rendimiento cognitivo, en especial en las tareas visuales, lo cual explicaría la diferencia en el rendimiento cognitivo en comparación con los otros dominios. También remarcan la idea de que el funcionamiento cognitivo general en esta población es muy heterogéneo, por lo que es importante entender qué capacidades cognitivas están preservadas y deterioradas de forma individualizada, para así poder hacer un abordaje terapéutico específico en cada caso. No obstante, este estudio presenta numerosas limitaciones metodológicas, tales como un tamaño muestral muy reducido y la ausencia de un grupo control con el que comparar resultados.

Son muy pocos los estudios que han evaluado de forma longitudinal las habilidades cognitivas de los pacientes con síndrome CTNNB1. En específico, algunos estudios como el de Lee et al. (2023) han demostrado que los pacientes en edad pediátrica adquieren de forma lenta, pero progresiva, habilidades cognitivas, puntuando mejor en escalas de funcionamiento adaptativo en cuestión de meses. Sin embargo, este hallazgo no es generalizable ni puede considerarse un resultado significativo, por lo que es necesario realizar estudios longitudinales que estudien la progresión de las capacidades cognitivas.

En este apartado también es oportuno hacer referencia a la capacidad lingüística. Dicha variable ha sido evaluada escasamente a partir de una metodología estandarizada, por lo que gran parte de los estudios hacen una descripción observacional y generalista. Aun así, todas las investigaciones señalan que la mayoría de los casos presentan retraso en la adquisición de los hitos del desarrollo lingüísticos, de modo que tanto la emisión de las primeras palabras como la formulación de frases se produce más tarde de lo esperado.

Pese a ello, no todos los/las afectados/as llegan a adquirir habilidades lingüísticas, por lo que hay mucha heterogeneidad en el nivel de lenguaje expresivo entre los casos; desde pacientes que son no-verbales hasta pacientes plenamente verbales y capaces de establecer un diálogo funcional. Algunos estudios señalan que la mayoría de las personas afectadas que son verbales presentan, a su vez, problemas en la articulación y en la pronunciación del lenguaje (Ho et al., 2022a, 2022b; Mirošević et al., 2022; Onesimo et al., 2023; Žakelj et al., 2025). Sin embargo, son capaces de comunicarse de forma independiente en la mayoría de contextos, aunque la comunicación es más efectiva con persona conocidas (Sudnawa et al., 2024; Takezawa et al., 2018; Žakelj et al., 2025). En cambio, los pacientes no-verbales utilizan signos, gestos, pictogramas o dispositivos de comunicación asistida para poderse comunicar (Panagiotou et al., 2017; Tucci et al., 2014). Por otro lado, varios estudios han indicado que el lenguaje comprensivo se encuentra más preservado que el lenguaje expresivo, siendo capaces de comprender la mayoría de las instrucciones, aunque no pueden responder de forma verbal (Ho et al., 2022a, 2022b; Mirošević et al., 2022; Sudnawa et al., 2024).

Escasos estudios aportan información referente a la escolarización de los pacientes con síndrome CTNNB1. Žakelj y colaboradores (2025) describieron dificultades sustanciales en habilidades académicas, requiriendo ayuda adicional en el 92,7% de aquellos que tenían edad escolar, de los cuales la mitad estaban escolarizados en un centro de educación especial.

2.1.3.4 Sintomatología conductual

Respecto a los problemas y distorsiones conductuales, Mirošević y colaboradores (2022) afirmaron que el 48% de la muestra incluida en la revisión sistemática manifestaban conductas agresivas, tanto de forma autolítica como hacia los demás. En la misma línea, el 23,8% presentaban estereotipias, siendo las más comunes el aleteo,

aplausos y comportamientos repetitivos (Bulot et al., 2022; Dashti et al., 2022; Ji et al., 2023; Kharbanda et al., 2017; Lee et al., 2022; Winczewska-Wiktor et al., 2016). Aunque los estudios publicados hasta el momento tratan los problemas conductuales como un síntoma secundario, es importante remarcar y profundizar sobre las consecuencias tanto en la persona como en la familia del afectado/a debido al impacto que tiene en su calidad de vida.

El primer estudio en incluir en su protocolo de evaluación instrumentos centrados en evaluar problemas conductuales fueron Sudnawa y colaboradores (2024), a partir del *Child Behavior Checklist* (CBCL). Este test evalúa los principales problemas conductuales y afectivos en base a dos dominios principales: problemas internalizantes y externalizantes. El 65% de los evaluados presentaron problemas de conducta, siendo más prevalentes los problemas internalizantes (47,1%), en comparación a los externalizantes (35,3%). Por tanto, la muestra diagnosticada con síndrome CTNNB1 presentaba más manifestaciones de comportamientos ansiosos, depresivos y problemas somáticos frente a conductas agresivas, falta de atención y desobediencia, lo cual es contradictorio con la literatura previamente reportada (Yan et al., 2022). No obstante, Sudnawa et al. (2024) puntualizaron que la percepción sobre los problemas conductuales y emocionales en niños/as con diversidad funcional puede estar sesgado debido a la capacidad limitada de la persona para comunicar y describir su estado de ánimo. De hecho, algunos de los artículos que incluían una descripción de las manifestaciones clínicas más prevalentes, afirmaban que la sintomatología conductual característica consistía en episodios de frustración, agresiones y autoagresiones, ser un niño/a intranquilo/a, déficit de atención o hiperactividad, impulsividad y problemas de ansiedad (Bulot et al., 2022; Yan et al., 2022; Žakelj et al., 2025).

Por otro lado, Sudnawa et al. (2024) también administraron el *Children Sleep Habits Questionnaire* (CSHQ), resaltando así la necesidad de evaluar también los problemas de sueño en esta población dada su prevalencia e impacto en su propia calidad de vida y la de su familia. El síntoma más común entre la muestra fue dormir durante periodos cortos de tiempo y parasomnia, entendido como la presencia de comportamientos anormales de movimiento o emocionales durante las diferentes fases del sueño. Además, encontraron una correlación estadísticamente significativa entre la puntuación total del CSHQ y el CBCL, por lo que aquellas con más problemas de sueño presentaban, a su vez, más problemas motores. Más recientemente, Žakelj et al. (2025) administraron el *Pediatric Sleep Questionnaire* (PSQ), de tal forma que la media de la puntuación total indicó problemas en la calidad del sueño. Aunque estos dos artículos sean las primeras investigaciones en administrar instrumentos de evaluación sobre problemas de sueño, varios estudios previos ya habían considerado esta problemática como parte del cuadro clínico en el síndrome CTNNB1 (Kharbanda et al., 2017; Kuechler et al., 2015; Sinibaldi et al., 2023; Winczewska-Wiktor et al., 2016; Yan et al., 2022).

Por último, los autores también incluyeron de forma novedosa el instrumento *Quality of Life Inventory-Disability* (QI-Disability), que evalúa la calidad de vida de niños/as y adolescentes con discapacidad intelectual. En este caso, el componente de emociones negativas fue estadísticamente inferior al de emociones positivas, al igual que el sumatorio total de calidad de vida fue superior comparado con otras enfermedades del desarrollo tales como el síndrome de Down, el Síndrome de Rett, la PC o el TEA (Sudnawa et al., 2024). Sin embargo, los autores puntualizaron que para mejorar la calidad de vida de las personas con síndrome CTNNB1 es necesario que tengan un buen sistema de soporte emocional a su alrededor, al igual que asistir a terapias centradas en el

control de la conducta para potenciar la independencia de la persona en el máximo posible de las habilidades de la vida diaria (Sudnawa et al., 2024).

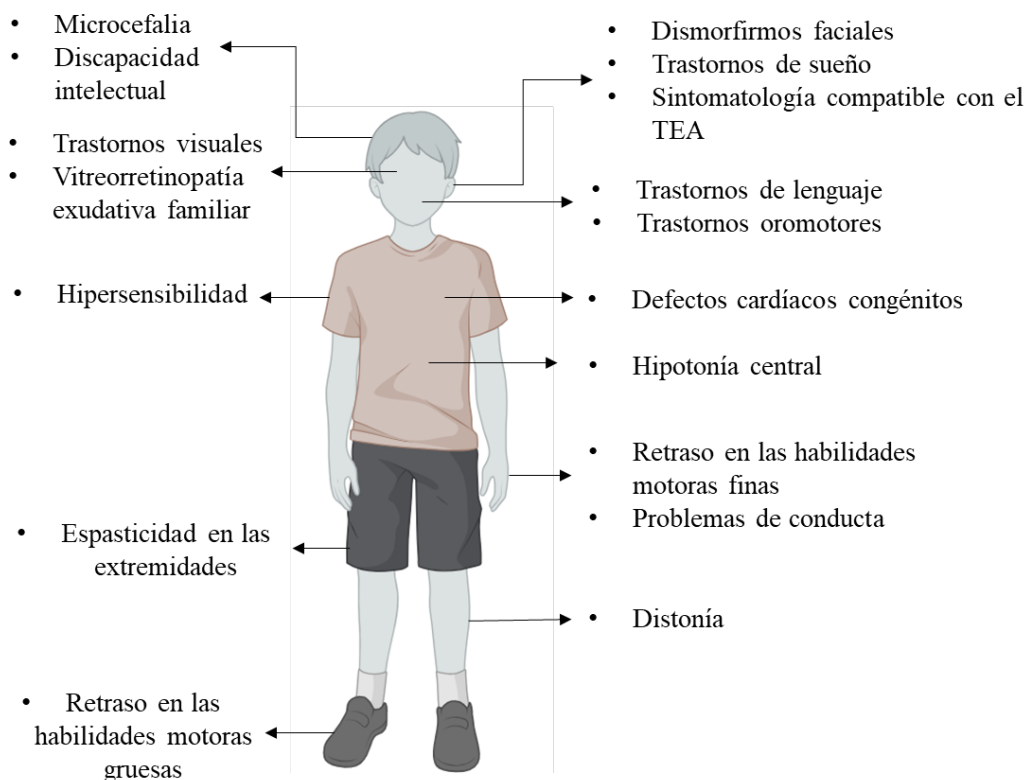
Además de lo señalado, otras manifestaciones comportamentales descritas en población con este síndrome podrían enmarcarse dentro de la sintomatología típica del TEA. Es por eso que algunos de los casos de la literatura reciben también dicho diagnóstico, obteniendo resultados en *screenings* de TEA por encima de la puntuación de corte, tales como el *Revised Scale for Autism and Related Disorders* (AVZ-R), el *Autism Diagnostic Observation Scale* (ADOS-2) o el *Social Communication Scale* (SCQ) (Sudnawa et al., 2024; Verhoeven et al., 2020). Otros estudios, aún sin usar una metodología estandarizada, afirman la presencia de manifestaciones propias del TEA, así como comportamientos repetitivos, intereses restringidos, contacto visual limitado e hipersensibilidad al tacto o a los sonidos (Bulot et al., 2022; Dashti et al., 2022; Dixon et al., 2016; Ji et al., 2023; Kharbanda et al., 2017; Krupp et al., 2017; Kuechler et al., 2015; Lee et al., 2022; Moeinafshar et al., 2023; Onesimo et al., 2023; Percy et al., 2018; Rossetti et al., 2020; Sinibaldi et al., 2023; Sun et al., 2019; Takezawa et al., 2018; Thevenon et al., 2016; Tucci et al., 2014; Verhoeven et al., 2020; Winczewska-Wiktor et al., 2016; Yan et al., 2022; Žakelj et al., 2025). No obstante, es importante destacar que, en contraste, otros estudios no hallaron sintomatología compatible con TEA en sus muestras (Moeinafshar et al., 2023; Takezawa et al., 2018). En la misma línea, varias investigaciones incorporaron en su protocolo el VABS que, tal y como se ha señalado en apartados anteriores, permite evaluar el funcionamiento adaptativo. Uno de los subdominios del instrumento evalúa el área de socialización, hallando resultados por debajo de la media en personas con síndrome CTNNB1. Este resultado indica a un deterioro en las relaciones interpersonales, las actividades de juego y ocio, así como en la

capacidad de adaptación a distintos contextos sociales (Sudnawa et al., 2024; Verhoeven et al., 2020).

En síntesis, la escasez de literatura científica en la descripción del perfil clínico, psicológico y neuropsicológico asociado al síndrome CTNNB1, junto con la ausencia de una metodología estandarizada y poco adaptada a las necesidades de las personas afectadas por el síndrome, justifica la necesidad de llevar a cabo la presente tesis doctoral.

Figura 3

Manifestaciones clínicas más prevalentes en el síndrome CTNNB1.



Fuente: creado a partir de <https://BioRender.com>

2.1.4 *Correlación genotipo fenotipo*

La asociación entre determinadas mutaciones o variaciones genéticas patogénicas y el fenotipo resultante permite establecer una correlación entre ambas. En el caso del síndrome CTNNB1, hasta la fecha, la severidad y la sintomatología clínica específica del

fenotipo no se ha podido predecir a partir de la información genética debido a varios factores. En primer lugar, la amplia variabilidad de presentaciones fenotípicas y la heterogeneidad de la severidad de éstas dificulta poder establecer una correlación genética. Además, hasta el momento, son muy pocos los casos diagnosticados con síndrome CTNNB1 reportados en la literatura, lo cual limita llevar a cabo análisis estadísticos significativos y obtener resultados generalizables. Aun así, Mirošević y colaboradores (2022), en su revisión sistemática de la literatura, incluyeron una propuesta teórica sobre una posible correlación genotipo fenotipo de los casos revisados e incluidos en la literatura. Para ello, consideraron cualquier artículo que aportaba información genética de los participantes, independientemente de la cantidad de información fenotípica que incluían. Con la finalidad de analizar la severidad de la sintomatología presentada, llevaron a cabo una clasificación a partir de los parámetros “normal”, “leve”, “leve-moderado”, “moderado”, “moderado-grave” y “grave”. La sintomatología evaluada consistió en el contacto visual (presente/ausente), el nivel de lenguaje expresivo, según la escala *Viking Speech Scale* (VSS) (Pennington et al., 2013) y la cognición (si presentaban o no discapacidad intelectual). También se evaluó el desarrollo motor, aunque de forma exclusiva para los fenotipos “normales” y “leves”, dado que el desarrollo motor en los grupos clasificados como “moderados” o “graves” estaba menos relacionado con el fenotipo o la gravedad de los síntomas. De este modo, los participantes incluidos en la revisión fueron clasificados según los parámetros mencionados anteriormente, con el objetivo de clasificar la sintomatología y poder correlacionarla con la información genética. Un total de 28 artículos se incluyeron en la revisión, de los cuales se extrajo información de 35 participantes. En la Tabla 1 se resumen los resultados principales de la correlación genotipo fenotipo en base a la revisión de la literatura (Mirošević et al., 2022).

Tabla 1

Correlación genotipo fenotipo según el estudio de Mirošević et al. (2022)

	Severo (<i>n</i> = 5)	Moderado-severo (<i>n</i> = 13)	Moderado (<i>n</i> = 12)	Leve (<i>n</i> = 3)	Normal (<i>n</i> = 2)
Genotipo	• 3/5: Intrón 5 • 2/5: Exón 6	• Exón 4 • Exón 8 • Exón 9 • Exón 10 • Exón 11 • Exón 12	• Exón 3 • Exón 4 • Exón 5 • Exón 7 • Intrón 7 • Exón 10 • Deleción completa	• Exón 13 (<i>nonsense</i>)	• Exón 14 (<i>missense</i>) • Exón 15 (<i>nonsense</i>)
Contacto visual	• No contacto visual	-	-	-	• Normal
Cognición	• CI más bajo (< 70)	-	-	• 2/3: discapacidad intelectual leve	• Normal
Lenguaje	• Deterioro severo del lenguaje	• Deterioro severo del lenguaje (92,3%) • 6/7: Buen lenguaje comprensivo	• Buen desarrollo lingüístico expresivo y comprensivo	• Deterioro leve del lenguaje expresivo • Mejor nivel de lenguaje comprensivo	• Normal
Desarrollo motor	• 4/5: capacidad de andar de forma independiente	• Incapacidad de andar de forma independiente	• Habilidades motoras gruesas preservadas	• Habilidades motoras gruesas preservadas	• Normal
Conducta	• Sintomatología TEA • Agresiones / auto-agresiones	• Agresiones (72,7%) • Rabietas (45,5%) • Estereotipias (36,4%)	• Amigable y sociable (41,6%) • Agresiones (41,6%) • Rabietas (16,6%) • Estereotipias (16,6%)	• Problemas de atención • Problemas internalizantes • Agresiones / autoagresiones	• Normal
Manifestaciones clínicas	• RM y EEG normales • Hipotonía axial • Espasticidad periférica • Dimorfismo facial • Anormalidades visuales • 2/3: microcefalia	• 12/13: RM y EEG normales • Espasticidad periférica progresiva • Hipotonía axial • Dimorfismo facial • 7/14: microcefalia • 8/14: anormalidades visuales	• 8/12: RM normal • 11/12: EGG normal • 8/12: espasticidad periférica • Hipotonía axial • Dimorfismo facial • 5/12: microcefalia • 11/12: anormalidades visuales	• Hipotonía axial • 2/3: espasticidad periférica • Dimorfismo facial • 3/3: microcefalia • 2/3: anormalidades visuales	• Anormalidades visuales

EEG: Electroencefalograma; RM: Resonancia Magnética.

Mirošević et al. (2022) destacaron en los resultados del estudio la marcada variabilidad genotípica y fenotípica de los pacientes con síndrome CTNNB1. Concretamente, las variantes genéticas patogénicas descritas estaban dispersas a lo largo de la secuencia codificante del gen, a excepción del Exón 2. Además, la mayoría de las mutaciones analizadas se asociaron a pacientes con fenotipos “moderados” o “severos”, ubicados mayoritariamente entre los exones 5 y 10. Desde una perspectiva biomecánica, es lógico pensar que dichas mutaciones se relacionaran con un fenotipo más severo dado que la superficie de interacción crítica de la β -catenina se codifica desde el Exón 5 al 10, dando lugar a la repetición armadillo 3 hasta la 9. En cambio, los fenotipos considerados “normales” se asociaron con mutaciones ubicadas en los exones 14 y 15, los cuales se sitúan en la α -hélice C-terminal. Mirošević y colaboradores (2022) sugieren que la poca severidad de las manifestaciones clínicas de los casos con variantes genéticas en dicha zona terminal del gen, puede atribuirse a que una gran parte de la proteína se transcribe y probablemente sea funcional.

Aunque este es el primer estudio que plantea una posible correlación genotipo fenotipo en el síndrome CTNNB1, presenta limitaciones significativas. Los artículos incluidos en la revisión no siguen una metodología adecuada: algunos artículos no refieren los instrumentos que se han utilizado y aportan un valor total referente al CI, otros estudios aportan información basada en la observación y; por último, algunos estudios usan pruebas cognitivas que no son adecuadas para los pacientes con síndrome CTNNB1. Además, la correlación planteada no está respaldada por análisis estadísticos debido a la escasez de la muestra aportada y la falta de información en la mayoría de los casos incluidos, por lo que no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos y generalizables. Por último, desde una perspectiva genética, los datos disponibles también

fueron limitados, considerando únicamente la posición de la mutación a lo largo del gen y el tipo de mutación que presentaban.

Más recientemente, en 2025, Žakelj y colaboradores publicaron un estudio centrado en la caracterización genotípica, funcional y fenotípica de 125 pacientes con síndrome CTNNB1. Uno de los objetivos principales fue analizar una posible correlación genotipo fenotipo a partir de distintas aproximaciones. En primer lugar, analizaron posibles perfiles fenotípicos en función de la variante genética que presentaban. De forma genérica, los pacientes con mutaciones *missense* o cambio de sentido eran los que presentaban un fenotipo más diferenciado al resto de variantes genéticas. De acuerdo a su descripción, dichos participantes empezaron a andar antes y tenían mejores capacidades motrices en el momento actual, al igual que obtenían mejores puntuaciones en los dominios relacionados con las habilidades sociales. También presentaban mejores habilidades lingüísticas y menores dificultades para comer de forma eficaz y segura. No obstante, solo incluyeron a cuatro participantes con dicha mutación, por lo que los resultados obtenidos deberían corroborarse con una muestra más grande. En este mismo análisis, también evidenciaron una diferencia estadísticamente significativa referente a aspectos psicopatológicos entre los pacientes con mutaciones *missense* o cambio de sentido y los pacientes con *splice mutations* o mutaciones en el sitio de empalme. Concretamente, se reportó una mayor presencia de síntomas ansiosos y depresivos, así como comportamientos agresivos, en los pacientes con mutaciones en el sitio de empalme (*splice mutations*), según la información descrita por los progenitores.

Por otro lado, también quisieron comprobar si existía una posible correlación genotipo fenotipo en función de la expresividad de la proteína, dividiendo el grupo en variantes con pérdida de función y variantes con ganancia de función. Las variantes con pérdida de función consisten en una pérdida de producto genético en el individuo o

haploinsuficiencia genética, en este caso de la proteína β -catenina, por parte del gen mutado. En cambio, según los autores, algunas variantes genéticas implicarían una ganancia de función, por lo que producirían una proteína truncada con potenciales consecuencias dañinas. Dichos efectos reciben el nombre de dominancia negativa, de tal modo que la proteína truncada interferiría con la función correcta de la proteína salvaje del otro alelo. Sin embargo, no se encontraron correlaciones estadísticamente significativas que afirmaran que las variantes con potencial dominancia negativa se atribuyeran a un perfil fenotípico más severo que las variantes con pérdida de función (Žakelj et al., 2025).

Actualmente, ningún estudio ha podido confirmar de forma plausible una correlación generalizable entre el genotipo y el fenotipo de los/las afectados/as por el síndrome CTNNB1. Es por eso que es esencial que los estudios incluyan una descripción detallada y específica del fenotipo, al igual que el uso de una metodología estandarizada y correcta para llevar a cabo la evaluación, con el objetivo de definir el perfil cognitivo y conductual asociado al síndrome CTNNB1. A su vez, el conocimiento por parte del personal sanitario sobre las afectaciones específicas del síndrome agilizaría el diagnóstico precoz de los/las afectados/as, seleccionando así las técnicas más apropiadas para la detección de variantes genéticas.

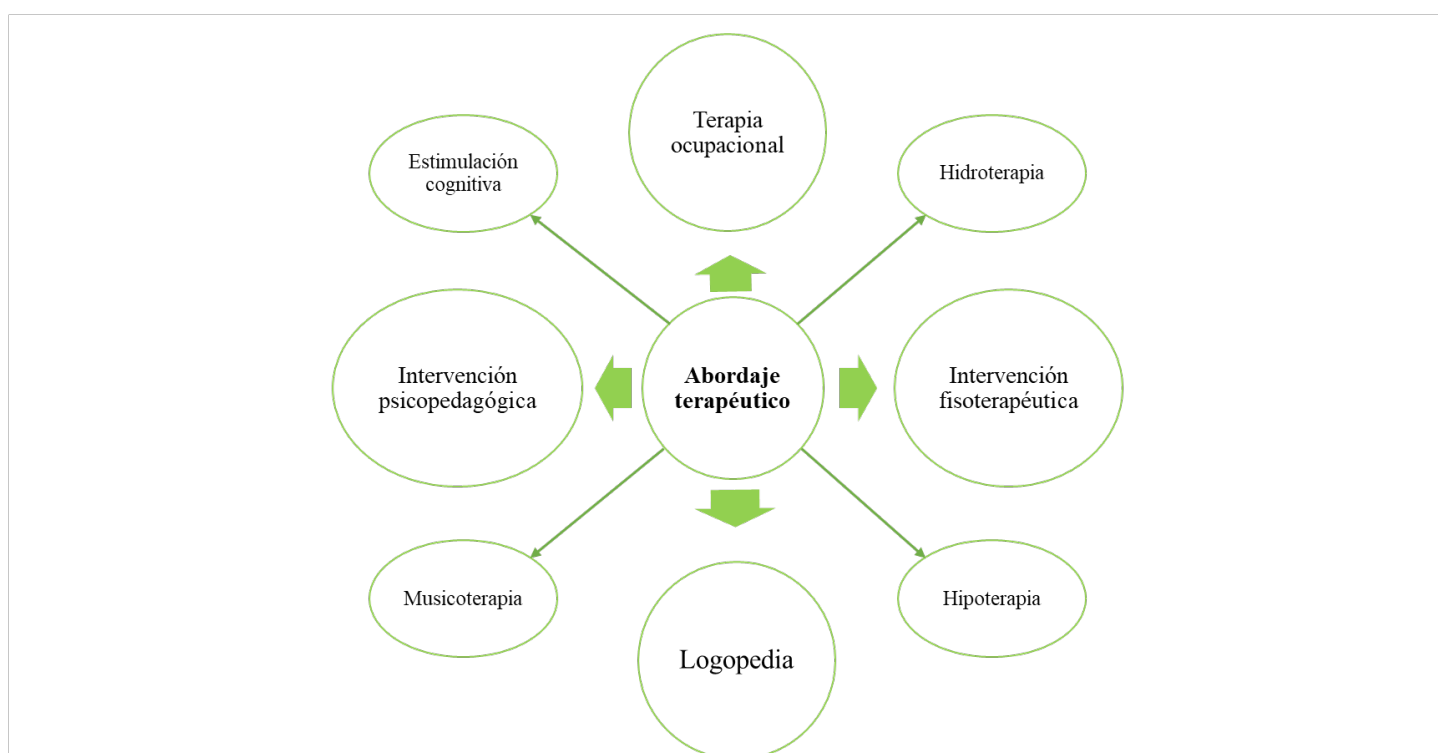
2.1.5 Abordaje terapéutico de la enfermedad

En la actualidad no existe un marco de intervención específico o guías de tratamiento estandarizadas para las personas con síndrome CTNNB1. No obstante, es necesario hacer una intervención integral de los síntomas presentes gracias a la colaboración de diferentes especialistas. Tal y como indica la literatura, la progresión de los niños/as con alteraciones en su desarrollo dependerá, en gran parte, de la detección e inicio de la intervención en

una edad temprana. El abordaje terapéutico de la clínica orgánica asociada al síndrome CTNNB1 se lleva a cabo por parte de personal sanitario especialista en el área, basado principalmente en tratamientos farmacológicos. A continuación, se explicarán más en detalle aquellos abordajes terapéuticos que completan la perspectiva orgánica y que implican un componente estimulador, desde cuatro ejes principales (Figura 4).

Figura 4

Diagrama del abordaje terapéutico para el síndrome CTNNB1.



La terapia ocupacional se centra en proporcionar al niño/a con síndrome CTNNB1 las herramientas o destrezas para que sea más autónomo en el desempeño de las habilidades de la vida diaria de forma satisfactoria y productiva. Principalmente, se centra en las áreas de autocuidado, tales como las actividades de vestido, higiene, arreglo personal y alimentación. De este modo, interviene sobre el control postural y la coordinación motora, y potencia la autonomía e independencia en la realización de tareas de la vida diaria

adaptándolas a las necesidades y posibilidades de cada niño/a. Además, también asesora a la familia y al entorno sobre las adaptaciones y ayudas técnicas necesarias, eliminando o minimizando las barreras que dificultan la autonomía en el hogar (Pérez et al., 2006). Por otro lado, algunos de los/las pacientes afectados/as por el síndrome presentan problemas de alimentación, principalmente dificultades en hacer una deglución segura y eficaz. Por eso, el abordaje de la alimentación en pacientes con síndrome CTNNB1 empieza desde el nacimiento y acompaña a la persona a lo largo de su crecimiento. Es muy importante la consecución de los hitos del desarrollo motores tales como el control de la cabeza y conseguir una buena alineación con el tronco y pelvis para poder establecer una deglución segura. Una vez adquiridos estos prerrequisitos posturales, es necesario trabajar junto al terapeuta ocupacional para adquirir y perfeccionar tareas alimenticias de forma autónoma, tales como el uso independiente de los cubiertos o la coordinación motora, la cual se suele ver afectada por la espasticidad periférica o la hipertonía del tronco (Onesimo et al., 2023). En los casos más severos, pueden necesitar el uso de una sonda nasogástrica o una gastrostomía para la administración de alimentos directamente al estómago (Kuechler et al., 2015).

En segundo lugar, la intervención fisioterapéutica se encarga de la aplicación de técnicas específicas para disminuir las consecuencias asociadas al trastorno motor presentado e inhibir patrones posturales y de la marcha anómalos que interfieran en su correcto desarrollo (Ortiz et al., 2014). Es importante reforzar y fomentar la adquisición de los hitos motores a partir de técnicas e instrumentos específicos, tales como lechos posturales, bipedestadores, andadores, sillas posicionales o sillas eléctricas. Estas técnicas favorecen la elongación y estiramiento de la musculatura, fomentan la integración de la información sensorio-perceptiva y permiten trabajar el control postural. También es frecuente el uso de ortésis del pie y tobillo por parte de los niños/as con este síndrome,

con la finalidad de estabilizar el pie y ayudar a que el patrón de la marcha sea correcto. Particularmente, es recomendado para esos niños/as que empiezan a caminar con la punta de los pies o con hiperextensión de la rodilla (NYSDOH, 2005). Entre las propuestas más actuales se están administrando inyecciones intramusculares de toxina botulínica para tratar la espasticidad en una extremidad o articulación particular. No obstante, la duración estimada del efecto es de tres a seis meses en las extremidades superiores y de seis a ocho en las inferiores, por lo que la administración debe hacerse de forma periódica. Además, es importante combinar las inyecciones con un plan de fisioterapia, junto con masajes para reducir la espasticidad, y terapia ocupacional para maximizar la efectividad de éstas (NYSDOH, 2005). Asimismo, otros enfoques terapéuticos no farmacológicos incluyen la hidroterapia o la hipoterapia, cuyo valor radica en la estimulación multisensorial que ofrecen.

En tercer lugar, desde la logopedia, el trabajo depende directamente del nivel de lenguaje expresivo y comprensivo que tenga la persona con síndrome CTNNB1. Sin embargo, aunque la severidad de la afectación es muy heterogénea, se trabajan los siguientes aspectos lingüísticos en todos los casos. Las habilidades fonológicas se ejercitan a partir de tareas metafonológicas, aplicadas sobre palabras, sílabas y fonemas. La inclusión de nuevos fonemas también se trabaja a partir de vocalizaciones, primero trabajando el sonido aislado, seguido del sonido en contexto silábico y finalmente en la palabra. Esta adquisición se hace a partir de modelado, pistas articulatorias y pistas visuales como gestos de la forma del fonema. Por otro lado, el aprendizaje de vocabulario se hace mediante estrategias de enseñanza explícita, a partir de la exposición de nuevos términos en contextos significativos para el niño/a. En los casos de niños que empiezan a combinar palabras, se incorpora el trabajo a nivel morfosintáctico. Para garantizar la atención y motivación del niño/a, se utilizan apoyos o sistemas multimodales para

identificar las estructuras sintácticas, al igual que ejercicios interactivos como la repetición de oraciones, la denominación o descripción de imágenes, el *role-playing* de diferentes situaciones cotidianas y, en casos más avanzados, la narración (Cano-Villagrasa et al., 2024). No obstante, algunas personas con síndrome CTNNB1 no son verbales o tienen un lenguaje expresivo muy limitado. En estos casos, se utilizan sistemas alternativos y aumentativos de comunicación que permiten a la persona comunicarse sin necesidad de emplear lenguaje expresivo. Estos sistemas se pueden clasificar en mecanismos que no requieren de ayuda, siendo los más usados por las personas con síndrome CTNNB1 los gestos comunes y los sistemas de signos manuales pedagógicos y, por otro lado, los sistemas denominados con ayuda como los pictogramas o los softwares de comunicación en tableta electrónica. La musicoterapia también es una intervención ampliamente extendida en esta población, la cual ha demostrado tener efectos positivos en la producción del lenguaje y el funcionamiento social en niños/as con TEA (Mayer-Benarous et al., 2021).

En cuarto lugar, la intervención psicopedagógica se centra en las alteraciones del comportamiento, mayoritariamente caracterizada por cierta impulsividad y déficit en la atención sostenida, lo cual afecta negativamente a la adquisición de conocimientos y a su rendimiento socioemocional y conductual. Así, la intervención se basa en el entrenamiento cognitivo, el abordaje emocional y en el manejo conductual en el contexto familiar y escolar. Más concretamente, la terapia basada en la modificación de conducta y el entrenamiento de los padres/madres/tutores legales en el manejo y control del comportamiento son los modelos de intervención más eficaces en niños/as que presentan sintomatología compatible con un Trastorno por Déficit de Atención y/o Hiperactividad (TDAH) (Abad-Mas et al., 2013; Pistoia et al., 2004).

Por último, destacar que una evaluación continua y coordinada por parte de profesionales de la salud es necesaria para seguir la evolución de los síntomas y ajustar los tratamientos según sea necesario (Lee et al., 2025). En enfermedades del desarrollo análogas, evidenciaron que un abordaje integral puede lograr avances que, pese a no ser notorios cuantitativamente, mantienen o mejoran de forma lenta y progresiva la calidad de vida y el nivel de autonomía de las personas afectadas (Camacho-Conchucos et al., 2014). Además, otros autores destacan el posible impacto negativo que tiene la no continuidad de las terapias durante un tiempo significativo en el mantenimiento de los hitos y habilidades previamente adquiridas (Domínguez-Jiménez y Calvo-Arenillas, 2015). No obstante, dados los problemas conductuales presentes en los niños/as con síndrome CTNNB1 y la marcada dificultad de seguir instrucciones y colaborar en actividades, se complejiza la continuidad y efectividad de la terapia (Ho et al., 2022a). Por eso, es importante trabajar en ventanas de tiempo cortas, utilizando recursos que despierten el interés del niño/a para promover su motivación en participar y que el/la terapeuta sea una persona de referencia para él/ella. Algunas de estas terapias pueden llevarse a cabo dentro del propio centro escolar del niño/a, más probablemente en los casos en que éste/a acuda a un centro de educación especial, donde se incluyen dentro del horario lectivo las sesiones terapéuticas correspondientes. No obstante, en España se apuesta por la educación inclusiva, por lo que la modalidad de escolarización prioritaria son los centros ordinarios con apoyo, en los que se puede contar con recursos adicionales como profesionales de la pedagogía terapéutica o audición y lenguaje, y adaptaciones curriculares. Por último, destacar también la importancia de llevar a cabo un proceso terapéutico que incluya a la familia y el ambiente natural del niño/a; tanto el entorno personal como el centro escolar. Esto contribuye a adquirir una perspectiva más global

del proceso y, a su vez, promueve el éxito terapéutico (Domínguez-Jiménez y Calvo-Arenillas, 2015).

2.2 Trastornos del neurodesarrollo

2.2.1 *Enfermedades genéticas del neurodesarrollo*

Las enfermedades del neurodesarrollo (EEN) están descritas en el *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition* (DSM-5) como aquellas enfermedades cuyos síntomas se basan en discapacidad intelectual, retraso en el desarrollo global, trastornos del lenguaje, síntomas compatibles con el TEA, TDAH, problemas de aprendizaje y problemas motores (American Psychiatric Association, 2013). Aunque son clínica y etiológicamente distintas entre ellas, en todas ha habido una interrupción o un error en los eventos que conducen al desarrollo normal del sistema nervioso central (Cardoso et al., 2019; Savatt y Myers, 2021; Thapar et al., 2017). Además, la gran mayoría no son degenerativas y tienden a seguir una trayectoria estable en la severidad e intensidad de la sintomatología (Thapar et al., 2017). Como se ha comentado anteriormente, la mayoría de las EEN comparten sintomatología, por lo que hay cierta comorbilidad en las manifestaciones clínicas (Parenti et al., 2020). Múltiples causas se asocian a las EEN, incluyendo genéticas, ambientales, infecciosas o traumáticas, entre otras, las cuales interactúan entre sí y dan a lugar fenotipos específicos (Moreno-De-Luca et al., 2013). Cada vez son más las EEN que se asocian a un genotipo determinado. En la actualidad, hay cientos de genes incluidos en el espectro genético en los que una variación genética puede producir cuadros sindrómicos propios de una enfermedad del neurodesarrollo. De hecho, gracias al avance tecnológico en el ámbito diagnóstico, se identifican causas genéticas en más de la mitad de las personas que presentan un retraso grave del desarrollo o discapacidad intelectual (Gilissen et al., 2014).

Dichos genes tienen un papel principal en la codificación de proteínas que, a su vez, participan de forma activa en procesos como la remodelación de la cromatina, la función sináptica o la regulación transcripcional (de Rubeis et al., 2014).

Dentro de las EEN, se encuentran las EEN asociadas a una mutación o variante genética *de novo*, como es el caso del síndrome CTNNB1. Tal y como se ha mencionado en apartados previos, las mutaciones *de novo* son cambios esporádicos y no heredados que surgen en la línea germinal, es decir, en una de las células reproductoras, o durante el desarrollo embrionario en fases muy iniciales. Por tanto, no están regidas por las normas de la herencia mendeliana, lo cual dificulta predecir el impacto que tendrá la mutación en la funcionalidad de la proteína. Además, cuando estos genotipos se asocian a un fenotipo clínico en una persona sin antecedentes familiares, se habla de una enfermedad del neurodesarrollo genética. La ratio de mutaciones *de novo* en el genoma humano es de aproximadamente $1-3 \times 10^{-8}$ por par de bases por generación. Dado que el genoma humano consta de alrededor de 3,200 millones de pares de bases, implica que aproximadamente se producen de 38 a 60 nuevas mutaciones *de novo* por individuo en cada generación (Cardoso et al., 2019; Conrad et al., 2011; Lopes-Marques et al., 2024), aunque hay factores externos, tales como la edad de los padres en la concepción, que pueden influenciar en la presencia de mutaciones *de novo* (Girard et al., 2016).

Por tanto, aunque es de vital importancia establecer diagnósticos descriptivos adecuados y orientar a las familias hacia tratamientos y recursos específicos basados en la evidencia, es también sumamente importante buscar activamente el diagnóstico subyacente al fenotipo (Hyman et al., 2020; Moeschler et al., 2014; Muhle et al., 2017).

2.2.2 *Enfermedades análogas al síndrome CTNNB1*

2.2.2.1 **Parálisis Cerebral**

La PC incluye un conjunto de trastornos del movimiento y/o posturales y del funcionamiento motor, etiológicamente distintos y que son debidos a una interferencia, lesión o anomalía no progresiva del cerebro en desarrollo (Christine et al., 2007; Sadowska et al., 2020). Por tanto, la presencia de dificultades motoras y posturales ocurren en estadios iniciales de la infancia y persisten a lo largo de la vida y, aunque no es progresiva, la severidad de los síntomas puede cambiar. No obstante, también cursa con síntomas relacionados con aspectos cognitivos, del lenguaje, conductuales, neurológicos y secundarios a trastornos musculoesqueléticos (Rosenbaum et al., 2007).

La etiología de la PC es compleja y, aunque previamente se creía que en su mayoría se debía a complicaciones perinatales, investigaciones recientes han demostrado que el 70-80% de los casos se deben a factores/causas prenatales, por lo que se pueden detectar durante el embarazo, mientras que solo entre el 10-18% se deben a factores de riesgo en períodos neonatales o infantiles (Reddihough y Collins, 2003). En específico, la asfixia intraparto representa menos del 10% de las causas de la PC y solo se puede considerar en los casos que también presentan acidosis metabólica, encefalopatía, PC cuadriparesia espástica o PC discinética, de acuerdo al consenso internacional (MacLennan, 1999; Saranti et al., 2024). Son distintos los factores que pueden provocar daño en el sistema nervioso central en estadios iniciales del neurodesarrollo. Los factores de riesgo en cuestión se pueden clasificar en función del momento en que se producen: antes de la concepción, relacionadas con la salud y las condiciones de la persona gestante; prenatales, las cuales tienen que ver con el transcurso del embarazo y; por último, perinatales, asociados a complicaciones médicas en los primeros meses de vida. Uno de los

principales factores de riesgo es la prematuridad, de tal modo que la frecuencia y la severidad de la afectación correlacionan con la duración del embarazo. Más específicamente, el peso en los bebés prematuros también es otro factor determinante de la severidad de las manifestaciones clínicas que presentará (Oskoui et al., 2013). El diagnóstico de la PC debe ser precedido por una anamnesis extensa, un análisis del curso de desarrollo del niño/a y el resultado de pruebas adicionales. Teniendo en cuenta la similitud de la PC con otros trastornos del desarrollo cuyas manifestaciones clínicas y motoras tienen distinta etiología, es importante llevar a cabo una observación clínica a lo largo del tiempo para realizar un diagnóstico diferencial adecuado (Novak et al., 2017).

Considerando que la presentación clínica de la PC es heterogénea, existen varias clasificaciones disponibles en la literatura. No obstante, el equipo de investigadores y profesionales médicos europeos que conforman el *Surveillance of Cerebral Palsy in Europe* publicaron en 2007 una clasificación estandarizada y simplificada que distribuía a los/las afectados/as en tres grupos principales: espásticos, discinéticos y atáxicos (Cans et al., 2007). En primer lugar, la PC espástica es la más común (70-80%), cuyo signo dominante es la espasticidad de predominio distal, la cual implica un aumento del tono muscular de las extremidades. También están presentes signos como movimientos voluntarios lentos, hiperreflexia o reflejos musculares más intensos de lo normal, torpeza motora fina, dificultad para disociar movimientos y fatigabilidad. En función de las zonas del cuerpo afectadas, la PC espástica se divide en: hemiplejía o hemiparesia espástica, monoplejía o monoparesia espástica, diplejía espástica, tetraparesia espástica y tri paresia espástica. En segundo lugar, la PC discinética representa el 10-15% de los casos y consiste en una alteración del tono y de la postura asociada a movimientos involuntarios, estereotipados y recurrentes. Hay dos formas, aunque comúnmente se presentan como una combinación de ambas; la PC distónica, caracterizada por una postura defectuosa y

tensión muscular predominante; y la PC coreo-atetoide, en la que predominan las contracciones rápidas, desorganizadas e impredecibles de músculos de la cara, bulbares, extremidades proximales y dedos. Por último, la PC atáxica es el grupo minoritario, representando el 4% de las PC. Se caracteriza por una pérdida de coordinación que resulta en ataxia, dismetría y alteración en el control fino de los movimientos (García-Ron et al., 2022; Sadowska et al., 2020).

La PC también puede cursar con discapacidad intelectual, aunque hay mucha heterogeneidad en el nivel de afectación entre los casos. La severidad motora, la presencia o no de epilepsia y el tipo de daño cerebral son factores que explican en gran medida la diversidad que hay en el rendimiento cognitivo entre los/las afectados/as (Stadskleiv et al., 2018). En la misma línea, la mayoría de los estudios también indican que el 50% de los casos presentan problemas de lenguaje, más específicamente dificultades expresivas en la pronunciación y el ritmo del habla (Darling-White et al., 2018). Además, el cuadro motor presente en la PC afecta de manera directa a la producción de lenguaje, debido a la presencia de disartria y dispraxia. Al igual que la afectación cognitiva, el deterioro del lenguaje expresivo en la PC está relacionado con la afectación motora gruesa, el rendimiento cognitivo y el alcance de la lesión cerebral. Tal y como indicaron en su estudio Andersen y colaboradores (2008), el 90% de la muestra con un diagnóstico de PC espástica presentaban lenguaje expresivo normal o comprensible, mientras que el 97% de los/las afectados/as con PC discinética tenían una afectación severa del lenguaje expresivo.

2.2.2.2 Trastorno del Espectro Autista (TEA)

Los TEA son un grupo heterogéneo que incluye a pacientes con diferentes etiologías y, por ende, con grados de afectación distintos. En la actualidad, los TEA están descritos

dentro de los Trastornos del neurodesarrollo en el DSM-5, cuyas manifestaciones clínicas se resumen en dificultades en la comunicación e interacción social, patrones del comportamiento repetitivos e intereses o actividades restringidos. No obstante, el DSM-5 establece cinco criterios diagnósticos para el TEA: a) déficits persistentes en comunicación social e interacción social; b) patrones repetitivos y restringidos de conductas, actividades e intereses; c) los síntomas deben estar presentes en las primeras etapas del desarrollo infantil; d) las manifestaciones clínicas presentes causan un deterioro clínicamente significativo a nivel social, ocupacional y en otras áreas importantes del funcionamiento; e) dichas alteraciones no son explicadas por la presencia de discapacidad intelectual o por un retraso global del desarrollo (American Psychiatric Association, 2013). Además, añade tres niveles de severidad en función de la gravedad de los síntomas que presenta la persona, siendo el grado 1 “necesita ayuda”, grado 2 si “necesita ayuda notable” y grado 3 si “necesita ayuda muy notable”.

Establecer un diagnóstico de TEA requiere de la coordinación de distintos especialistas y varias sesiones de evaluación en las que se administran pruebas como un examen físico extenso, pruebas neurológicas, entrevistas a progenitores, y evaluaciones psicológicas, cognitivas y clínicas al menor (Ellerbeck et al., 2015; Huerta et al., 2012; Johnson et al., 2007). Algunos de los signos presentes en niños de menos de dos años que pueden alertar a los padres de un posible diagnóstico de TEA son la falta de contacto visual, no responder al propio nombre, falta de intención de querer mostrar y compartir algún objeto, no gestualizar y falta de lenguaje y habilidades sociales (Hodges et al., 2020). Antes de empezar con el protocolo de evaluaciones para efectuar el diagnóstico, es conveniente la administración de test de cribado que permitan determinar la presencia o no de sintomatología compatible con el TEA. Para edades pre-escolares existe el Cuestionario Revisado de Detección del Autismo en Niños Pequeños con Entrevista de Seguimiento

(M-CHAT-R/F) (Robins et al., 2009) o *Survey of Well-being of Young Children* (SWYC) (Perrin et al., 2013). En cambio, en la edad escolar algunos de los signos de alerta pueden ser falta de juego de simulación, intereses restringidos, rigidez, literalidad de pensamiento y dificultad para entender las emociones o déficits en la interacción social. En caso de sospecha, otras herramientas de cribado disponibles para estas edades son el SCQ, la Escala de Evaluación de Autismo en niños (CARS) o la Escala de Capacidad de Respuesta Social (SRS-2) (Moreno-Gelis et al., 2023). Para establecer el diagnóstico, también debe tenerse en cuenta si la persona presenta deterioro intelectual, problemas de lenguaje o si hay una afectación médica que agrave la sintomatología (Martín del Valle et al., 2022). Además, el diagnóstico de TEA ha sido tradicionalmente más prevalente en hombres que en mujeres, con una proporción estimada de 4:1 (Hodges et al., 2020). No obstante, estudios recientes han puesto en manifiesto que los criterios actuales del DSM-5 no son suficientemente sensibles a las manifestaciones clínicas propias de las mujeres con TEA, quienes tienden a camuflar sus déficits en la interacción social. Por ello, un metaanálisis reciente ha determinado que la proporción real podría estar más cerca de 3:1 y que muchas mujeres con fenotipo autista tienden a no ser diagnosticadas adecuadamente o recibir un diagnóstico de forma tardía (Loomes et al., 2017).

Actualmente no existe una causa única que ocasione el TEA, aunque se prevé que tanto factores genéticos como ambientales están implicados (Hodges et al., 2019). Algunos estudios neuropatológicos describen diferencias en la arquitectura del cerebelo, anomalías en el sistema límbico, alteraciones corticales en el lóbulo frontal y temporal, junto con otras malformaciones estructurales sutiles (Skefos et al., 2014; Stoodley et al., 2017). Recientemente, los factores genéticos han ido adquiriendo mayor relevancia en la etiología del TEA, de tal modo que investigaciones del genoma humano han ampliado la comprensión de ciertos genes, señalando que tienen un rol principal en

el desarrollo cerebral y podrían ser susceptibles de causar sintomatología (Walsh et al., 2008). No obstante, están a su vez mediados por factores ambientales tanto prenatales, perinatales, como postnatales (Wang et al., 2017). De todos ellos, se ha demostrado que la edad avanzada de la madre y/o del padre aumenta el riesgo de tener un niño/a con TEA, al igual que la prematuridad. Esto se debe a que gametos maduros tienen más probabilidad de presentar variaciones genéticas que podrían llevar a complicaciones obstétricas adicionales (Parner et al., 2012).

Las dificultades en las interacciones sociales y en la comunicación de los niños/as y adultos con TEA, también conllevan problemas en su funcionamiento adaptativo diario (Kenworthy et al., 2010; Mouga et al., 2015; Wang et al., 2024). A su vez, la presencia de deterioro intelectual junto a estas dificultades son el criterio base para el diagnóstico comórbido de discapacidad intelectual (Wang et al., 2024). De hecho, varios estudios han determinado que el funcionamiento cognitivo es un factor mediador del funcionamiento adaptativo, de tal modo que un CI bajo se asocia con peor funcionamiento adaptativo en los pacientes con TEA y discapacidad intelectual (Kanne et al., 2011).

2.3 Avances y retos en genética y genómica

2.3.1 *Diagnóstico genético*

El número de mutaciones *de novo* asociadas a EEN ha aumentado significativamente los últimos años gracias a la inversión en tecnologías que permiten estudiar de forma minuciosa el genoma humano (Hamdan et al., 2014; Levy et al., 2011; Sebat et al., 2007). En el proceso diagnóstico y tras descartar causas orgánicas y ambientales, se recomienda centrar la atención en analizar posibles causas genéticas que expliquen las manifestaciones clínicas de la persona afectada, siendo abordado por personal especialista en genética. En 2024, se aprobó la creación de la especialización sanitaria en Genética en

España, por lo que contribuirá a contar con más médicos especialistas que puedan dar asesoramiento genético (Magraner, 2024).

Ante una sospecha de enfermedad genética, la prueba *gold standard* que se suele llevar a cabo es el *Microarray* cromosómico, también conocido como array CGH. Este test diagnóstico permite detectar tanto grandes alteraciones cromosómicas numéricas, llamadas aneuploidías, como otras alteraciones submicroscópicas del número de copias, tales como microdeleciones o microduplicaciones a lo largo del genoma. En algunos casos, tanto la ganancia como pérdida de nucleótidos alteran la funcionalidad del gen, lo cual influye en el desarrollo y la manifestación clínica. No obstante, en función de la ubicación de estas alteraciones genéticas, la prueba Microarray hace una clasificación en base a las guías *American College of Medical Genetics and Genomics* y la *Clinical Genome Resource* (ClinGen), tal y como se expone a continuación: en primer lugar, las variantes *Patogénicas*, cuyo genotipo está asociado a una enfermedad o síndrome y explican el fenotipo de la persona; en segundo lugar, las *Probablemente Patogénicas*, en las que se considera bastante probable que la mutación esté asociada con una enfermedad, pero se necesita más evidencia para clarificar la patogenicidad; en tercer lugar, las mutaciones de *Significado Incierto*, de las cuales no se tiene suficiente información para determinar si son patogénicas o benignas, siendo conveniente realizar pruebas genéticas a los progenitores para proporcionar información adicional; en cuarto lugar pueden considerarse *Probablemente Benignas*, en los casos que existe suficiente información como para descartar la asociación de ese genotipo con un trastorno específico; y en quinto lugar, las mutaciones *Benignas*, que no estarían asociadas a ninguna enfermedad.

No obstante, esta tecnología puede pasar por alto otras variantes patogénicas que no tienen que ver con el número de copias de un gen, como puede ser el caso del síndrome CTNNB1. Por ello, en la última década se han desarrollado nuevas tecnologías de alta

precisión, conocidas como secuenciación de nueva generación o secuenciación masiva en paralelo, que permiten conocer el orden de los nucleótidos de millones de fragmentos de ADN y ARN (Savatt y Myers, 2021). La técnica de la secuenciación del exoma completo (*WES*) es una de las herramientas más útiles para la identificación de mutaciones *de novo* (O’Roak et al., 2011), en particular la *WES-Trio*, ya que se realiza tanto al paciente como a los progenitores. Por tanto, esta última permite realizar un análisis comparativo de variantes genéticas entre ambos e identificar mutaciones no presentes en los progenitores (Cardoso et al., 2019). En la misma línea que la *WES*, se encuentra la secuenciación del genoma completo (*WGS*), la cual permite determinar casi toda la secuenciación del ADN de una persona, incluyendo también las secuencias no codificantes, lo que representa alrededor de 3 mil millones de nucleótidos. Es por eso que, en caso de que la *WES* no ponga de manifiesto mutaciones *de novo*, se recomienda el uso de la *WGS* para descartar posibles variaciones con significación clínica en secuencias no codificantes (Devanna et al., 2018; Short et al., 2018).

La identificación de una etiología genética asociada al fenotipo de un síndrome es beneficioso tanto desde un punto de vista personal, como desde una perspectiva clínica (Blesson y Cohen, 2020; Savatt y Myers, 2021). En primer lugar, establecer la base genética de un síndrome puede aportar información sobre la progresión de los síntomas del niño/a en base a la literatura previamente publicada. También es útil para dar herramientas de abordaje a los familiares y profesionales de posibles áreas con potencial deterioro en las que incidir más, al igual que para identificar terapias e intervenciones específicas (Narcisa et al., 2012; Schaefer y Bodensteiner, 1992). En segundo lugar, tener un diagnóstico genético puede proporcionar acceso a una posible terapia génica, teniendo en cuenta el notable avance en la puesta en marcha de ensayos clínicos (Dixon-Salazar et al., 2012; Fung et al., 2020). En tercer lugar, llevar a cabo pruebas genéticas de forma

temprana puede evitar el exceso de pruebas diagnósticas y visitas médicas a distintos especialistas. Además, permite poder identificar, tratar o incluso prevenir posibles complicaciones médicas tanto en el momento del diagnóstico como aquellas que puedan desarrollarse de forma tardía (Niguidula et al., 2018; Srivastava et al., 2019). En el síndrome CTNNB1, por ejemplo, conocer su etiología permite a los progenitores comprender la importancia de acudir regularmente al oftalmólogo y realizar una revisión del fondo de retina para descartar la presencia de vitreorretinopatía exudativa familiar o, también, descartar posibles afectaciones cardíacas que, sin un diagnóstico claro del síndrome, podrían pasar desapercibidas. Por último, conocer la enfermedad de un hijo/a, puede suponer beneficios psicosociales a la familia; saber en qué consiste y cuál será la progresión de los síntomas, entender la causa de la enfermedad, terminar con la odisea diagnóstica asociada a periodos de estrés, ansiedad e incertidumbre, y poder acceder a un mayor apoyo social contando con otras familias en situación similar (Mroch et al., 2012). En relación a este último aspecto, en España se formó en 2021 la Asociación CTNNB1 España con la finalidad de aportar recursos y orientación específica a las familias afectadas por el síndrome (Asociación CTNNB1, s.f.).

2.3.2 *Terapia génica*

La terapia génica es una forma experimental de tratamiento que pretende curar o disminuir la severidad de los síntomas de una enfermedad genética específica. En el caso del síndrome CTNNB1, la *CTNNB1 Foundation* fue creada en 2021 con el objetivo de apoyar y financiar la creación de tratamientos genéticos avanzados. En la actualidad, existen diversas estrategias terapéuticas en desarrollo (Alexander et al., 2024; Mirošević et al., 2025).

En primer lugar, la terapia de reemplazo génico consiste en introducir una copia funcional del gen *CTNNB1* en las células del paciente a partir del virus adenoasociado, ya que es el principal vector utilizado en las terapias génicas. Dado que la zona principalmente afectada por la falta de β -catenina es el sistema nervioso central, se introduce una copia funcional del gen *CTNNB1* utilizando el serotipo AAV9. Este serotipo es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica y ha sido aprobado por la *Food and Drug Administration* (FDA) para otras enfermedades como la Atrofia Muscular Espinal. Por tanto, es adecuado para ser administrado de forma intravenosa, pero también de forma intracerebroventricular (ICV), mostrando así una expresión elevada de dicho serotipo en varias regiones del cerebro y en la médula espinal. Concretamente, el gen introducido expresa β -catenina funcional, restaurando las señales y funciones neuronales previamente afectadas por la variante genética. Actualmente, el ensayo clínico (NCT07167732), que recibe el nombre *GAIN-CTNNB1*, se encuentra en Fase I/II ya que ha obtenido la aprobación por parte de la FDA y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). El objetivo principal de esta fase es evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia preliminar del ensayo clínico a partir de la administración de la terapia de reemplazo génico llamada URBAGEN. Para ello, se han seleccionado 12 niños de 2 a 12 años que tuvieran un diagnóstico confirmado de síndrome CTNNB1, a los cuales se les introducirá el gen por vía ICV. El primer niño tratado fue en diciembre de 2025 en el *University Medical Centre Ljubljana* liderado por el pediatra Dr. Damjan Osredkar. Actualmente, el impacto de la intervención en el desarrollo del niño tratado aún se desconoce con certeza; no obstante, los primeros indicios sugieren una reducción de la espasticidad y una mejoría en la función motora (National Library of Medicine, 2025).

Aunque el único tratamiento aprobado en la actualidad es el *GAIN-CTNNB1*, paralelamente se están desarrollando más terapias con otros objetivos terapéuticos. En

primer lugar, la vía de administración específica en músculo, que tiene como objetivo abordar las alteraciones del tono muscular, se encuentra en etapas iniciales de desarrollo. No obstante, existen riesgos potenciales asociados al uso del AAV, tales como respuestas inmunitarias que impliquen rechazo, inflamación y la posibilidad que el nuevo gen introducido interrumpa la actividad de otros genes, también conocido como genotoxicidad. Para ello, es necesario seguir un protocolo de seguridad antes de empezar con la fase de los ensayos clínicos, para abordar estos riesgos y garantizar la seguridad y eficacia de la terapia (Chandran et al., 2023; Mirošević et al., 2025; Pietersz et al., 2021).

En segundo lugar, otro tipo de intervención terapéutica consiste en el tratamiento con pequeñas moléculas o terapia con fármacos de molécula pequeña, las cuales implican dos estrategias terapéuticas. Por un lado, pretende sintetizar compuestos que inhiban la degradación de β -catenina y aumente los niveles de la proteína y, por otro lado, diseñar moléculas cuyo objetivo sea estabilizar la interacción de β -catenina y *N*-cadherina, la cual se ve afectada por la presencia de la variante genética. Por tanto, estas vías estratégicas pretenden modular las vías de señalización en las que la proteína tiene un rol principal. No obstante, existe el riesgo de que el tratamiento también module vías similares y tenga consecuencias celulares adversas (Mirošević et al., 2025).

En tercer lugar, las terapias basadas en ARN tienen como objetivo aumentar la producción de β -catenina del alelo no afectado, es decir, el que no tiene la variante genética y cuya síntesis de proteína es correcta. Por tanto, la finalidad de esta terapia es aumentar la expresión de β -catenina del alelo sano y compensar la haploinsuficiencia. Este tipo de terapias tienen como riesgo las posibles respuestas inmunitarias de rechazo y la dificultad en la distribución favorable en las células afectadas (Mirošević et al., 2025).

Finalmente, las terapias basadas en ADN pretenden interferir directamente en la secuencia de ADN a partir de la introducción de deleciones cortas de la cadena de ADN que contengan el gen en cuestión. Sin embargo,

sus efectos a largo plazo aún no están claros y existe el riesgo de cambios genómicos no intencionados (Mirošević et al., 2025).

Con el objetivo de explorar diferentes opciones de tratamiento, la *CTNNB1 Foundation* también ha puesto en marcha el primer estudio de historia natural sobre el síndrome CTNNB1 para comprender la progresión de los síntomas. El estudio consiste en una evaluación longitudinal durante cinco años, en los que se recogen datos clínicos retrospectivos y prospectivos, incluyendo evaluaciones neurológicas, motoras, cognitivas, conductuales, oftalmológicas y del sueño. También, se obtienen datos relacionados con la actividad cerebral mediante EEG y RM, al igual que el análisis de posibles biomarcadores. El estudio se puso en marcha en junio de 2024 en Eslovenia, donde participaron más de 80 niños/as y adultos y sus respectivos progenitores. En 2025 se abrieron nuevas localizaciones de evaluación en Eslovenia, España, Estados Unidos y Canadá. Se espera que este estudio permita hacer una caracterización exhaustiva de los síntomas y progresión de la enfermedad, teniendo en cuenta que una mejor comprensión del síndrome permite el desarrollo de estrategias terapéuticas personalizadas (Mirošević et al., 2025).

2.4 Justificación del estudio

La información expuesta a lo largo de la introducción de la presente tesis pone de manifiesto una visión genérica sobre el síndrome CTNNB1, tanto a nivel etiológico, como las características fisiopatológicas y las manifestaciones clínicas asociadas a la enfermedad.

El síndrome CTNNB1 se diagnosticó por primera vez en 2012 por de Ligt y colaboradores a partir de la secuenciación del exoma de una cohorte amplia de pacientes con sintomatología TEA y discapacidad intelectual. Años más tarde, en 2015, Kuechler publicó el primer artículo que incluía pacientes diagnosticados con el síndrome e hizo una caracterización fenotípica preliminar de las manifestaciones clínicas principales. Desde entonces, los artículos científicos publicados se han centrado en describir la muestra desde una perspectiva médica, haciendo una descripción de los síntomas a partir de la observación clínica. Sin embargo, la mayoría de estudios dejan de lado aspectos como la cognición o los problemas conductuales, los cuales son únicamente mencionados como síntomas adicionales del cuadro clínico. Además, tampoco ofrecen una descripción detallada del desarrollo del niño/a con síndrome CTNNB1 ni la progresión de los síntomas a lo largo de los años. De hecho, los escasos estudios que siguen una metodología rigurosa y usan protocolos de evaluación estandarizados para evaluar tanto aspectos cognitivos, clínicos, como conductuales, no tienen en cuenta las características fenotípicas de los pacientes. En consecuencia, los datos reportados hasta la fecha podrían no reflejar con precisión el rendimiento cognitivo ni los problemas de conducta y, por el contrario, podrían estar sesgando los resultados. Concretamente, aspectos fundamentales a tener en cuenta a la hora de seleccionar correctamente los instrumentos para evaluar deberían ser las siguientes: dificultades motoras que presentan los/las afectados/as, la imposibilidad de dar una respuesta verbal en los pacientes sin lenguaje expresivo y el uso

de baterías neuropsicológicas acorde a su desarrollo evolutivo y no la edad cronológica. Tal y como refleja la literatura en otras enfermedades análogas al síndrome CTNNB1, algunas de las manifestaciones clínicas relacionadas con los problemas conductuales o dificultades de comunicación afectan directamente a la calidad de vida del paciente y de su familia, por lo que estudiar minuciosamente el alcance de dichas manifestaciones permitirá diseñar intervenciones terapéuticas específicas. Además, llevar a cabo la caracterización clínica, psicológica y neuropsicológica a partir de una metodología específica y estandarizada permitirá tener un conocimiento exhaustivo del cuadro clínico asociado al síndrome CTNNB1 y, en consecuencia, poder establecer abordajes terapéuticos de precisión.

A continuación, se presentan los objetivos e hipótesis de los tres trabajos empíricos que conforman la presente tesis doctoral. A su vez, se describe la metodología que se ha seguido en cada uno de ellos y, posteriormente, los resultados obtenidos y que dan respuesta a los objetivos planteados. Finalmente, se desarrolla la discusión y conclusiones obtenidas de la presente investigación.

III. Objetivos del estudio e hipótesis

3. Objetivos del estudio e hipótesis

La presente tesis se estructura a partir de tres publicaciones cuyo objetivo principal es llevar a cabo la caracterización clínica, psicológica y neuropsicológica del síndrome CTNNB1, en una cohorte de muestra española. Los estudios incluidos abordan las siguientes cuestiones: 1) Una revisión sistemática de los artículos publicados hasta el momento que incluyan cuestiones referentes a la sintomatología conductual y cognitiva del síndrome CTNNB1; 2) La caracterización de aspectos del neurodesarrollo y características psicológicas del síndrome CTNNB1 y, por último; 3) El análisis de las diferencias en el perfil cognitivo y en el funcionamiento adaptativo entre el síndrome CTNNB1, el TEA y la PC.

Artículo I

“A systematic review of cognitive and behavioural symptoms in CTNNB1 syndrome”

Introducción

El síndrome CTNNB1 se caracteriza por un retraso generalizado en aspectos esenciales del neurodesarrollo, tales como alteraciones en el lenguaje, retraso motor, discapacidad intelectual y problemas relacionados con el comportamiento y sintomatología autista. Sin embargo, los estudios publicados hasta el momento se han centrado en la descripción imprecisa y metodológicamente incorrecta de las manifestaciones clínicas asociadas al síndrome. Para ello, es necesario llevar a cabo una revisión sistemática que permita establecer el perfil cognitivo y comportamental sobre la enfermedad con la información acumulada hasta la actualidad; y así delimitar las limitaciones existentes que orienten investigaciones futuras.

Objetivos

- Realizar una revisión sistemática de la literatura publicada sobre los aspectos cognitivos y comportamentales del síndrome CTNNB1, considerando los estudios que usen metodologías estandarizadas para realizar la evaluación.
- Estudiar en profundidad las variables cognitivas, motoras, del lenguaje, conductuales y rasgos compatibles con el TEA reportados en la literatura previa y que incluyan muestra diagnosticada con el síndrome CTNNB1.
- Trazar el perfil cognitivo y conductual del síndrome CTNNB1 a partir de la literatura publicada.
- Detectar las limitaciones metodológicas de los estudios publicados para poder establecer un punto de partida en la presente investigación.

Artículo II

“Novel CTNNB1 gene variants in Spanish CTNNB1 syndrome patients: clinical and psychological manifestations”

Introducción

El síndrome CTNNB1 tiene una afectación en aspectos claves del neurodesarrollo, tales como la cognición global, el funcionamiento motor, la adquisición de vocabulario y las manifestaciones conductuales. Sin embargo, son muy pocos los estudios que hayan usado una metodología estandarizada para llevar a cabo la caracterización de estos aspectos fenotípicos. Por tanto, es necesaria la creación de un protocolo de evaluación para determinar cuestiones esenciales del neurodesarrollo y características psicológicas asociadas al síndrome CTNNB1.

Objetivos

- Caracterizar el alcance de los hitos del desarrollo, así como variables clínicas y psicológicas de niños/as con síndrome CTNNB1.
- Crear e implementar un protocolo de evaluación estandarizado para la evaluación de aspectos psicológicos y clínicos en el síndrome CTNNB1.
- Describir el funcionamiento motor, el patrón de sueño, el funcionamiento adaptativo y conductual, las alteraciones en la comunicación y el lenguaje, los trastornos alimenticios y la sintomatología compatible con el TEA asociados al síndrome CTNNB1.
- Identificar y describir variantes genéticas en el gen *CTNNB1* no descritas en la literatura previamente.
- Correlacionar la edad con el rendimiento de cada variable clínica.
- Identificar diferencias estadísticamente significativas entre el lenguaje expresivo y comprensivo.

Hipótesis

- Los pacientes con síndrome CTNNB1 presentarán un retraso en la adquisición de todos los hitos del neurodesarrollo evaluados.
- Se detectará más prevalencia de problemas conductuales y sintomatología TEA en comparación con publicaciones anteriores en los pacientes con síndrome CTNNB1.
- No existirá una correlación directa y estadísticamente significativa entre la edad y el rendimiento en las variables clínicas.
- Existirán diferencias estadísticamente significativas entre el rendimiento del lenguaje comprensivo y expresivo, estando el primero mejor preservado.

Artículo III

“Cognitive and adaptive functioning of CTNNB1 syndrome patients: A comparison with Autism Spectrum Disorder and Cerebral Palsy”

Introducción

El síndrome CTNNB1 es una enfermedad rara diagnosticada por primera vez por de Ligt et al. (2012), la cual es identificada a partir de la secuenciación del exoma. Se prevé que la prevalencia de la enfermedad no sea exacta y que haya pacientes sin diagnóstico que no hayan tenido acceso a dichas pruebas. De hecho, varios casos en la literatura han sido previamente diagnosticados con TEA o PC, dada la analogía que hay entre la sintomatología de las tres enfermedades. Además, teniendo en cuenta que hasta el momento ningún estudio ha empleado un grupo control en el estudio de las variables neuropsicológicas del síndrome CTNNB1, es necesario llevar a cabo un estudio comparativo del perfil cognitivo y las funciones adaptativas del síndrome con pacientes diagnosticados con TEA y PC.

Objetivos

- Establecer diferencias generales e intergrupales del perfil cognitivo, el funcionamiento adaptativo y comportamental asociado al síndrome CTNNB1, comparándolo con pacientes diagnosticados con TEA y PC.
- Correlacionar la edad con el rendimiento cognitivo, el funcionamiento adaptativo y comportamental en los pacientes con síndrome CTNNB1.
- Estudiar las posibles diferencias en el rendimiento de los pacientes con síndrome CTNNB1 ante el uso o no de *Landmarks* en un Paradigma visuoespacial de orientación espacio-temporal y secuenciación.

Hipótesis

- Los pacientes diagnosticados con síndrome CTNNB1 tendrán un peor desempeño en todos los dominios cognitivos, comparando con los grupos control análogos (PC y TEA).
- Se encontrarán diferencias estadísticamente significativas en las tres principales áreas del funcionamiento adaptativo (comunicación, habilidades de la vida diaria y socialización), de tal modo que los pacientes del grupo clínico (síndrome CTNNB1) desempeñarán peor rendimiento.
- El grupo clínico (síndrome CTNNB1) presentará más problemas de comportamiento en comparación a los grupos control (PC y TEA).
- Los participantes diagnosticados con síndrome CTNNB1 obtendrán mejores puntuaciones en el Paradigma visuoespacial de orientación espacio-temporal y secuenciación cuando se usan *Landmarks*, en comparación con la condición sin *Landmarks*.

IV. Métodos

4. Métodos

4.1 Muestra

Los estudios incluidos en la presente tesis cuentan con muestras procedentes de distintas instituciones. A continuación, se expone la procedencia y las características del reclutamiento en cada uno de los trabajos.

4.1.1 *Estudio I*

La revisión sistemática ha sido realizada de acuerdo con las directrices de la guía PRISMA 2020 (*Preferred Information Elements for Systematic Reviews and Meta-Analysis*). La búsqueda se llevó a cabo en las bases de datos PubMed y Scopus, y se incluyeron los siguientes términos de búsqueda: *CTNNB1*, *CTNNB1 syndrome*, *CTNNB1 gene*, *CTNNB1 mutation*, *Cognitive*, *Intellectual disability*, *Neurodevelopmental disorder* y *Beta-catenin*. La búsqueda se limitó al título, resumen y palabras clave, y se incluyeron estudios hasta el 6 de marzo de 2024. En referencia al riesgo de sesgo, se evaluaron todos los artículos elegidos para la revisión utilizando la versión adaptada de la Escala Newcastle-Ottawa (Bawor et al., 2014), aunque ningún estudio fue excluido por riesgo de sesgo.

Criterios de inclusión:

- a) Estudios que incluyeran pacientes humanos diagnosticados únicamente con variantes genéticas patogénicas o posiblemente patogénicas en el gen *CTNNB1*, según las directrices del *American College of Medical Genetics*.
- b) Artículos que evaluaban medidas relacionadas con la cognición, el cociente intelectual, trastornos del lenguaje, el desarrollo motor, características compatibles con el TEA y problemas del comportamiento en pacientes con síndrome CTNNB1.

c) La muestra incluida en los artículos debía tener un diagnóstico de síndrome CTNNB1, pero no presentar otro trastorno genético que causara síntomas del neurodesarrollo.

Criterios de inclusión:

a) Revisiones bibliográficas, meta-análisis, ponencias de conferencias y estudios sobre modelos celulares y animales.

4.1.2 *Estudio II*

4.1.2.1 **Grupo clínico**

La muestra incluyó 25 progenitores de pacientes con síndrome CTNNB1, reclutados a través de la Asociación CTNNB1 España. Actualmente, ésta es la única asociación que hay en el territorio nacional, aunque su labor es también de carácter internacional. El reclutamiento se llevó a cabo entre noviembre de 2023 y abril de 2024.

Criterios de inclusión:

- a) Ser el progenitor de un paciente diagnosticado con síndrome CTNNB1.
- b) Haber cumplimentado el documento de consentimiento informado previo.
- c) Tener la nacionalidad española (aplicado a progenitores y pacientes).

Criterios de exclusión (aplicado a pacientes):

- a) No tener un diagnóstico genético que confirme el síndrome CTNNB1.
- b) Tener otro diagnóstico no secundario al síndrome CTNNB1.

4.1.3 *Estudio III*

4.1.3.1 **Grupo clínico (síndrome CTNNB1)**

La muestra estuvo conformada por 25 pacientes diagnosticados con síndrome CTNNB1, reclutados a través de la Asociación CTNNB1 España entre noviembre de 2023 y junio de 2024.

Criterios de inclusión:

- a) Disponer de una prueba genética que confirme el diagnóstico de síndrome CTNNB1.
- b) Tener firmado el consentimiento informado por representación por parte de sus progenitores.
- c) Emplear el castellano como uno de sus idiomas primarios.

Criterios de exclusión:

- a) Tener otro diagnóstico no secundario al síndrome CTNNB1.

4.1.3.2 Grupo control

Los participantes del grupo control análogo fueron pacientes diagnosticados con TEA y PC reclutados a través de las asociaciones APNABI Autismo Bizkaia y Aspace Bizkaia, respectivamente. Los participantes fueron seleccionados por sus características en cuanto a género y edad, a fin de cumplir con los criterios de homogeneidad con el grupo clínico. Además, éstos fueron identificados por las asociaciones siguiendo la directriz de disponer de una prueba genética que descartase la existencia de variantes genéticas patogénicas asociadas a otro síndrome. Las asociaciones contactaron con los progenitores de aquellos pacientes que cumplían los requisitos mencionados y les ofrecieron participar en el estudio. Exceptuando el primer criterio de inclusión para el grupo clínico (a), al grupo control análogo se les han aplicado por igual los restantes.

4.2 Protocolo de evaluación: medidas clínicas, pruebas psicológicas y neuropsicológicas

El formato en que se ha aplicado el protocolo de evaluación ha variado en función de la prueba administrada. Como primer paso, previo a la evaluación, los progenitores de los participantes menores que han sido incluidos en la tesis firmaron el consentimiento

informado de forma online a través de la plataforma “*Qualtrics*”, mediante la cual se recogió también la información sociodemográfica.

Específicamente para el *Estudio II*, parte de los cuestionarios que podían ser cumplimentados de forma autónoma, también fueron aplicados a través de la misma herramienta. Asimismo, los instrumentos restantes dirigidos a los progenitores fueron administrados de forma heteroaplicada en formato online, a través de “*Google Meet*”.

Por otro lado, el *Estudio III* incluye también la administración de pruebas neuropsicológicas de forma presencial tanto para el grupo clínico (síndrome CTNNB1) como para los grupos control análogos (PC y TEA). Concretamente, el grupo clínico fue evaluado aprovechando los encuentros familiares organizados por la Asociación CTNNB1 España, mientras que las evaluaciones a los grupos control análogos se llevaron a cabo en las instalaciones de las propias instituciones. Todas las evaluaciones cognitivas se dividieron en dos sesiones de media hora, separadas en varios días.

Se ha utilizado la versión adaptada al castellano de los instrumentos y, aunque algunos de éstos no son apropiados para la edad cronológica de los evaluados, se han seleccionado pruebas adecuadas a la edad evolutiva de los participantes.

4.2.1 *Estudio I*

El *Estudio I* no cuenta con un protocolo de evaluación dado que se ha llevado a cabo una revisión sistemática de la literatura.

4.2.2 *Estudio II*

La información clínica y del neurodesarrollo fue recogida mediante un cuestionario elaborado *ad hoc* (véase Anexo, sección 9.1). De acuerdo con el dominio de estudio, se incluyeron los siguientes instrumentos, los cuales fueron cumplimentados por los progenitores de los participantes.

- *Problemas de sueño:*

Escala de Alteraciones del Sueño en la Infancia (Bruni et al., 1966; versión española – Pagerols et al., 2023): esta escala proporciona una medida global de las alteraciones del sueño en los últimos 6 meses. Consiste en 26 ítems tipo Likert y se divide en cinco subdominios: inicio y mantenimiento del sueño, problemas respiratorios, desórdenes del arousal, alteraciones del tránsito vigilia/sueño, excesiva somnolencia e hiperhidrosis del sueño. Una puntuación de 39 o más indica un trastorno global del sueño y el test presenta una alfa de Cronbach de 0,71.

- *Habilidad para la ingesta:*

Sistema de Clasificación de las Habilidades para Comer y Beber (EDACS) (Sellers et al., 2013): el objetivo de esta escala es clasificar cómo las personas con PC, y otras enfermedades del desarrollo, comen y beben en la vida diaria de acuerdo a una escala de cinco niveles. El enfoque está en las actividades funcionales relacionadas con la alimentación, por lo que las diferencias entre los niveles se basan en la capacidad para comer y beber de forma segura y eficiente. El instrumento original mostró una fiabilidad interevaluador casi perfecta ($k = 0.94$) (Tschirren et al., 2018).

- *Comunicación:*

Viking Speech Scale (Pennington et al., 2013 – versión oficial traducida al español – Pennington et al., 2010): la siguiente escala pretende clasificar la producción del habla de los pacientes, específicamente teniendo en cuenta hasta qué punto su habla es comprensible. Tiene cuatro opciones de respuesta en función del nivel seleccionado; desde un habla no afectada hasta un habla incomprensible. De este modo, los progenitores deben elegir el nivel que mejor describa cómo de comprensible es el habla de su hijo/a. La fiabilidad test-retest de la versión original según profesionales de la salud fue de $k >$

0,68, por lo que el acuerdo entre los resultados fue considerado sustancial-alto (Pennington et al., 2013).

Sistema de Clasificación de Comunicación Funcional (CFCS) (Hidecker et al., 2011; versión española – Keith y Arellano, 2012): es una prueba que proporciona cinco niveles para describir el desempeño de la comunicación cotidiana, originalmente para evaluar a personas con PC, aunque también se aplica en enfermedades de otra índole que implican diversidad funcional. Los progenitores seleccionan el nivel que mejor describe la capacidad de sus hijos/as para establecer una conversación en la que se intercambian los roles de emisor y receptor de la información. La fiabilidad test-retest de la versión original fue de 0,82 (Hidecker et al., 2011).

- *Funcionamiento motor:*

Sistema de Clasificación de las Habilidades Manuales (MACS y mini-MACS) (Barrón, 2010; Barrón y Palomino, 2013): ambas pruebas tienen como objetivo describir la habilidad de manipular objetos en la vida diaria. El instrumento MACS es la forma original de la prueba y evalúa niños de 4 a 18 años, mientras que el mini-MACS es una adaptación para niños de 1 a 4 años. Los progenitores deben determinar cuál de los cinco niveles posibles describe mejor la capacidad general de su hijo/a para manipular objetos. La versión original del instrumento presentó buena fiabilidad; el coeficiente de correlación intraclase entre terapeutas fue de 0,97 y entre progenitores y terapeutas de 0,96 (Eliasson et al., 2006).

Gross Motor Function Measure 88 (Russell et al., 2002; versión española – Ferre-Fernández et al., 2020): este instrumento tiene como objetivo evaluar la función motora gruesa en personas con PC. Está formado por cinco dimensiones: decúbito y volteo, sentado, gateo y de rodillas, de pie, andar, correr y saltar. Cada ítem se puede puntuar de cero a tres y se obtiene un porcentaje para cada subdominio, a partir del cual se calcula el

porcentaje final. Dicha prueba ha sido administrada y cumplimentada por los fisioterapeutas de cada paciente. El instrumento presenta un alfa de Cronbach de 0,90.

- *Neurodesarrollo:*

Vineland Adaptive Behavior Scales (VABS) (Sparrow, Cicchetti, Balla, 2016; versión española – Sparrow, Cicchetti, Saulnier, 2016): es una medida administrada de forma heteroaplicada que evalúa el comportamiento adaptativo y el funcionamiento diario de una persona con diversidad funcional intelectual y problemas del desarrollo. Se ha usado el *Comprehensive Parent/Caregiver Form*, el cual debe ser cumplimentado por los progenitores basándose en los conocimientos sobre su hijo/a. Se estructura a partir de cinco dominios principales: comunicación, habilidades para la vida diaria, socialización, habilidades motoras y comportamientos desadaptativos, cada uno compuesto por subdominios. La puntuación final consiste en obtener una valoración directa de cada subdominio, a partir de la cual se calcula una puntuación baremada teniendo en cuenta la edad de la persona evaluada. Las puntuaciones inferiores a 70 indican un funcionamiento adaptativo por debajo del que se esperaría para la edad del paciente, puntuaciones de 70 a 79 se situarían en el límite, de 80 a 89 ligeramente por debajo de lo esperado, mientras que puntuaciones >90 se encuentran en rangos normativos. Respecto a la fiabilidad, el test presentó un alfa de Cronbach de 0,98.

- *Autismo:*

Cuestionario de Comunicación Social (Forma B) (SCQ) (Rutter et al., 2005; versión española – Pereña y Santamaría, 2005): es un instrumento de evaluación dirigido a los progenitores que evalúa tres aspectos principales del TEA: problemas de interacción social, dificultades de comunicación y conductas restringidas, repetitivas y estereotipadas. Consiste en 40 ítems de sí o no, en los que una puntuación superior a 15

indica que el paciente en cuestión exhibe sintomatología compatible con un diagnóstico de TEA. El instrumento presenta alta fiabilidad, con un alfa de Cronbach de 0,90.

4.2.3 *Estudio III*

Los instrumentos seleccionados para el *Estudio III* fueron pruebas cognitivas aplicadas por un examinador directamente a los pacientes, los cuales se enumeran a continuación.

- *Comprensión de vocabulario:*

Test de Vocabulario en Imágenes Peabody (PPVT-III) (Dunn y Dunn, 1997, versión española – Dunn et al., 2010): el test evalúa el nivel de lenguaje receptivo siendo, a su vez, un cribado para las habilidades verbales. Los ítems están organizados en 17 conjuntos de 12 ítems cada uno en orden de dificultad creciente. Cada ítem contiene cuatro ilustraciones simples en blanco y negro, de tal modo que el examinado debe seleccionar la imagen que mejor describa la palabra emitida por el examinador. El test termina cuando la persona examinada haya alcanzado un conjunto “base”, es decir, haber cometido como máximo un error en dicho conjunto, y un conjunto “techo”, en el cual ha cometido un mínimo de ocho errores. La fiabilidad del test oscila entre 0,80 y 0,99.

- *Memoria inmediata:*

Reconocimiento (subtest de la Escala No Verbal de Aptitud Intelectual de Wechsler (WNV)) (Wechsler y Naglieri, 2011): la WNV es un instrumento que permite evaluar el funcionamiento cognitivo general a partir de una aplicación no verbal, particularmente a pacientes con trastornos de comunicación, dificultades de aprendizaje, discapacidad intelectual y TEA. Esta subprueba evalúa la memoria inmediata a partir de consignas pictóricas. El sujeto observa durante tres segundos dibujos de formas geométricas y luego identifica la figura que ha visto previamente entre cuatro o cinco respuestas posibles. El alfa de Cronbach es de 0,73.

- *Razonamiento lógico:*

Matrices (subtest de la WNV) (Wechsler y Naglieri, 2011): esta prueba evalúa el razonamiento perceptual partiendo de procesos simultáneos a partir de series de matrices incompletas. De este modo, el sujeto debe observar una matriz modelo a la que falta una parte e identificar cuál de las cuatro o cinco opciones la completan. El instrumento presenta alta fiabilidad, con un alfa de Cronbach de 0,85.

- *Organización y manipulación visuoespacial:*

Rompecabezas (subtest de la WNV) (Wechsler y Naglieri, 2011): permite evaluar la organización perceptual y el razonamiento espacial sobre la relación entre el todo y las partes. En este caso, se presentan al sujeto piezas de rompecabezas que debe unir manipulándolas hasta formar una figura concreta. El test presenta un alfa de Cronbach de 0,75.

- *Funciones ejecutivas:*

Comprensión de instrucciones (subtest de la NEPSY-II – Batería Neuropsicológica infantil) (Korkman et al., 2014): este subtest evalúa la capacidad para recibir, procesar y ejecutar instrucciones orales de complejidad sintáctica creciente. Después de la instrucción oral, el examinado debe señalar el estímulo que mejor describa la descripción recibida. Aunque la prueba esté diseñada para niños/as de tres a 16 años y once meses de edad, también se puede aplicar a pacientes de más edad que presenten trastornos del neurodesarrollo y discapacidad intelectual. El alfa de Cronbach del test es de 0,79.

- *Lenguaje expresivo:*

Test de Denominación de Boston (Kaplan et al., 2001; versión en castellano – Kaplan et al., 2005): esta prueba evalúa la capacidad de acceso al léxico mediante confrontación. La tarea consta de 60 imágenes organizadas en orden de dificultad creciente, en las que el evaluado debe expresar el nombre de cada uno. Si éste no ofrece una respuesta verbal

espontánea, la prueba permite proporcionar claves semánticas, fonéticas y de elección múltiple. Tal y como reportan varios estudios, el alfa de Cronbach osciló entre 0,78 y 0,96 dependiendo de la muestra y condiciones del estudio (Kaplan et al., 2001).

- *Neurodesarrollo:*

Al igual que en el *Estudio II*, la valoración del neurodesarrollo se ha evaluado a través del VABS y cumplimentado por los progenitores (Sparrow, Cicchetti, Balla, 2016; versión española – Sparrow, Cicchetti, Saulnier, 2016).

- *Memoria episódica visuoespacial:*

Paradigma visuoespacial de orientación espacio-temporal y secuenciación (STOSP) (basado en el experimento de Mastrogiuseppe et al., 2019): esta prueba *ad hoc* evalúa la memoria episódica visuoespacial a partir de repetir la secuencia de ubicación, orden y objetos previamente ejecutada por el evaluador. El material necesario consiste en un tablero grande al cual van adheridas cuatro cajas pequeñas, colocadas de manera aleatoria, seis figuras manipulativas, dos puntos de referencia (*Landmarks*) y otro tablero más pequeño de práctica con solo dos cajas. El paradigma consta de dos partes divididas en dos secciones cada una. En la primera sección de la primera parte, después de ver al examinador llevar a cabo la secuencia, el examinado debe reproducir los mismos pasos de forma exacta. Al cabo de cinco minutos realizando otra tarea, se le pide que vuelva a repetir la secuencia, esta vez sin el ejemplo previo del evaluador, completando así la segunda sección de la primera parte. La segunda parte debe llevarse a cabo aproximadamente diez minutos después de haber terminado la primera parte, intercalando la prueba con otras tareas. Esta segunda parte sigue la misma dinámica que la anterior, también dividida en dos partes, siendo la única diferencia la incorporación de los *Landmarks* o puntos de referencia, los cuales se colocarán encima de las cajas en las que se esconderán los objetos. Antes de empezar la segunda parte, en el tablero de práctica,

se hará previamente un trabajo de asociación entre los *Landmarks* y los objetos que posteriormente se usarán en la prueba (para más información, véase el Artículo III).

4.3 Análisis de datos

4.3.1 *Estudio I*

Este artículo se ha desarrollado siguiendo las directrices del método **PRISMA** para revisiones sistemáticas de la literatura.

4.3.2 *Estudio II*

Los análisis estadísticos se han realizado a partir del software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) en su versión 28.0.

Para estudiar la distribución normal de la muestra se ha llevado a cabo la prueba de Shapiro-Wilk, la cual indicó una distribución no normal para la mayoría de variables. No obstante, teniendo en cuenta el reducido tamaño muestral, se han realizado exclusivamente análisis no paramétricos. Se han realizado estadísticos descriptivos para todas las variables, y los análisis se han llevado a cabo con los datos transformados a puntuaciones *Z*. Los análisis posteriores han consistido en la prueba *U* de Mann-Whitney para la comparación entre grupos, el coeficiente de correlación de Spearman (*Rho*) para las correlaciones entre variables y, por último, la prueba de los rangos con signo *W* de Wilcoxon para los análisis intrasujeto. El nivel de significación se ha establecido en un valor $p < 0,05$.

4.3.3 *Estudio III*

Se ha usado el software *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) en la versión 28.0 para realizar los análisis estadísticos.

La distribución de la normalidad en la muestra ha sido analizada a través de la prueba Shapiro-Wilk. Se han realizado análisis descriptivos para todas las variables, y se ha llevado a cabo la conversión de los datos a puntuaciones Z para realizar los análisis posteriores. Respecto a las variables sociodemográficas, se ha empleado la prueba *Chi* cuadrado para la variable categórica “género”, mientras que se ha usado la prueba Kruskal-Wallis para identificar posibles diferencias en la edad de los diferentes grupos. El estudio de las diferencias en el rendimiento cognitivo y en funcionamiento adaptativo entre los tres grupos se ha calculado a partir de un análisis multivariante de la varianza (MANOVA), junto a la prueba LSD como análisis *post hoc*. El tamaño del efecto se ha valorado en base al indicador *eta* parcial al cuadrado. Para evaluar posibles diferencias intrasujeto se ha usado la prueba de los rangos con signo W de Wilcoxon. Seguidamente, los análisis de correlación se han llevado a cabo con la prueba *Rho* de Spearman. El límite para el nivel de significación en todos los análisis se ha establecido en $p < 0,05$.

4.4 Declaración ética

Los estudios enmarcados en la presente tesis han sido aprobados por el Comité de ética de la Universidad de Deusto (ETK-24/23-24) (véase Anexo, sección 9.3).

V. Resultados

5. Resultados

5.1 Artículo I

“A systematic review of cognitive and behavioural symptoms in CTNNB1 syndrome”

5.2 Artículo II

“Novel CTNNB1 gene variants in Spanish CTNNB1 syndrome patients: clinical and psychological manifestations”

5.3 Artículo III

“Cognitive and adaptive functioning of CTNNB1 syndrome patients: A comparison with Autism Spectrum Disorder and Cerebral Palsy”

Artículo I



A Systematic Review of Cognitive and Behavioural Symptoms in CTNNB1 Syndrome

Mercè Pallarès-Sastre¹ · Imanol Amayra¹ · Monika Salgueiro² · Elena Villanueva-Viar¹ · Amaia Lasa-Aranzasti³ · Maitane García¹

Received: 20 June 2024 / Accepted: 10 February 2025
© The Author(s) 2025

Abstract

CTNNB1 syndrome is a rare neurodevelopmental disorder caused by a likely pathogenic or pathogenic variant in the *CTNNB1* gene. A systematic review was conducted to examine previous research that provided CTNNB1 syndrome patients, specifically those that described intellectual quotient, motor development, language impairments, behavioural problems and features of autism. Databases examined were PubMed and Scopus. The inclusion criteria were (a) reported human patients diagnosed with CTNNB1 syndrome by a genetic test; (b) were related to cognition, intelligence quotient, motor development, language impairment, behavioural problems or features of autism; (c) did not have another genetic diagnosis and (d) were written in Spanish or English. A total of 42 studies were included. Overall, the symptomatology described was very heterogeneous with varying degrees of impairment among patients. However, individuals reached most significant developmental milestones later than expected and with different degrees of impairment. The use of standardised methodology to assess cognitive and behavioural domains was scarce in most studies, and the vast majority did not include a specific assessment protocol based on the symptomatology of CTNNB1 syndrome individuals. In addition, only two adult patients were described in depth, which implies that there are many unknowns about the progression of the syndrome later in life. Therefore, future research should focus on increasing the sample assessed and count with a standardised protocol in order to characterise the cognitive and behavioural phenotype of CTNNB1 syndrome.

Keywords CTNNB1 syndrome · Features of autism · Intellectual disability · Language impairments · Neurodevelopmental disorder

CTNNB1 syndrome is a severe neurodevelopmental disorder caused by a de novo genetic variant (Tucci et al., 2014). A great phenotypic variety has been detected in the patients reported so far, yet the main features described by researchers are global cognitive impairment, abnormal muscle tone, delayed acquisition of language and motor skills, behaviour problems and autistic spectrum disorder (ASD) symptoms,

morphological alteration of the eye, microcephaly and mild dysmorphic features (Dubruc et al., 2014; Kharbanda et al., 2017; Kuechler et al., 2015). De Ligt et al. (2012) were the first to implicate the *CTNNB1* gene in autosomal dominant intellectual disability (ID) using exome sequencing. Subsequently, several studies have been published in the literature that have provided more knowledge about the syndrome, leading to a preliminary first phenotypic characterisation of the disease (Kuechler et al., 2015).

From a genetic perspective, the *CTNNB1* gene is located on chromosome 3 and is composed of 16 exons. Exons 2 to 15 are responsible for encoding the β -catenin protein. This protein consists of 781 amino acids and is part of the armadillo protein family, which has a structural role in embryonic development (Li et al., 2017). It belongs to the cadherin complex, which is involved in cell–cell adhesion, and is also part of the Wnt signalling pathway. In particular, the Wnt/ β -catenin signalling is known to be essential for

✉ Mercè Pallarès-Sastre
m.pallares@deusto.es

¹ Neuro-E-Motion Research Team, Department of Psychology, Faculty of Health Sciences, University of Deusto, Avenida de Las Universidades 24, 48007 Bilbao, Spain

² Department of Clinical and Health Psychology and Research Methodology, Faculty of Psychology, University of the Basque Country UPV/EHU, Donostia, Spain

³ Department of Clinical and Molecular Genetics, Vall d'Hebron University Hospital, Barcelona, Spain

the development and functional of the mammalian central nervous system (Caracci et al., 2021). Both overexpression and decrease of β -catenin affect the neuronal synapse regulation and remodelling of the nervous system, having a direct impact on learning and explicit memory processes (Maguschak and Ressler 2012). Given its relatively recent discovery and the low prevalence of CTNNB1 syndrome, little is known about the effect of the variant and the relationship between gene expression and disease severity. The strongest hypothesis is that the variant results in partial loss of protein function, although another possible hypothesis points to a complete loss of function, either through non-coding or translation of non-functional proteins (Mirošević et al., 2022).

Current treatments available for neurodevelopmental disorders, and specifically for CTNNB1 syndrome, are mainly palliative and focus on cognitive stimulation and improvement of behavioural symptoms and motor impairments. However, the lack of research prevents the detection of specific needs of this disease, and consequently, there are no intervention programmes designed to enhance the preserved cognitive domains and stimulate the impaired ones.

This syndrome presents heterogeneous phenotypes, usually diagnosed during the early years and persisting throughout life (Wilfert et al., 2017). As mentioned before, individuals affected by the disease present a wide variety of symptomatology, which makes it difficult to establish common features among patients. Nevertheless, Mirošević et al. (2022) carried out a first attempt to correlate genotype and phenotype including the case series published in the literature, making a classification according to four domains: eye contact, language, cognition and motor development. They proposed six degrees of severity, from normal to severe symptomatology. Although it is a preliminary study, the sample was too small to obtain significant correlations and the evaluation criteria were not consistent between studies. It is considered the first study to describe the genotype–phenotype relationship of CTNNB1 syndrome and the starting point for future research (Mirošević et al., 2022).

Another of the most relevant studies in the current literature was carried out by Kayumi et al. (2022), who studied a cohort of 120 individuals diagnosed with CTNNB1 syndrome and established that some of the most common neurological traits were ID (94.1%), motor delay (93.7%), delayed speech and language development (90.4%) and behavioural abnormalities (74.2%). However, the authors did not report the use of standardised methods to obtain such conclusions in the majority of variables. Nevertheless, these results show the high prevalence of these symptoms and, consequently, claim the need to study them in depth. Therefore, the purpose of this study was to perform a comprehensive literature review to examine the cumulative evidence of cognitive and behavioural impairments in CTNNB1 syndrome, specifically

of those studies that have used standardised or systematic methods to do so, and draw a cognitive and behavioural profile of the disease from the data reported so far.

Methods

This systematic review was conducted according to the guidelines of “Preferred Information Elements for Systematic Reviews and Meta-Analysis” (PRISMA).

Data Sources and Search Strategy

Databases included were PubMed and Scopus, whereas the searching terms were (1) CTNNB1, (2) CTNNB1 syndrome, (3) *CTNNB1* gene, (4) CTNNB1 mutation, (5) Cognitive, (6) Intellectual disability, (7) neurodevelopmental disorder and (8) beta-catenin. The combinations made for the search strategy are reflected in Table 1 and were exclusive within the article title, the abstract and the keywords.

Inclusion and Exclusion Criteria

Studies were included from inception to the 6th of March 2024. We included articles that (a) reported human patients diagnosed with *CTNNB1* pathogenic or likely pathogenic variance only according to the American College of Medical Genetics guideline and excluded variant of uncertain significance; (b) were related to cognition, intelligence quotient (IQ), language impairment, motor development, features of autism or behavioural problems and (c) did not have another genetic disorder causing neurodevelopmental symptoms. Literature reviews, meta-analysis, conference papers and studies on cell and animal models were excluded.

Identification of Relevant Studies and Data Extraction

The search strategy identified 470 articles, and four studies were included by hand-search (Coussa et al., 2020; Dixon

Table 1 Search strategy for the databases

Set	Search string
1	CTNNB1 AND Cognitive
2	CTNNB1 AND “Neurodevelopmental disorder”
3	CTNNB1 AND “Intellectual disability”
4	“CTNNB1 syndrome” AND Cognitive
5	“CTNNB1 gene” AND “Intellectual disability”
6	“CTNNB1 mutation” AND “Intellectual disability”
7	“CTNNB1 mutation” AND “Neurodevelopmental disorder”
8	Beta-catenin AND “Intellectual disability”

et al., 2016; Sun et al., 2019; Taylor et al., 2022). After removing duplicates and those that did not meet inclusion criteria, there were 42 eligible articles left (see Fig. 1 for flow diagram). Studies that met inclusion criteria were summarised according to (i) the authors, (ii) sample used, (iii) chosen clinical features, (iv) instruments used for evaluation and (v) a summary of the results obtained (Table 2).

Risk of Bias

Risk of bias was evaluated for each eligible article using the adapted version of the modified Newcastle–Ottawa Scale (Bawor et al., 2014). No studies were excluded on the basis of risk of bias.

Results

General Overview

Out of the 42 articles chosen, 17 were case reports, 19 case series studies and 6 included in their research CTNNB1 syndrome patients along with others. Paediatric patients

included from newborns to 17 years old, which tended to be sourced by the paediatric neurology department, and adults ranged from 18 to 51 years old and were drawn by the neurology department. A total of 15 articles provided longitudinal information on the evolution of the patients, although not always in the total recruited sample. The vast majority of studies included a sample below 20 participants, except for three articles (Kayumi et al., 2022; Sudnawa et al., 2024; Yan et al., 2022). The main limitation was the lack of instruments used to assess the variables considered, only nine referred the methodology used (Dashti et al., 2022; Jin et al., 2020; Lee et al., 2023; Lee et al., 2022; Pipo-Deveza et al., 2018; Sudnawa et al., 2024; Takezawa et al., 2018; Verhoeven et al., 2020; Wang et al., 2019). No article had a control group to compare results, and only Sudnawa et al. (2024) carried out a statistical analysis to compare mean differences of cognitive and adaptive functioning domains. Overall, even having found 42 articles in the literature, risk of bias was high in most studies calling into question the veracity of the results found (Table 3). The following results are specifically based on those articles that have assessed the chosen variables with a standardised methodology, which have been marked in Table 3.

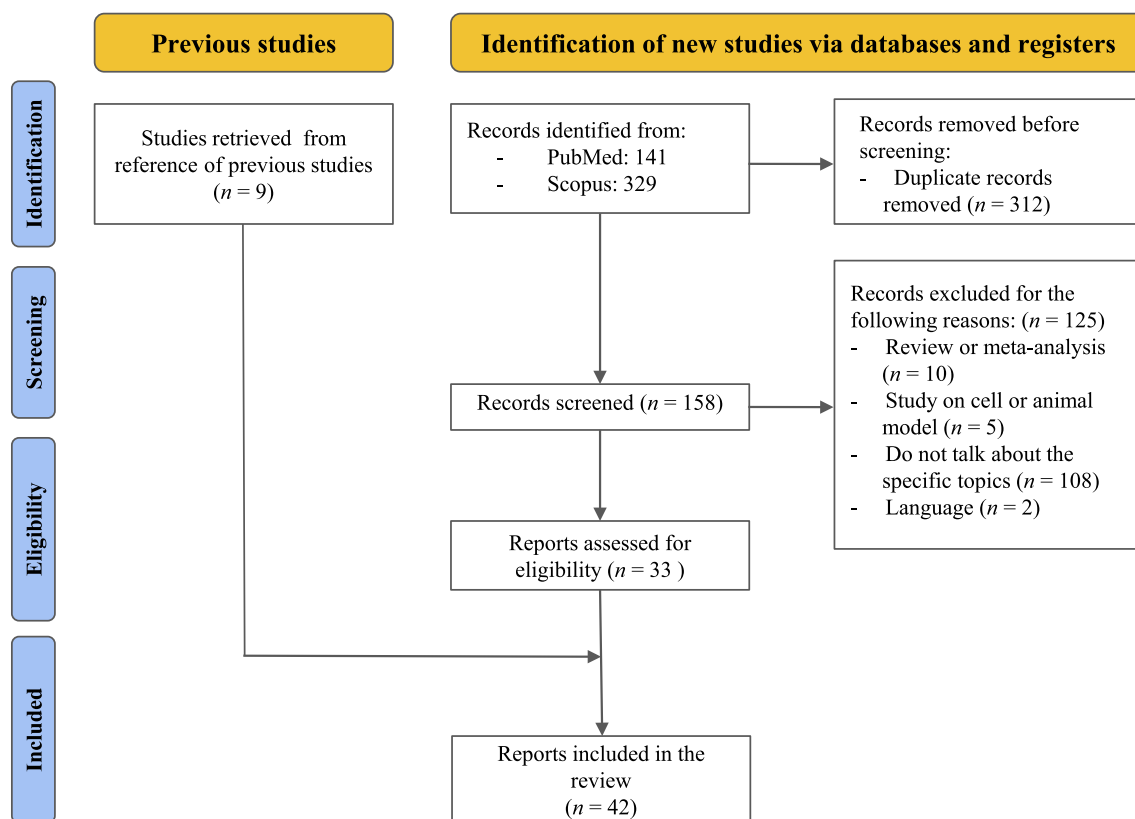


Fig. 1 Flow diagram of the literature search

Table 2 Literature review of cases with CTNNB1 syndrome

Author	Sample	Variables	Instrument	Results
Dubne et al. (2014)	Case report • Age: 5 ½ • Gender: F	IQ Motor	- -	Intellectual disability • 4 yo and 6 mo: counted to 10 and understood simple instructions • 14 mo: sat unaided • 30 mo: was able to stand • 3 yo and 2 mo: had truncal hypotonia • 3 yo and 7 mo: walked with aid and normal fine motor skills • 4 yo and 6 mo and at 5 yo and 6 mo: was able to take a few steps unaided. Presented ataxic gait and spasticity of the lower limbs with brisk, polykinetic deep tendon reflexes and a Babinski response • 3 yo and 2 mo: was able to say 50 words and combine 2 words. Better comprehension than expression skills. Orofacial dyspraxia • 4 yo and 6 mo: able to combine several words • 3 yo and 2 mo: although friendly and sociable, presented hyperactivity symptoms and focus difficulties for long periods Case 2: • 6 mo: since then very slow cognitive development • 29 yo: moderate to severe ID Case 3: • 50 yo: cognitive abilities gradually deteriorated Case 4: • 7 yo: an intelligence test gave an IQ score of 65 • 14 yo: intellectual functioning corresponded to a level of mild to moderate Case 1: • Neonatal: delayed psychomotor development and low muscle tone • 18 mo: sat independently • 4 yo and 6 mo: walk short distances but preferred to move on his knees Case 2: • 6 mo: developmental regression and hypotonia • 2 yo: sat without support • 3 yo: started to crawl • 12 yo: was able to walk with little support and presented progressive spasticity Case 3: • Delayed motor development and able to walk with a walking frame • 50 yo: presented progressive spasticity and was no longer able to walk • 51 yo: severely disabled and fully wheelchair dependent Case 4: • Neonatal: hypotonia and developmental delay (6 mo) • 12 mo: sat without support • 13 mo: diagnosed with spastic diplegia of the lower extremities • 4 yo and 5 mo: walked with aid and used a wheelchair for longer distances Case 1: • 30 mo: communicated with pictograms • 4 yo and 6 mo: spoke some sentences, articulated poorly and was hard to understand Case 2: • 9/10 yo: spoke her first words • 29 yo: able to speak a few single words Case 3: • Not able to speak but used sign language Case 4: • 3 yo: started to babble • 14 yo: spoke in simple sentences and read simple words Case 2: • Aggression, auto-mutilation and faecal smearing Case 4: • Showed autism spectrum disorder features
Tucci et al. (2014)	N = 4 (2 of them previously reported by de Ligt et al. (2012)) • Case 1: 4 yo 6 mo/M • Case 2: 29 yo/F • Case 3: 51 yo/F • Case 4: 14 yo/F	IQ Motor	- -	

Table 2 (continued)

Author	Sample	Variables	Instrument	Results
Kuechler et al. (2015)	N = 16 (novel patients from 15 families) • Age range: 1 $\frac{1}{2}$ –15 $\frac{1}{2}$ • Gender: F, 8; M, 8	IQ Motor	- -	• Intellectual disability: 15 out of 16. One case was considered moderate and another was too young • Motor delay: severe (9/15); moderate (4/15); mild (3/15) • Truncal hypotonia: 14 out of 16. One refers truncal ataxia • Peripheral hypertonia/spasticity: 15 out of 16. Other refer ataxic gait, dystonia and further affection on the legs than the arms • Crawling (mo): 14, 23, 24, 17, 12, 18, 25 • Free walking ability: 6 out of 15 • In need of aid to walk: 4 out of 16 • No words: 5 out of 16 (1 was still young) • Severe (few words): 5 out of 16 • Moderate: 3 out of 16 • Mild (full sentences but delayed speech): 3 out of 16 • Basic speech comprehension: 15 out of 16 (1 bilingual and the other case still too young) • Good social interaction: 9 out of 16 • Temper tantrums: 4 out of 16 • Sleep disturbances: 3 out of 16 • Aggressions/auto-aggressions: 6 out of 16 • ADHD: 2 out of 16 • Features of autism: 3 out of 16 • Little eye contact: 2 out of 16 • Stereotypic movements: 3 out of 16
Dixon et al. (2016)	Case report • Age: 22 mo • Gender: M	IQ Motor	- -	• Intellectual disability • Developmental delay
Prasad et al. (2016)	N = 1 • Age: 3 yo • Gender: F	Features of autism IQ	- -	• Behaviours on the autism spectrum • Intellectual disability
Retterer et al. (2016)	N = 5	IQ	-	• Intellectual disability
Thevenon et al. (2016)	N = 1 • Age: 14 yo • Gender: M	IQ Motor	- -	• Severe intellectual disability • Spastic paraplegia and dystonia
Winczewska-Wiktor et al. (2016)	Case report • Age: 11 yo • Gender: M	Features of autism IQ Motor	- - -	• Features of autism • Mild intellectual disability • 20 mo: delayed psychomotor development and unable to walk unassisted. Sudden loss in muscle tone of lower limbs that lead to episodic falls, diagnosed with hyperekplexia. Left hemiparesis with positive Babinski sign and mild dysarthria • 3 yo: free walking but did not previously walk • 11 yo: coordination problems and needs support to walk. Truncal hypotonia and peripheral hypertonia/spasticity • 20 mo: delayed speech development, only able to speak a few words • 11 yo: increased problems to speak and unclear speech. Basic speech comprehension preserved • 20 mo: normal social and emotional developmental, but hyperactive • 11 yo: friendly, anxious, verbal aggressions, temper tantrums, crying and sleep disturbances • Avoided eye contact, stereotypic movements and had episodes of frustration

Table 2 (continued)

Author	Sample	Variables	Instrument	Results
Kharbanda et al. (2017)	N = 10 • Age range: 3–27 • Gender: F; 7; M; 3	Motor	-	All of the patients presented significant motor delay; 7 out of 10 patients started walking from 30 mo to 4–5 yo, but with ataxic symptoms. The remaining sample could not walk at 14, 6, $\frac{2}{12}$ and 3, $\frac{3}{12}$
		Language	-	All of the patients have significant speech delay but with a lot of variability • No words: 2 out of 10 • Few words and delayed acquisition (around 4 or 5 yo with improvement of speech at 6 yo); 6 out of 10 • Spoke in sentences: 2 out of 10 (1 case was 11 yo and the other 1 an adult, whose speech was unclear)
		Behavioural traits	-	• Temper tantrums: 4 out of 10 • Sleep disturbances: 2 out of 10 • Aggressions/auto-aggressions: 5 out of 10 • ADHD: 1 out of 10
Krupp et al. (2017)	N = 1 • Gender: M	Features of autism	-	• Features of autism: 1 out of 10 • Stereotypic movements: 3 out of 10
		IQ	-	• Nonverbal IQ: 106 • Verbal IQ: 86
		Features of autism	-	Features of autism
Li et al. (2017)	Case report • Age: 15 mo • Gender: M	IQ	-	Too young to determinate
		Motor	-	• 9 mo: could not roll or sit (motor delay). Presented mild thumb adduction and hypertonia of the extremities • 15 mo: able to raise his head but still could not sit or walk without support
		Language	-	• 15 mo: no language development although he was still too young
Panagiotou et al. (2017)	Case report • Age: 3 yo • Gender: M	Behavioural traits	-	Too young to determinate
		Motor	-	Motor delay
		Language	-	Significant speech delay (use of 1 or 2 single words and most communication was nonverbal)
Cordeiro et al. (2018)	N = 1 • Age: 8 yo • Gender: M	IQ	-	Global developmental delay
		Motor	-	Dystonia. After treatment (L-dopa/carbidopa (5.2 kg/d)) improved dystonia
		IQ	-	Cognitive delay
Percy et al. (2018)	Case report • Age: 15 yo • Gender: F	Motor	-	• 6 mo: floppy • 3 yo: suffered a motor regression; lost pincer grasp and finger feeding • 15 yo: walked with a broad and had dyspraxic gait. Diagnosed with appendicular hypotonia and moderate bradykinesia, but normal strength and muscle stretch reflexes
		Language	-	• 3 yo: worsening of expressive and receptive abilities • 15 yo: not vocal
		Behavioural traits	-	• 6 mo: frequently irritable • 5 yo: self-aggression (biting)
		Features of autism	-	• 1 yo: presented hand-flapping and hand-clapping • 15 yo: alert and interactive but not vocal, gave eye contact 25% of the time

Table 2 (continued)

Author	Sample	Variables	Instrument	Results
Pipo-Deveza et al. (2018)	Case report • Age: 4 y 11 mo • Gender: F Effects of L-dopa/ carbidopa (100/25) (mg/kg/day of L-dopa)	IQ	-	• (L-Dopa second doses) 3 yo and 10 mo: recognised the alphabet • (L-Dopa final doses) 4 yo and 11 mo: recognised letters and single words, counted to 60 and acquisition of cognitive to age-appropriate skills
		Motor	Tardieu scale ^b ; GMFM 88 ^b ; 6MWT ^b	Delayed gross motor skills: • 15/16 mo: sat unsupported • 19 mo: stood • 18 mo: had a pincer and attempted buttons and zippers • 2 yo: began tip toe gait with aid of walker and orthotics • (L-Dopa baseline) 3 yo and 5 mo: axial hypotonia, marked hypertonia involving legs > arms with dystonia, spasticity, hyperlexia, intoning and upgoing plantars. She had tiptoe gait and was walker-dependant and required AFOs • (L-Dopa second doses) 3 yo and 10 mo: walked 30 steps without support and improved dystonia • (L-Dopa final doses) 4 yo and 11 mo: significant reduction of hypertonia on the Tardieu scale and increased mobility on the GMFM 88 and the 6MWT score. Acceleration in acquisition of fine motor skills
Takezawa et al. (2018)	N = 1 • Age: 7 yo • Gender: M	Language	-	• 14 mo: first word • 17 mo: stopped speaking • (L-Dopa baseline) 3 yo 5 mo: regained speech thanks to speech therapy (300 words) and spoke in 9- to 10-word sentences with dysarthria • (L-Dopa second doses) 3 yo 10 mo: > 500 words and spoke in 10-word sentences • (L-Dopa final doses) 4 yo 11 mo: recited the alphabet and spelled her name and acquisition of language to age-appropriate skills
		Behaviour traits	-	• 3 yo and 5 mo: stranger anxiety
Sun et al. (2019)	N = 4 • Case 1: 15 mo/F • Case 2: 4 yo/F • Case 3: 4 yo/M • Case 4: N/A/M	IQ	-	Intellectual disability
		Motor	GMFCS; MACS	• GMFCS: 4 • MACS: 3 • Spastic diplegia and hyperlexia
Wang et al. (2019)	N = 2 (mother and daughter) • Case 1: 27 yo • Case 2: 49 yo	Language	CFCS	• CFCS: 3
		Features of autism	-	No features of autism
Cousa et al. (2020)	Case report • Age: 8 mo • Gender: N/A	IQ	-	Case 1, 2 and 3: learning disabilities
		Motor	-	Case 1, 2 and 3: motor delay and scoliosis. Case 1 had difficulties controlling her head
Jin et al. (2020)	N = 3 • Case 1: 11 yo/F • Case 2: M • Case 3: F	Language	-	Case 1: unable to speak at 15 mo
		Features of autism	-	Case 1, 2 and 3: exhibit autism
Cousa et al. (2020)	Case report • Age: 8 mo • Gender: N/A	IQ	WAIS ^b	• Case 1: test showed severe ID with an IQ score of 28 • Case 2: test showed severe ID with an IQ score of 40
		Motor	-	Significant motor delay. Case 1 had peripheral hypertonia with deep tendon hyperreflexia and Babinski sign positive, ataxic gait and paroxysmal dystonic of head and neck
Jin et al. (2020)	N = 3 • Case 1: 11 yo/F • Case 2: M • Case 3: F	Language	-	Both show language retardation
		Motor	-	• 8 mo: mild motor delay
Jin et al. (2020)	N = 3 • Case 1: 11 yo/F • Case 2: M • Case 3: F	IQ	-	Intellectual disability
		Motor	GMFCS	All patients presented spasticity • Case 1: spasticity concentrated in her lower limbs, dystonia, gait abnormality and used AFOs for mobility. GMFCS level of 2 • Case 2: spasticity and GMFCS level of 3
Jin et al. (2020)	N = 3 • Case 1: 11 yo/F • Case 2: M • Case 3: F	Language	-	Language disorders
		Behaviour traits	-	Behaviour problems • Case 1: explosive behaviour and ADHD

Table 2 (continued)

Author	Sample	Variables	Instrument	Results
Ke and Chen (2020)	Case report • Age: 15 mo • Gender: F	IQ Motor	- -	Lower intelligence compared to her peers • 3 mo: could not raise her head (delayed motor development) • 15 mo: could raise her head (thanks to 4 mo of rehabilitation training) but unstably and could not sit. Significant decrease of the tension of the trunk and peripheral limbs, also with weakened bilateral tendon reflexes. Presented hypotonia
	N = 7 • Case 1: 23 mo/M • Case 2: 7 yo/M • Case 3: 11 yo/F • Case 4: 3 yo/F • Case 5: 4 yo/F • Case 6: 5 yo/M • Case 7: 8 yo/M	Language Motor	- -	• 15 mo: made some sounds but could not speak. After 4 mo of rehabilitation training, there were improvements in the capacity to speak All were globally developmentally delayed • Case 1: was hypotonic in the trunk and upper extremities but spastic in the lower extremities • Case 2: diagnosed with restless leg syndrome. On exam was noted to have bradykinesia and toe walking, as well as hypertonia in the lower extremities • Case 3: physical exam showed overall hypotonia but had spasticity in the lower extremities bilaterally • Case 4: on exam, was hypotonic, although her tone seemed to improve over time • Case 5: on exam, he showed truncal hypotonia with hypertonicity in the distal extremities. He also presented choreiform movements and intention tremor • Case 6: physical exam showed hypotonia with spasticity in the lower extremities • Case 7: on exam, was hypotonic • Case 3: articulation issues but otherwise normal speech development • Case 6 and 7: absent speech • Case 2: bit and pinched other people • Case 5: self-injurious behaviours • Case 7: screaming spells and self-injurious behaviours • Case 2 and 3: repetitive behaviours (specifically for case 3; hand-wringing and nail-picking) • Case 5: diagnosed with autism spectrum disorder
Verhoeven et al. (2020)	Case report • Age: 32 yo • Gender: F	IQ	VABS ^a	General developmental delay • 7 mo: special education and individual guidance within a structured environment were recommended • VABS: at the daily activities domain she obtained a punctuation in accordance with 44 mo
		Motor	VABS ^a	• 7 mo: physical therapy was advised to stimulate motor development • 11 mo: head and truncal instability • 17 mo: suboptimal head balance, absent truncal balance and inability to sit or walk. Prescription of a Pavlik harness for hip dysplasia. Physical therapy led to gradual but limited improvement of motor skills • 7 yo: marked hypotonia with an uncoordinated global movement pattern • 9 yo: was able to walk with support for a short distance, although she usually used a wheeled walker and was partially wheelchair bound • 14 yo: she developed a spastic ataxic walking pattern • 21 and 32 yo: progressive problems with walking (completely wheelchair bound) and was only able to take a few steps with a broad-based gait • VABS: at the motor skill domain, she obtained a punctuation in accordance with 16 mo
		Language	VABS ^a	• 7 mo: general refusal of communication • 17 mo: logopedic therapy led to gradual but limited improvement of speech and language • 7 yo: speech was restricted to 2–4 words and receptive language was about 3–4 yo • VABS: at the communication domain, she obtained a punctuation in accordance with 34 mo
		Behaviour traits	-	• 7 yo: challenging and ritualistic behaviours with temper tantrums and mood instability. Communication was limited by frequent crying, involuntary gestures and head banging • 21 yo: behaviours with temper tantrums, anger and screaming especially in situations with less structure and predictability • Outcome and follow-up: recommendation of daily guidance that resulted in a significant reduction of her challenging behaviours (aggression, temper tantrums and anxieties)
		Features of autism	VABS ^a , SED-R ^a , AVZ-R ^a , ADOS-2 ^a	• 7 mo: lack of eye contact • 17 mo: autistic behaviours were noted (confirmation at 7 yo and diagnosed at 12 yo) • VABS: at the socialisation domain, she obtained a punctuation in accordance with 18 mo • SEO-R: developmental age of 18 mo • AVZ-R: score of 16, autisms signs detected • ADOS-2: score of 27 corroborated an autism diagnosis

Table 2 (continued)

Author	Sample	Variables	Instrument	Results
Yan et al. (2020)	Case report • Age: 18 mo • Gender: M	IQ Motor Language	-	Intellectual disability Peripheral hypertonía and delayed motor development Delayed speech
Bulut et al. (2022)	$N = 12$ • Age range: 2–19 One as a case report • Age: 19 yo • Gender: F	IQ Motor Language Behaviour traits	Online question- naire Online question- naire Online question- naire Online question- naire	- Intellectual disability: 8 out of 12 (the others did not refer) - Severe learning difficulties: 4 out of 8. Diversity in the ability to read or talk - Learning difficulties: 4 out of 8. Most were able to read, talk and do some simple maths - All mentioned motor delay and gait disorders - Free sitting (11 cases): mean age at 17 mo (ranged from 8 to 30 mo) - Free walking (11 cases): age ranged from 24 mo to 14 yo All cases were described with speech delay. First words were acquired at 2 yo approximately but speech progression varied among cases. The majority reported good comprehension, even some cases were able to understand complex orders. Some cases mentioned articulation difficulties - Good social interaction: 4 out of 12 (more difficulties with other kids than adults) - Temper tantrums: 9 out of 12 - Aggressions/auto-aggressions: 6 out of 12 - Quiet child: 4 out of 12 - ADHD: 2 out of 12 - Autistic diagnosed: 2 out of 12 - Little eye contact: 4 out of 12 - Repetitive behaviours: 8 out of 12 - Interest in specific things: 6 out of 12
Dashti et al. (2022)	Case report • Age: 8 yo • Gender: F	IQ Motor	WISC-V ^b	- Non-progressive low average score (80–89) 9 mo: hypotonia and significant motor delay 8 yo: truncal hypotonia, spasticity and dystonic movements of the lower extremities. Support to walk. Most affected part of the body with weakness and stiffness was the lower limb on both sides. In need of occupational therapy
Ho et al. (2022a, 2022b)	$N = 9$ • Age range: 3–37 • Mean age: 13.44 yo • Gender: F, 4; M, 5 (One case by Panagiotou et al. (2016))	Language Features of autism IQ	- - -	5 yo: first word achieved (speech delay). Speech therapy (10 sessions) helped considerably on improving speech ability - Adequate social interaction and eye contact, sensitive to loud noises, obsessive behaviour, tics and agitation - All patients had developmental delay and special education needs. There was no developmental regression in the cohort - IQ assessments (did not mention which ones) were administered to 2 cases, showing moderate intellectual disability - Mild intellectual disability: 1 out of 9 - Moderate intellectual disability: 6 out of 9 - Moderate-severe intellectual disability: 1 out of 9 - Hypotonia: 6 out of 9 (before being 1 yo) - Progressive peripheral spasticity: 8 out of 9 - Brisk jerks: 8 out of 9 - Dystonia: 4 out of 9 (age of onset from 17 mo to 4 yo). One case had variable dystonia that affected only the upper or lower limbs
Kayumi et al. (2022)	$N = 56$ • Gender: F, 35; M, 29 (Combined with 68 previously published)	IQ Motor Language Behaviour traits	- - - -	- Intellectual disability/developmental delay (111/118, 89.8–98.3%) - Motor delay (104/111, 89.2–98.2%) - Truncal hypotonia (80/93, 79–93.1%) - Peripheral spasticity or hypertonía (81/104, 69.9–85.9%) - Delayed speech and language development (104/115, 85.1–95.8%) - Behavioural abnormalities (69/93, 65–83.1%)

Table 2 (continued)

Author	Sample	Variables	Instrument	Results
Lee et al. (2022)	N = 13 • Case 1: 5 yo/M • Case 2: 20.5 yo/F • Case 3: 7 yo/M • Case 4: 11 yo/M • Case 5: 8.5 yo/F • Case 6: 10 yo/M • Case 7: 9.5 yo/M • Case 8: 10 yo/F • Case 9: 8 yo/M • Case 10: 7.5 yo/M • Case 11: 6 yo/F • Case 12: 8.5 yo/F • Case 13: 4 yo/M	IQ	-	Variant degrees of intellectual disability among 3 patients, with results ranging from 40 (case 2) to 58 (case 12)
		Motor	-	• Sits with support: 2 out of 13 • Walk with support: 3 out of 13 • Walk alone: 8 out of 13 • Spastic gait: 3 out of 13 • Ataxic gait: 4 out of 13 • Dyspraxic gait: 1 out of 13 • Tiptoe gait: 6 out of 13 • No words: 2 out of 13 • No words except mama and papa: 2 out of 13 • < 10 single words: 3 out of 13 • Sentences: 5 out of 13 • Able to read: 5 out of 13 • Dysarthria: 2 out of 13
		Language	-	
		Behaviour traits	-	Behavioural problems described in 6 out of 13 participants • Aggressive behaviour: 4 out of 13 • Attention deficit: 1 out of 13 • Hyperactivity: 2 out of 13 • Impulsivity: 2 out of 13
		Features of autism	-	Features of autism mentioned in 3 out of 13 participants • Hand stereotypy: 2 out of 13 • Bruxism: 2 out of 13 • Breathing irregularity: 1 out of 13
		IQ	-	• First month: psychomotor delay • 6 yo: mild intellectual disability • 10 yo: intellectual disability worsened (TIQ < 40)
		Motor	-	• First month: delayed motor milestones and hypotonia • 6 yo: difficulties in motor coordination • 8 yo: ataxic gait
		Language	-	Language delay • 6 yo: speech delay in both expression and comprehension
		Behaviour traits	-	Behavioural problems emerged with emotional dysfunction and aggressivity. ADHD disorder
		Motor	-	• 24 mo: independent walking, with toe walking, frequent falls and dis-equilibrium • 15 yo: used a wheelchair to cover long distances. Diagnosed with pyramidal syndrome in her lower limbs, dyskinesia in her upper limbs and cerebellar signs
Spagnoli et al. (2022)	Case report • Age: 15 yo • Gender: F	Language	-	• 1 yo: first word (language delay and articulation and phonological impairment). Speech therapy
		Motor	-	• 5 mo: did not roll on either side • 9 mo: sat on her own • 10 mo: pulled up to stand
Taylor et al. (2022)	Case report • Age: 15 yo • Gender: F	Language	-	• 5 yo: global developmental delay. Appropriate gross motor skills but delayed fine motor skills
		Motor	-	• 5 yo: delayed speech

Table 2 (continued)

Author	Sample	Variables	Instrument	Results
Yan et al. (2022)	N = 24 • Age range: 0.6–11 • Gender: F, 10; M, 14	IQ	Full-scale score unknown	• Intellectual disability/developmental disorder: 18 out of 24 • DQ ranging from: 35 to 69
		Motor	Parents questionnaire	• Raising head: ranging from 1 to 6 mo • Sat independently: ranging from 8 to 18 mo • Standing independently: from 10 to 33 mo • Walked independently: from 13 to 37 mo • Gross motor delay: 24 out of 24 • Fine motor delay: 23 out of 24 • Gait abnormalities: 18 out of 22 • Myodystonia: 21 out of 24
		Language	Parents questionnaire	• Language delay: 5 out of 5 (age > 3) • No words: 4 out of 24 • Single words or phrases: 15 out of 24 • Short sentences: 1 out of 24
		Behaviour traits	Parents questionnaire	• Self-injury: 2 out of 24 • Impulsivity/irritability: 7 out of 24 • Anxiety: 8 out of 24 • Hyperactivity: 5 out of 24 • Sleep disturbances: 17 out of 24 (difficulties to fall asleep and night terror)
Zuluaga-Gómez et al. (2022)	Case report • Gender: M N = 1 • Age: 10 yo	Features of autism	Parents questionnaire	• Overly sensitive to touch/voice: 2 out of 24 • Repetitive behaviours: 8 out of 24 • Autism diagnosis: 3 out of 24
		IQ	-	• 3 mo: developmental delay
		Motor	-	• 3 mo: not able to sit upright, lacked good reflexes and exhibited axial and appendicular hypotonia
		IQ	-	• Mild NPMD • Intellectual disability
Chaves et al. (2023)	N = 2 • Case 1: 8.25 yo/F • Case 2: 25 mo/M	IQ	-	Case 1: • 6 yo: started attending a special school. Parents refused to take the WISC Case 2: • Too young to take an intelligence test. Cognitive skills were delayed
		Motor	-	Case 1: • 8 mo: not able to raise her head or sit • 3 yo: walked independently (after rehabilitation training). She moved slowly with a scissor gait Case 2: • 3–4 mo: could hold his head • 6 mo: could turn over and hypotonia • 11 mo: crawl and could sit independently • 25 mo: slightly low muscle tone, hyperextension of the knee and bilateral knee tendon reflexes • 2 ½ yo: improvement of motor function. Could walk a short distance with support (broad-based gait) but had hypertonia of the legs and ankles
		Language	-	Case 1: • 4.5 yo: could not speak • 6.5 yo: She could tell a simple story and communicate with others but had repetitive language Case 2: • Delayed language development
		Behaviour traits	-	Case 1: • 4.5 yo: atypical behaviours, aggression towards others and emotional lability • 6.5 yo: improvement of the atypical behaviours
Ji et al. (2023)	-	Features of autism	-	Case 1: • 6.5 yo: stereotypic behaviours (pating objects)

Table 2 (continued)

Author	Sample	Variables	Instrument	Results
Lee et al. (2023)	N=2 • Case 1: 41 mo/F • Case 2: 12 mo/F	IQ	BSITD ^b	Case 1: • 17 mo: 4 mo of age in cognition • 41 mo: 8 mo of age in cognition Case 2: • 12 mo: 4 mo in cognition
				Case 1: • 17 mo: 3 mo in fine motor skills and 2 mo in gross motor skills. Profound global developmental delay • 2 yo: could sit up • 41 mo: 8 mo in fine motor skills and 7 mo in gross motor skills. Severe developmental delay, dyskinetic movement and spasticity Case 2: • 12 mo: could roll over but could not sit alone. Spasticity in the lower limbs and was rated as Grade I+. Equivalent of 4 mo in fine motor skills and 4 mo in gross motor skills
		Motor	BSITD ^b ; MASG ^b	
Moeinafshar et al. (2023)	N=2 • Case 1: 7 yo/F • Case 2: 3 yo/F	Language	BSITD ^b	Case 1: • 17 mo: 9 mo of age in expressive language and 9 mo of age in expressive language • 41 mo: 5 mo of age in receptive language and 6 mo in expressive language Case 2: • 12 mo: 4 mo in receptive language and 9 mo in expressive language
				Case 1: • No signs of intellectual disability Case 2: • Intellectual disability
				Case 1: • 13 mo: achieved assisted sitting • 3 yo 5 mo: achieved walking • 7 yo: axial hypotonia but no signs of spastic diplegia. Unable to run and jump, as well as severe ataxia. Occupational therapy helped improving Case 2: • 6 mo: able to hold head • 11 mo: able to sit independently • 7 yo: unable to walk, although occupational therapy helped improving. Axial hypotonia with no signs of spastic diplegia
		Language	-	Case 1: • 7 yo: speech impairment and manifestation of stuttering and inability to communicate verbally Case 2: • 7 yo: speech impairment with the inability to form sentences
				Case 1: • No signs of autistic feature Case 2: • Attention deficit and inability to communicate with peers
		Features of autism	-	

Table 2 (continued)

Author	Sample	Variables	Instrument	Results
Onesimo et al. (2023)	N = 10 • Age range: 6–23 • Mean age: 10.8 yo • Gender: F, 2; M, 8	IQ	-	• Intellectual disability/developmental delay: 10 out of 10. Variable level of ID
		Motor	-	• Muscle tone abnormalities: 10 out of 10 • Hold head steady: mean age of 8.5 mo (range from 3 to 24 mo) • Trunk control: reached at mean age of 18 mo (range from 9 to 48 mo) • No crawling but sliding to another place: 1 out of 10 • Hypotonia of the trunk and hypertonia of the legs: 10 out of 10 • Walk independently: 7 out of 10 at the mean age of 3.5 y (range from 2 to 8) • Support of a walker: 3 out of 10 One case suffered a regression in walking ability due to the interruption of psychomotricity and physical rehabilitation during COVID-19
Sinibaldi et al. (2023)	N = 19 • Age range: 4–23 • Mean age: 10.3 yo • Gender: F, 8; M, 11	Language	-	Language development was generally delayed • First word: mean age of 3 y (range from 1 to 4 y) • Build sentences and speak fluently: 5 out of 10 (at the time of the evaluation). The other half started to produce sentences when reaching the age of 5 y (range from 3 to 8 y) • Participation into a speech-language rehabilitation programme: 7 out of 10. One patient reported no significant improvement
		Features of autism	-	• Autism disorder: 1 out of 10
Nagy et al. (2024)	Case report • Age: 16 yo Gender: M	IQ	-	• Mild neurodevelopmental delay: 6 out of 19 • Moderate neurodevelopmental delay: 7 out of 19 • Severe neurodevelopmental delay: 6 out of 19 • Mild intellectual disability: 5 out of 19 • Moderate intellectual disability: 11 out of 19 • Severe intellectual disability: 3 out of 19
		Motor	-	Motor delay: 19 out of 19 • Truncal hypotonia: 4 out of 19 • Lower limb spasticity: 14 out of 19 • Dystonia: 4 out of 19 • Ataxic gait: 8 out of 19
Nagy et al. (2024)		Language	-	• Speech delay: 19 out of 19
		Behaviour traits	-	• Aggressions/auto-aggressions: 7 out of 19 • Sleep disturbances: 6 out of 19 • ADHD: 7 out of 19
Nagy et al. (2024)		Features of autism	-	• Autism: 7 out of 19
		IQ	-	• Global developmental delay • Borderline IQ
Nagy et al. (2024)		Motor	-	• Early childhood: axial hypotonia and increased tone in all 4 limbs • Currently: symptoms of complex movement disorder such as spasticity, slight ataxia, intermittent dystonia and stereotypes
		Behaviour traits	-	• Aggressiveness • Fits of anger

Table 2 (continued)

Author	Sample	Variables	Instrument	Results
Sudhawa et al. (2024)	$N = 32$ - Age range: 1.8–22.7 - Mean age: 8.5 yo - Gender: F, 14; M, 18	IQ	DAS-II ^b ; VABS ^a	Only 15 individuals completed the DAS-II - GCA scores: very low mean ($M = 58.3$) - Spatial score: very low mean ($M = 47.5$) - Verbal score: low mean ($M = 73.6$) - Nonverbal reasoning: low mean ($M = 70.2$) VABS mean score was 66.5 and 11/20 of the sample was classified as low adaptive functioning - Daily living skills: mean of 64
		Motor	GMFCS^b; GMFMD-66^b; 10MWR^b; 6MWT^b; TUG^b; RULM^b; BBT^b; 9HPT^b; VABS^a; MACS^b	- GMFCS: 56% walked without an assistive device - GMFMD-66: score of 56.6% % of sample that completed the tests: 10MWR (88.9%) 6MWT (72.2%), TUG (66.7%), RULM (71.9%), BBT (59.4%) and 9HPT (37.5%) 10MWR: slower than normal ($M = 6.5$) and 56.3% had completion times more than 2 SD greater than normal 6MWT: mean distance walked was 321.1 m - TUG: slower than normal ($M = 9.6$) - RULM: score of 27.6/37 - BBT: scores using the dominant hand were similar to published norms ($M = 19$) 9HPT: slower than published norms ($M = 51.8$) - VABS (motor skills subdomain): mean of 66.1 - MACS: most individuals could handle objects without assistance
		Language	VABS ^a ; CFCS ^b	- VABS (communication subdomain): mean of 68.2 - CFCS: 55% could communicate independently in most environments
		Behaviour traits	CBCL ^a ; CSHQ ^b ; QI-disability ^b	CBCL indicated that 65% of the sample has behavioural problems (17/32 completed the test) - Internalising problems: 47.1% ($M = 61.5$) - Externalising problems: 35.3% ($M = 57.4$) - Attention problems: ($M = 62.8$) CSHQ indicated that 66.7% has sleep problems ($M = 44$) (18/32 completed the test) QI-disability overall score was 81.7 - Negative emotions: mean of 74.5 - Positive emotions: mean of 90.3 - Physical health: mean of 86.1 - Social interaction: mean of 81.8 - Leisure and the outdoors: mean of 81.6 - Independence: mean of 75.6
		Features of autism	SCQ ^a ; VABS ^a	- SCQ (15/32 completed the test): 33% of the sample had risk of social communication impairment - VABS (socialisation subdomain): mean of 66.9

The studies are described in chronological order

ADHD, attention-deficit/hyperactivity disorder; *ADOS-2*, Autism Diagnostic Observation Schedule; *AVZ-R*, Revised Scale for Autism and Related Disorders; *BBT*, Box and Blocks Test; *BSID*, Bayley Scales of Infant and Toddler Development; *CBCL*, Child Behaviour Checklist; *CFCS*, Communication Function Classification System; *CSHQ*, Children Sleep Habits Questionnaire; *DAS-II*, Differential Ability Scales Second Edition; *DQ*, development quotient; *F*, female; *GCA*, General Conceptual Ability; *GMFCS*, Gross Motor Function Classification System; *GMFMD*, Gross Motor Function Measure; *IQ*, intelligence quotient; *M*, male; *MACS*, Manual Ability Classification System; *MASG*, Modified Ashworth Scale Grade; *mo*, months; *N/A*, not applicable; *NPMD*, neuropsychomotor developmental delay; *QI-disability*, Quality of Life Inventory-Disability; *RULM*, Revised Upper Limb Module; *SCQ*, Social Communication Questionnaire; *SD*, standard deviation; *SED-R*, Dutch Scale for Emotional Development in People with Intellectual Disability; *TIQ*, total intellectual quotient; *TUG*, timed up and go; *VABS*, Vineland Adaptive Behaviour Scale; *WAIS*, Wechsler Adult Intelligence Scale; *WISC*, Wechsler Intelligence Scale for Children Fifth Edition; *yo*, years old; *6MWT*, 6-min walk test; *9HPT*, 9 Hole Peg Test; *10MWR*, 10-m walk run

^aParent-reported questionnaire

^bIn-person assessments by clinicians

Table 3 Risk of bias assessment for reviewed studies

	Method for selecting sample	Methods to control confounding		Statistical methods		Methods for measuring outcomes	
		Sample size	Identification of confounders	Appropriate analyses	Missing data	Outcomes measure	Objective assessment
Dubruc et al. (2014)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Tucci et al. (2014)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Kuechler et al. (2015)	↑	↔	↑	↑	↓	↑	↑
Dixon et al. (2016)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Prasad et al. (2016)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Retterer et al. (2016)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Thevenon et al. (2016)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Winczewska-Wiktor et al. (2016)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Kharbanda et al. (2017)	↑	↔	↑	↑	↓	↑	↑
Krupp et al. (2017)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Li et al. (2017)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Panagiotou et al. (2017)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Cordeiro et al. (2018)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Percy et al. (2018)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Pipo-Deveza et al. (2018)*	↑	↑	↑	↑	↓	↔	↔
Takezawa et al. (2018)*	↑	↑	↑	↑	↓	↔	↔
Sun et al. (2019)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Wang et al. (2019)*	↑	↑	↑	↑	↓	↔	↔
Coussa et al. (2020)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Jin et al. (2020)*	↑	↑	↑	↑	↓	↔	↔
Ke and Chen (2020)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Rossetti et al. (2020)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Verhoeven et al. (2020)*	↑	↑	↑	↑	↓	↔	↔
Yan et al. (2020)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Bulot et al. (2022)*	↑	↔	↑	↑	↓	↑	↔
Dashti et al. (2022)*	↑	↑	↑	↑	↓	↔	↔
Ho et al., (2022a, 2022b)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Kayumi et al. (2022)	↑	↓	↑	↑	↓	↑	↑
Lee et al. (2022)	↑	↔	↑	↑	↓	↑	↑
Paparella et al. (2022)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Spagnoli et al. (2022)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Taylor et al. (2022)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Yan et al. (2022)*	↑	↔	↑	↑	↓	↑	↔
Zuluaga-Gómez et al. (2022)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Chaves et al. (2023)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Ji et al. (2023)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Lee et al. (2023)*	↑	↑	↑	↑	↓	↔	↔
Moeinafshar et al. (2023)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Onesimo et al. (2023)	↑	↔	↑	↑	↓	↑	↑
Sinibaldi et al. (2023)	↑	↔	↑	↑	↓	↑	↑
Nagy et al. (2024)	↑	↑	↑	↑	↓	↑	↑
Sudnawa et al. (2024)*	↑	↔	↑	↔	↓	↓	↓

Quality indicators have been selected following the adapted version of modified Newcastle–Ottawa Scale (Bawor et al., 2014)

↑, high risk of bias; ↔, moderate risk of bias; ↓, low risk of bias

*Studies with standardised methodology

Intellectual Quotient

IQ refers to measures that estimate global cognition. Six articles administered general cognition batteries in patients diagnosed with CTNNB1 syndrome.

Tests selected for paediatric use were the Wechsler Intelligence Scale for Children—Fifth Edition (WISC-V) (Dashti et al., 2022), the Bayley Scales of Infant and Toddler Development (BSITD) (Lee et al., 2023), the Differential Ability Scales Second Edition (DAS-II), the Vineland Adaptive Scale (VABS) (Sudnawa et al., 2024) and an ad hoc online questionnaire (Bulut et al., 2022). Although the VABS is a measure of adaptive functioning, it is included in the IQ section as it provides valuable information about the performance in many aspects of everyday life.

Based on the four articles that have been mentioned, Dashti et al. (2022) demonstrated a non-progressive low average score in the WISC-V, with a total score of 80–89. Lee et al. (2023) described longitudinal information about cognition, assessing one case at 17 and 41 months of age, who had an age equivalent cognition of a 4 and 8 months old, respectively. Moreover, the authors described another case assessed at 12 months of age scored and age equivalent cognition to a 4 months old. Additionally, Bulut et al. (2022) determined varying degrees of intellectual impairment through an online questionnaire; 8 out of 12 had ID, 4 out of 8 had severe learning difficulties and the remaining 4 had some learning difficulties but most could read and do some simple maths. Only Sudnawa et al. (2024) provided domain-specific information of the DAS-II. 73.3% of the sample obtained *very low* scores on the general concept ability, whereas the remaining 26.7% were classified as *low*. Regarding the verbal domain, 33.3% indicated *very low* functioning and 20% *low* abilities, although 20% of the sample scored *below average* and 26.7% obtained *average* scores. The following domain was the nonverbal reasoning, in which 46.6% obtained *very low* scores and the 40% scores were classified as *low*. However, 6.7% indicated *below average* functioning and the remaining 6.7% had scores on the *average* range. Spatial domain was the most affected domain, where 93.3% of the sample obtained *very low* punctuations and the remaining 6.7% were classified as *low* scores. In fact, this domain was significantly lower compared to the verbal and nonverbal domains. Moreover, Sudnawa and colleagues (2024) described a mean score of 64 on the daily living skills of the VABS, indicating significant skill deficit when compared with similarly aged peers. All VABS subdomains were equally affected, with no significant differences across subdomains.

On the other hand, tests selected for adult participants were the VABS (Verhoeven et al., 2020) and the Wechsler Adult Intelligence Scale (WAIS) (Wang et al., 2019). Both studies reported either ID or developmental delay; Wang

and colleagues (2019) reported severe ID with IQ scores of 28 and 40, whereas Verhoeven et al. (2020) described a 37-year-old who scored in the daily activities' domain of the VABS a 44 months developmental age score.

The remaining 36 studies did not refer what instrument was used to assess IQ but provided information related to this variable. Nonetheless, all the articles reported ID or developmental delay with different severity degrees.

Motor

Motor assessment refers to measures that study gross and fine motor development. Eight articles include the instruments used to assess motor development.

Specifically, three articles included longitudinal information about the progression of motor development. Pipo-Deveza et al. (2018) described a 4-year-old with delayed gross motor skills who was administered a treatment of L-dopa during 18 months. Overall, the participant had a significant reduction of hypertonia on the Tardieu scale and improved the scores obtained at the Gross Motor Function Measure (GMFM88), standing (51 to 69%) and walking/running (17 to 44%). Scores on the 6-min walk test (6MWT) also increased from 4.5 to 286 m. The treatment also accelerated the acquisition of fine motor skills. On the other hand, Verhoeven et al. (2020) reported the case of a 32-year-old who experienced a regression at a motor level, being wheelchair dependant at the current age. The participant obtained a punctuation in accordance with 34 months old on the motor skills domain of the VABS. Another study used the BSITD to assess two CTNNB1 syndrome patients. The first patient was assessed at 17 and 41 months and obtained and age equivalent of 3 and 8 months in fine motor skills and 2 and 7 months in gross motor skills, respectively. The following patient had spasticity in the lower limbs and was rated as Grade I+ in the Modified Ashworth Scale. On the BSITD, her gross motor skills corresponded to an equivalent of a 4-month-old (Lee et al., 2023).

The other five articles used a cross-sectional design to assess motor development. Jin et al. (2020) used the Gross Motor Function Classification System (GMFCS) to assess two patients, who scored a level 2 and 3. Both participants presented spasticity, although the first one also had dystonia, gait abnormality and used an ankle-foot orthosis (AFO). The case report assessed by Takezawa et al. (2018) also used the GMFCS and obtained a score of 4, indicating limited self-mobility, together with the Manual Ability Classification System (MACS), whose punctuation was 3, consequently having difficulties in handling objects.

Another study used an ad hoc parents' questionnaire to study the motor milestones. Overall, the whole sample presented gross motor delay, and almost everyone had fine motor delay. Moreover, the age of achievement of the most

significant motor milestones was delayed in most patients (Yan et al., 2022). Bulot et al. (2022) described the whole sample with motor delay and gait disorders. However, almost all the patients were able to sit freely at the mean age of 17 months old and started walking at an age range from 24 months to 14 years old. Sudnawa et al. (2024) used an extensive assessment protocol for motor development; however, not all of their cohort was assessed due to difficulties the participants experienced with following instructions. The mean score of the GMFM66 was 56.6%, and the motor skills subdomain of the VABS scored a mean of 66.1, so both tests indicated general motor impairment. Ability to walk was assessed by the GMFCS, 6MWT, the 10-m walk run (10MWR) and the timed up and go (TUG). In this case, 56% of the sample walked without an assistive device, whereas the distance walked on the 6MWT was 321.1 m and scores on the remaining instruments indicated a walking pattern slower than normal. Upper limb function was assessed with the Revised Upper Limb Module (RULM), the Box and Blocks Test (BBT), the 9 Hole Peg Test (9HPT) and the MACS. The average score on the RULM was 27.6/37, and the BBT scores using the dominant hand were similar to published norms, although the 9HPT performance was slower than average. The MACS showed that most individuals could handle objects without assistance.

The remaining 35 articles did not mention the instrument used to assess motor development; the vast majority described the symptomatology based on clinical manifestations. All articles described motor delay or impairment with significant variety levels of affection, from patients unable to walk, some in need of an aid and the remaining could walk but showed cerebellar signs. The most common signs reported on the literature were hypotonia and spasticity, mainly affecting the lower extremities bilaterally, and ataxic gait. Nevertheless, the vast majority of patients achieved the most significant motor milestones later than expected and with several difficulties; hence, a slow but progressive improvement was seen over time. This was not the case for the two adult patients with longitudinal information on the motor domain, as they reported motor regression (Tucci et al., 2014; Verhoeven et al., 2020).

Language

Language refers to the ability to understand (receptive language) and the ability to speak (expressive language). Only six articles mentioned the method used to assess this domain.

The communication domain of the VABS, which includes expressive, receptive and written communication, was used by Verhoeven et al. (2020) on a 32-year-old case report and Sudnawa et al. (2024) on a cohort of 32 participants. The first authors described a communication level in accordance

with a 34-month-old, whereas the second researchers obtained a raw mean score of 68.2, indicating a general skill deficit. The BSITD was used by Lee et al. (2023) to assess two patients. The first one had an equivalent of 9 months in receptive and expressive language at the age of 12 months, although results worsened at the age of 41 months, scoring an age equivalent of 5 months in receptive language and 6 months in expressive language. The second case was assessed at 12 months old and scored an age equivalent of 4 months in receptive language and 9 months in expressive language. Sudnawa and colleagues (2024) also determined that 55% of the sample could communicate independently in most environments by assessing the Communication Function Classification System (CFCFS). In the same line, Takezawa et al. (2018) described a 7-year-old with level 3 on the CFCFS, so that he/she could be an effective sender and receiver with known interlocutors during a conversation. On the other hand, Yan and colleagues (2022) used an ad hoc questionnaire to assess the language domain. The severity of the impairment varied among the sample; 4 out of 24 had no words, 15 out of 24 could say single words or phrases and only 1 individual could speak in short sentences. Bulot et al. (2022) also used the same methodology and mentioned that, although all patients had speech delay, most of them acquired progressively expressive language milestones. In any case, articulation difficulties were present in most patients. Regarding receptive language, most of the sample reported a good level, even some patients understood complex orders.

The vast majority of the articles reviewed did not mention what instrument was used to assess language matters, although 36 of them provided information related to this topic. All studies described that language development was generally delayed, even though there were different degrees of impairment, from nonverbal to normal speech development with some articulation impairments such as dyspraxia. Therefore, individuals acquired language milestones, specifically expressive abilities, later than expected. Some of those individuals who had minimal expressive language communicated with signs or pictograms (Panagiotou et al., 2017; Tucci et al., 2014). Other studies reported improvements over time thanks to speech therapy (Dashti et al., 2022; Spagnoli et al., 2022; Verhoeven et al., 2020), although worsening of expressive and receptive abilities was noted in other studies (Percy et al., 2018; Pipo-Deveza et al., 2018). Some research pointed out that individuals had better comprehension than expressive skills (Dubruc et al., 2014; Verhoeven et al., 2020; Winczewska-Wiktor et al., 2016).

Behavioural Traits

Behavioural problems refer to those behaviours and emotional disturbances considered characteristics of a

behavioural disorder. Only three articles referred to the methodology used to assess behavioural traits.

Sudnawa et al. (2024) used the Child Behaviour Checklist (CBCL), the Children Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) and the Quality of Life Inventory-Disability (QI-disability). The first instrument indicated that 65% of the sample had behavioural problems and, more specifically, internalising problems were more prevalent than externalising problems, 47.1% and 35.3%, respectively. Furthermore, 12 individuals had sleep problems based on the CSHQ, the most common problem being short sleep duration and parasomnia. In third place, the mean overall score of quality of life was 81.7 on the QI-disability, and the negative emotions subdomain (mean of 74.5) was significantly lower than the positive emotions subdomain (mean of 90.3). Both Bulot et al. (2022) and Yan et al. (2022) used an ad hoc online questionnaire to assess this matter. The first authors described temper tantrum as the most prevalent symptomatology (9 out of 12), followed by aggressions or auto-aggressions (6 out of 12), good social interactions and being a quiet child (4 out of 12) and, at the last place, attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) in two patients. In contrast, Yan et al. (2022) found sleep disturbances were the most prevalent symptom (17 out of 24), specifically difficulties to fall asleep and night terrors, in second place anxiety (8 out of 24), impulsivity/irritability (7 out of 24), followed by hyperactivity (5 out of 24) and, finally, self-injury (2 out of 24).

The remaining 39 articles did not refer what instrument or methodology was used to assess behaviour traits. No further details other than the already reported were given, although Verhoeven et al. (2020) stressed that disruptive behaviours worsened when the usual routine changed. In addition, daily guidance resulted in significant reduction of challenging behaviours.

Features of Autism

Features of autism refer to those behaviours and symptomatology that are associated with ASD. Four articles described the methodology used to assess this matter, although only two used a standardised test.

On the one hand, Verhoeven et al. (2020) included a psychological protocol based on the following instruments: the VABS, Dutch Scale for Emotional Development in People with Intellectual Disability (SED-R), the Revised Scale for Autism and Related Disorders (AVZ-R) and the Autism Diagnostic Observation Scale (ADOS-2). The case report was assessed at 32 years of age and scored a developmental age equivalent of 18 months (SED-R) and also at the socialisation domain of the VABS. Both instruments, the AVZ-R and the ADOS-2, corroborated the presence of symptomatology compatible with an ASD diagnosis. On the

other hand, Sudnawa et al. (2024) administered the socialisation subdomain of the VABS and the Social Communication Scale (SCQ). The VABS socialisation mean score was 66.9, indicating impairment in interpersonal relationships, play and leisure activities and coping skills in social situations, whereas the SCQ showed that 33% of the sample had risk of social communication impairment. The other studies designed an ad hoc protocol to ask for this matter. Bulot and colleagues (2022) determined that the most prevalent symptoms were repetitive behaviours (8 out of 12), interests in specific things (6 out of 12), little eye contact (4 out of 12) and two had an ASD diagnosis. Similarly, Yan et al. (2022) described repetitive behaviours (8 out of 24), overly sensitive to touch or voice (2 out of 24) and three were previously diagnosed with ASD.

The other 38 articles did not specify the instrument used to assess features of autism. However, some of them provided information related to this topic. In fact, some of the patients reported had been previously diagnosed with ASD (Onesimo et al., 2023; Rossetti et al., 2021; Sinibaldi et al., 2023; Sun et al., 2019). The manifestations reported were on the same page as the ones previously described, such as avoidance of eye contact (Kuechler et al., 2015; Percy et al., 2018; Winczewska-Wiktor et al., 2016), stereotypic movements (Ji et al., 2023; Kharbanda et al., 2017; Kuechler et al., 2015; Lee et al., 2022; Rossetti et al., 2021; Winczewska-Wiktor et al., 2016) and signs of frustration (Winczewska-Wiktor et al., 2016). In contrast, two studies specifically reported no signs of features of autism (Moein-fshar et al., 2023; Takezawa et al., 2018).

Discussion

Although CTNNB1 syndrome has always been described as a neurodevelopmental disorder which consists of cognitive and behavioural impairments, the focus on previous literature has typically been genetic matters and description of symptoms. Only a few articles have used standardised methods to evaluate some of the main clinical manifestations of CTNNB1 syndrome, which include ID, motor impairments, language delay, behavioural problems and features of autism. The instruments used for assessment can be classified according to whether they were applied to the parents or directly to the individuals with CTNNB1 syndrome. Some authors state the inability to assess neuropsychological instruments or motor test that require the participation of the individual due to a very low cognitive functioning (Sudnawa et al., 2024). Moreover, the eligible studies have numerous limitations. Firstly, sample size was small in the vast majority of studies and most patients were paediatric individuals; hence, information related to adults is scarce,

which has also been described in other reviews (Ho et al., 2022a, 2022b). This fact could be explained due to the recent discovery of the syndrome, just over 10 years ago by de Ligt et al. (2012), and that the only reliable way to establish a diagnosis is from a whole-exome or genome sequencing analysis (Dashti et al., 2022), which is increasingly being utilised in the investigation of genes implicated in ID, speech and language disorders, ASD and cerebral palsy (Basu et al., 2024; Gonzalez-Mantilla et al., 2023; Kharbanda et al., 2017; Srivastava et al., 2019). Kayumi and colleagues (2022) determined that an early application of exome sequencing could have prevented unnecessary testing and provided a quicker diagnosis. Several patients reported on the literature had been previously diagnosed with cerebral palsy or autism, due to the analogies in symptomatology and lack of genetic testing (Jin et al., 2020; Lee et al., 2023; Sun et al., 2019; Verhoeven et al., 2020). It is therefore logical to assume that there are potentially adults with CTNNB1 syndrome who have not had access to genetic testing. Alongside with the methodological heterogeneity, there is also diversity regarding the clinical picture of the CTNNB1 syndrome patients reported so far. Only Sudnawa et al. (2024) designed an extensive neuropsychological and clinical protocol tailored to the needs of CTNNB1 syndrome individuals and carried out statistical analysis. However, no study included a control group. To our knowledge, no critical analysis about these specific matters has previously been performed, even though other reviews have focused on addressing the general aspects surrounding CTNNB1 syndrome (Ho et al., 2022a, 2022b; Mirošević et al., 2022; Zhuang et al., 2023).

Considering each specific domain, all articles described general ID among participants with varying degrees of impairment, both paediatric and adult patients. This finding goes in line with other investigations, establishing ID as one of the main clinical manifestations of the syndrome (Ho et al., 2022a, 2022b; Mirošević et al., 2022; Zhuang et al., 2023). Specifically, those that used standardised instruments also corroborated this fact. Some longitudinal studies showed progressive but low improvements, specifically with paediatric participants (Lee et al., 2023). One of the main limitations regarding this domain is that studies only provided general or mean raw scores of the test assessed, making it difficult to interpret the results (Dashti et al., 2022; Sudnawa et al., 2024; Wang et al., 2019). Moreover, certain standardised batteries, such as the WISC-V or the WAIS, do not take into consideration some of the clinical specificities of the CTNNB1 syndrome individuals, making them unsuitable for assessment (Dashti et al., 2022; Wang et al., 2019). Sudnawa et al. (2024) reported scores for specific domains and concluded that the spatial variable was the most affected domain. In fact, scores were significantly lower compared to nonverbal and verbal domain, in which some obtained average scores. Nevertheless, CTNNB1 syndrome individuals

have significant visual impairments which could interfere when performing visual tasks, so that verbal and nonverbal domains are more likely to give accurate information. To date, this is the only study that has traced in a preliminary way the cognitive profile associated to the CTNNB1 syndrome.

Secondly, motor development was the variable studied for which the most information has been obtained, mostly based on clinical descriptions. First of all, age achievement of the most significant milestones was delayed in most patients (Bulot et al., 2022; Yan et al., 2022). In particular, Ho et al., (2022a, 2022b) described truncal hypotonia as the first sign of motor impairment, which goes in line with the fact that CTNNB1 syndrome newborns take more time to hold their heads or sit with support due to the decreased muscle tone. The same authors also suggest that this symptom could be the first alert sign to prompt for medical attention. In the second place, different degrees of impairment regarding motor functioning were found among patients (Jin et al., 2020; Takezawa et al., 2018). This goes in line with the presence of muscle tone abnormalities such as dystonia, extremities hypertonia, muscle weakness or gait abnormalities (Ho et al., 2022a, 2022b; Mirošević et al., 2022). To our knowledge, no studies have analysed how early acquisition of motor milestones can predict the severity of motor symptomatology, although in analogous diseases, such as cerebral palsy, it is well known that an early acquisition of the gross motor milestones sitting predicts walking ability since antigravity muscles for the trunk or postural control are fundamental for the upright position development (Keratisitoj et al., 2018). Another relevant finding was that gross motor impairments were more significant than fine motor skills (Sudnawa et al., 2024; Takezawa et al., 2018). Contradictory results have been found among longitudinal studies, while patients described improvement (Lee et al., 2023) and gross motor scales positively correlated with age, suggesting continued gain of motor skills (Sudnawa et al., 2024); the only two adult patients reported presented motor regression (Tucci et al., 2014; Verhoeven et al., 2020). Future research should focus on studying the progression of motor symptomatology, especially in adult patients, bearing in mind that preliminary studies may indicate a worsening over time. Finally, Pipo-Deveza et al. (2018) described a possible therapeutic application with encouraging results not only on the motor side but also in cognition and behaviour.

The language variable has been one of the least reported domains. In fact, only Sudnawa et al. (2024) have directly assessed the CTNNB1 syndrome patients, while the other studies have used standardised instruments to assess parents, so the information is not as precise and specific. The vast majority had speech delay with impairments related to articulation problems such as dyspraxia. Acquired language milestones were later than expected, specifically for

expressive abilities, as it was corroborated by the communication domain of the VABS and the BSTID (Lee et al., 2023; Sudnawa et al., 2024; Verhoeven et al., 2020). CTNNB1 syndrome individuals exhibit varying degrees of expressive language, from nonverbal to verbal with articulation impairments (Ho et al., 2022a, 2022b; Mirošević et al., 2022), in line with the other manifestations of the syndrome. Instruments showed that individuals could communicate independently in most environments, even though communication was more effective and fluent with close people (Sudnawa et al., 2024; Takezawa et al., 2018). In fact, Sudnawa et al. (2024) found the verbal domain of the DAS-II to be the most preserved domain compared to nonverbal and spatial functioning. Moreover, some nonverbal patients used sign language or pictograms to communicate (Panagiotou et al. 2017; Tucci et al., 2014). On the other hand, receptive language was, in most patients, preserved and even some patients understood complex orders. Other studies pointed out that receptive language was significantly better than expressive (Ho et al., 2022a, 2022b; Mirošević et al., 2022).

Behavioural domain is also one of the least studied variables, with only three articles referring to the methodology used. Therefore, vague information was obtained, making it difficult to describe the behavioural profile associated with the CTNNB1 syndrome. Still, Sudnawa and colleagues (2024) were the only ones to assess behavioural problems on the basis of an assessment protocol. The main findings were that internalising problems were more frequent than externalising problems, contrary to what descriptive studies reported (Ho et al., 2022a, 2022b; Mirošević et al., 2022). As the authors point out, diagnosis of mood disorders in individuals with ID can usually be misdiagnosed as they have less ability to communicate and express feelings. Also, caregiver questionnaires can sometimes be influenced by the parents' perception. Another relevant behavioural symptom reported was sleep problems (Sudnawa et al., 2024; Yan et al., 2022), which correlated significantly with total score problems, indicating more overall behavioural problems when having sleep difficulties. This is a very significant finding that considers the importance of dealing with sleep problems, which had previously been considered a secondary symptom. Future research should also focus on the impact of sleep problems, not only on behaviour but on general development aspects as well. Separately, quality of life was assessed to a sample of CTNNB1 syndrome individuals and indicated that overall score was higher compared to other neurodevelopmental disorders (Sudnawa et al., 2024), stressing the importance of daily guidance and building good emotional support to reduce challenging behaviours and improve day-to-day life independence (Sudnawa et al., 2024).

Features of autism have also been reported. Only Verhoeven et al. (2020) and Sudnawa et al. (2024) used a specific protocol to assess this matter. Contradictory results were

found among screening tools for autistic signs, which highlights the heterogeneity of the patients assessed. Studies that used age equivalent test all suggest a significant delayed age equivalent for the socialisation domain (Verhoeven et al., 2020). Future research should use instruments that allow for a description of the features of autism of CTNNB1 syndrome. Nevertheless, other studies determined that some of the most prevalent symptoms included repetitive behaviours, interest in specific things, little eye contact and overly sensitive to touch or voice (Bulot et al., 2022; Yan et al., 2022). Some patients had an ASD diagnosis which highlights the analogy of ASD with CTNNB1 syndrome and the importance of genetic testing in neurodevelopmental disorders (Srivastava et al., 2019). Due to insufficient information reported, it is very difficult to obtain conclusive results. However, it is assumed that the presence of ASD symptomatology would vary from case to case, although it is reported as a common clinical manifestation (Ho et al., 2022a, 2022b; Mirošević et al., 2022; Zhuang et al., 2023). In fact, *CTNNB1* has been identified as an ASD-associated gene (Zhuang et al., 2023).

Having reviewed the eligible studies, many limitations need to be mentioned. First of all, sample size was small in the vast majority of articles or presented single-case reports. Likewise, only one article included statistical analysis and no research included a comparative control group. In addition, adult patients were very few, which implies that there are many unknowns about the progression of the syndrome later in life probably due to misdiagnosis. The main limitation found was the lack of a standardised methodology to assess cognitive and behavioural domains, which calls into question the veracity of the results and the replicability of the studies. In addition to this, some of the studies that described the methodology used had selected instruments that are not suitable for CTNNB1 syndrome individuals. Specifically, they did not consider the possible motor, visual or verbal difficulties associated to the syndrome. Most studies did not provide specific information, especially on cognitive aspects, which would be the most relevant data to characterise the cognitive profile. A list of recommended elements and methods for the assessment of CTNNB1 syndrome patients that could be applied to future studies and clinical practice is summarised in Table 4.

Conclusions

CTNNB1 syndrome is characterised by a pervasive neurodevelopmental delay that affects many aspects of a person's life. Currently, the vast majority of studies with CTNNB1 syndrome patients have a medical vision, leaving behind aspects such as cognition or behaviours, which are only mentioned as additional symptoms of the clinical

Table 4 Recommendations for assessing CTNNB1 syndrome patients for clinical and research purposes

General	• The assessment should be divided into short parts in an attempt to maximise attention • Longitudinal assessments would provide valuable information on the progressions of the disease • If possible, the examinee should be familiarised with the examiner and the context of the assessment so that they feel comfortable • Results could be bias due to visual defects associated to the CTNNB1 syndrome
Cognition	• Parent-reported questionnaires should be an addition to in-person neuropsychological assessments • Neuropsychological assessments should include nonverbal tasks • Instruments should not imply a high motor performance • Parent-reported questionnaires should focus on evaluating daily live functioning • The tests protocols should be adapted to the developmental age of the patient
Language	• Separately assess expressive language ability, as some patients may be able to communicate • Assessment of intelligibility, articulation, oral motor structure functioning and phonology would provide overall speech accuracy. The assessment should be carried out by a qualified speech therapist • Vocabulary screening tests would be an easy and effective option to assess expressive language ability • Parent-reported questionnaires should focus on assessing overall communication ability • Achievement of expressive language milestone would be relevant information
Motor	• Assessments of gross and fine motor skills should be carried out by qualified physiotherapist • Gross motor should focus on assessing the level of gross motor skills achieved, upper limb function and ambulatory function • Related to fine motor skills, it would be important to assess grip strength and quality, eye-hand coordination, use of pincer grasp and quality in object handling • Parent-reported questionnaires should focus on assessing manual skills on day-to-day activities • Achievement of gross and fine motor milestones would be relevant
Behaviour	• Parent-reported questionnaires should assess both internalising and externalising problems • Sleep problems should also be assessed using screening questionnaires
Autism features	• Instruments that focus on detection symptomatology compatible with ASD would be useful, instead of screening tests

examination. For this reason, the information available on the topic is imprecise, which limits an extensive description of the syndrome and generalizable to all patients. In recent years, the literature related to CTNNB1 syndrome has increased, along with the improvements on the methodology followed. In fact, the first study to count with a specific assessment protocol has been recently published by Sudnawa et al. (2024). Future research should consider this research for the design of an assessment protocol. In turn, it is also essential that forthcoming investigations analyse the interaction of neurodevelopmental variables to target therapeutic approaches and include analogous comparative control groups to establish differences between disorders.

Author Contribution MPS and MG wrote the article with contributions from IA, EVV, MS and ALA. Specifically, IA and MS contributed to the methodological part, while EVV and ALA supervised the study and helped shape the research. All authors read and approved the final manuscript.

Funding Open Access funding provided thanks to the CRUE-CSIC agreement with Springer Nature. This study was funded by a grant from the Ministry of Sciences, Innovation and Universities of Spain “Formación Profesorado Universitario” (FPU22/00391 to Mercè Pallarès).

Data Availability This review is registered at PROSPERO under the following identification number: CRD42024508864.

Declarations

Competing Interests The authors declare no competing interests.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution 4.0 International License, which permits use, sharing, adaptation, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if changes were made. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>.

References

- Basu, A.P., Low, K., Ratnaike, T., & Rowitch, D. (2024). Genetic investigations in cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 1–9. <https://doi.org/10.1111/dmcn.16080>
- Bawor, M., Dennis, B. B., Anglin, R., Steiner, M., Thabane, L., & Samaan, Z. (2014). Sex differences in outcomes of methadone maintenance treatment for opioid addiction: A systematic review protocol. *Systematic Reviews*, 3, 45. <https://doi.org/10.1186/2046-4053-3-45>
- Bulut, V., Ramond, F., Mauguière, F., & Mazzola, L. (2022). Startle disease: An overlooked symptom of CTNNB1-related neurodevelopmental disorder with spastic diplegia and visual defects. *Neurology Genetics*, 8(6), e200039. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000200039>

- Caracci, M.O., Avila, M.E., Espinoza-Cavieles, F.A., López, H.R., Ugarte, G.D., & De Ferrari, G.V. (2021). Wnt/ β -catenin-dependent transcription in autism spectrum disorders. *Frontiers in Molecular Neurosciences*, 14. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2021.764756>
- Chaves, L. D., Carvalho, L. M. L., Tolezano, G. C., Pires, S. F., Costa, S. S., de Scliar, M. O., Giuliani, L. R., Bertola, D. R., Santos-Rebouças, C. B., Seo, G. H., Otto, P. A., Rosenberg, C., Vianna-Morgante, A. M., & Krepisch, A. C. V. (2023). Skewed X-chromosome inactivation in women with idiopathic intellectual disability is indicative of pathogenic variants. *Molecular Neurobiology*, 60(7), 3758–3769. <https://doi.org/10.1007/s12035-023-03311-0>
- Cordeiro, D., Bullivant, G., Siriwardena, K., Evans, A., Kobayashi, J., Cohn, R. D., & Mercimek-Andrews, S. (2018). Genetic landscape of pediatric movement disorders and management implications. *Neurology Genetics*, 4(5), e265. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000000265>
- Coussa, R. G., Zhao, Y., DeBenedictis, M. J., Babiuch, A., Sears, J., & Traboulsi, E. I. (2020). Novel mutation in CTNNB1 causes familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) and microcephaly: Case report and review of the literature. *Ophthalmic Genetics*, 41(1), 63–68. <https://doi.org/10.1080/13816810.2020.1723118>
- Dashti, S., Salehpour, S., Ghasemi, M. R., Sadeghi, H., Rostami, M., Hashemi-Gorji, F., Mirfakhraie, R., Yassaee, V. R., & Miryounesi, M. (2022). Identification of a novel de novo mutation in the CTNNB1 gene in an Iranian patient with intellectual disability. *Neurological Sciences*, 43(4), 2859–2863. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-05904-4>
- de Ligt, J., Willemsen, M. H., van Bon, B. W. M., Kleefstra, T., Yntema, H. G., Kroes, T., Vulto-van Silfhout, A. T., Koolen, D. A., de Vries, P., Gilissen, C., del Rosario, M., Hoischen, A., Scheffer, H., de Vries, B. B. A., Brunner, H. G., Veltman, J. A., & Vissers, L. E. L. M. (2012). Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *New England Journal of Medicine*, 367(20), 1921–1929. <https://doi.org/10.1056/NEJMoA1206524>
- Dixon, M. W., Stem, M. S., Schuette, J. L., Keegan, C. E., & Besirli, C. G. (2016). CTNNB1 mutation associated with familial exudative vitreoretinopathy (FEVR) phenotype. *Ophthalmic Genetics*, 37(4), 468–470. <https://doi.org/10.3109/13816810.2015.1120318>
- Dubruc, E., Putoux, A., Labalme, A., Rougeot, C., Sanlaville, D., & Ederly, P. (2014). A new intellectual disability syndrome caused by CTNNB1 haploinsufficiency. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146A(6), 1571–1575. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36484>
- Gonzalez-Mantilla, P. J., Hu, Y., Myers, S. M., Finucane, B. M., Ledbetter, D. H., Martin, C. L., & Moreno-De-Luca, A. (2023). Diagnostic yield of exome sequencing in cerebral palsy and implications for genetic testing guidelines: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Pediatrics*, 177(5), 472–478. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2023.0008>
- Ho, S.K.L., Tsang, M.H.Y., Lee, M., Cheng, S.S.W., Luk, H.L., Lo, I.F.M., & Chung, B.H.Y. (2022). CTNNB1 neurodevelopmental disorder. *Gene Reviews* [Internet]. University of Washington.
- Ho, S., Tsang, M. H., Fung, J. L., Huang, H., Chow, C. B., Cheng, S. S., Luk, H. M., Chung, B. H. Y., & Lo, I. F. (2022b). CTNNB1-related neurodevelopmental disorder in a Chinese population: A case series. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 188(1), 130–137. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62504>
- Ji, Y., Xia, Q., Zhang, H., Huo, H., Cao, X., Wang, W., & Gu, Q. (2023). Whole exome sequencing identified two novel truncation mutations in the CTNNB1 gene associated with neurodevelopmental disorder, language dysfunction, and microcephaly in Chinese children. *Child Neurology Open*, 10. <https://doi.org/10.1177/2329048X231184184>
- Jin, S.C., Lewis, S.A., Bakhtiari, S., Zeng, X., Sierant, M.C., Shetty, S., Nordile, S.M., Elie, A., Corbett, M.A., Norton, B.Y., van Eyk, C.L., Haider, S., Guida, B.S., Magee, H., Liu, J., Pastore, S. Vincent, J.B., Brunstrom-Hernandez, J., Papavasileiou, A., ... Kruer, M.C. (2020). Mutations disrupting neuritogenesis genes confer risk for cerebral palsy. *Nature Genetics*, 52(10), 1046–1056. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0695-1>
- Kayumi, S., Pérez-Jurado, L.A., Palomares, M., Rangu, S., Sheppard, S.E., Chung, W.K., Kruer, M.C., Kharbanda, M., Amor, D.J., McGillivray, G., Cohen, J.S., García-Miñaur, S., van Eyk, C.L., Harper, K., Jolly, L.A., Webber, D.L., Barnett, C.P., Santos-Simarro, F., Pacio-Míguez, M., ... Corbett, M.A. (2022). Genomic and phenotypic characterization of 404 individuals with neurodevelopmental disorders caused by CTNNB1 variants. *Genetics in Medicine*, 24 (11), 2351–2366. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.08.006>
- Ke, Z., & Chen, Y. (2020). Case report: A de novo CTNNB1 nonsense mutation associated with neurodevelopmental disorder, retinal detachment, polydactyly. *Frontiers in Pediatrics*, 8. <https://doi.org/10.3389/fped.2020.575673>
- Keeratisitj, O., Thawinchai, N., Siritatitawit, W., Buntragulpoontawee, M., & Pratoomsot, C. (2018). Prognostic predictors for ambulation in children with cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Disability and Rehabilitation*, 40(2), 135–143. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1250119>
- Kharbanda, M., Pliz, D. T., Tomkins, S., Chandler, K., Saggat, A., Fryer, A., McKay, V., Louro, P., Smith, J. C., Burn, J., Kini, U., De Bruca, A., FitzPatrick, D. R., Kinning, E., Study DDD. (2017). Clinical features associated with CTNNB1 de novo loss of function mutations in ten individuals. *European Journal Medical Genetics*, 60(2), 130–135. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.11.008>
- Krupp, D. R., Barnard, R. A., Duffourd, Y., Evans, S. A., Mulqueen, R. M., Bernier, R., Rivière, J. B., Fombonne, E., & O’Roak, B. J. (2017). Exonic mosaic mutations contribute risk for autism spectrum disorder. *The American Journal of Genetics*, 101(3), 369–390. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.07.016>
- Kuechler, A., Willemsen, M.H., Albrecht, B., Bacino, C.A., Bartholomew, D.W., van Bokhoven, H., van den Boogaard, M.J.H., Bramswig, N., Büttner, C., Cremer, K., Czeschik, J.C., Engels, H., van Gassen, K., Graf, E., van Haelst, M., He, W., Hogue, J.S., Kempers, M., Koolen, D., ... Wieczorek, D. (2015). De novo mutations in beta-catenin (CTNNB1) appear to be a frequent cause of intellectual disability: Expanding the mutational and clinical spectrum. *Human Genetics*, 134 (1), 97–109. <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1498-1>
- Lee, S., Jang, S.S., Park, S., Yoon, J.G., Kim, S.Y., Lim, B.C., & Chae, J.H. (2022). The extended clinical and genetic spectrum of CTNNB1-related neurodevelopmental disorder. *Frontiers in Pediatrics*, 10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.960450>
- Lee, J., Yoo, J., Lee, S., & Jang, D.H. (2023). CTNNB1-related neurodevelopmental disorder mimics cerebral palsy: Case report. *Frontiers in Pediatrics*, 11. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1201080>
- Li, N., Xu, Y., Li, G., Yu, T., Yao, R., Wang, X., & Wang, J. (2017). Exome sequencing identifies a de novo mutation of CTNNB1 gene in a patient mainly presented with retinal detachment, lens and vitreous opacities, microcephaly, and developmental delay: Case report and literature review. *Medicine*, 96(20), e6914. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006914>
- Maguschak, K. A., & Ressler, K. J. (2012). The dynamic role of beta-catenin in synaptic plasticity. *Neuropharmacology*, 62(1), 78–88. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.08.032>
- Mirošević, S., Khandelwal, S., Sušjan, P., Žakelj, N., Gosar, D., Forstnerič, V., Lainšček, D., Jerala, R., & Osredkar, D. (2022). Correlation between phenotype and genotype in CTNNB1

- syndrome: A systematic review of literature. *Molecular Sciences*, 23(20). <https://doi.org/10.3390/ijms232012564>
- Moefnafshar, A., Tehrani-Fateh, S., Sadeghi, H., Karimzadeh, P., Mirfakhraie, R., Hashemi-Gorji, F., Larki, P., Miryounesi, M., & Ghasemi, M. R. (2023). Alopecia areata-like pattern of baldness: The most recent update and the expansion of novel phenotype and genotype in CTNNB1 gene. *Neurological Sciences*, 44(11), 4041–4048. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-06922-6>
- Nagy, N., Pál, M., Nagy, D., Bokor, B. A., Zimmermann, A., Gellén, B., Salamon, A., Sztrihai, L., Klivényi, P., & Széll, M. (2024). A novel de novo truncating variant in a Hungarian patient with CTNNB1 neurodevelopmental disorder. *BMC Pediatrics*, 24(47), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04509-w>
- Onesimo, R., Sforza, E., Trevisan, V., Leoni, C., Giorgio, V., Rigante, D., Kuczynska, E.M., Proli, F., Agazzi, C., Limongelli, D., Digilio, M.C., Dentici, M.L., Macchiaiolo, M., Novelli, A., Bartuli, A., Sinibaldi, L., Tartaglia, M., & Zampino, G. (2023). From feeding challenges to oral-motor dyspraxia: A comprehensive description of 10 new cases with CTNNB1 syndrome. *Genes*, 14(10). <https://doi.org/10.3390/genes14101843>
- Panagiotou, E. S., Sanjuro-Soriano, C., Poulter, J. A., Lord, E. C., Dzulova, D., Kondo, H., Hiyoshi, A., Chung, B. H., Chu, Y. W., Lai, C. H. Y., Tafoya, M. E., Karjosukarso, D., Collin, R. W. J., Topping, J., Downey, L. M., Ali, M., Inglehearn, C. F., & Toomes, C. (2017). Defects in the cell signaling mediator β -catenin cause the retinal vascular condition FEVR. *The American Journal of Human Genetics*, 100(6), 960–968. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.05.001>
- Paparella, A., Squeo, G. M., Di Venere, E., Cardea, E., Mazza, T., Castellana, S., Kerkhof, J., McConkey, H., Sadikovic, B., Sinibaldi, L., Digilio, M. C., & Merla, G. (2022). Genome-wide DNA methylation profiling and exome sequencing resolved a long-time misdiagnosed case. *Journal of Human Genetics*, 67(9), 547–551. <https://doi.org/10.1038/s10038-022-01043-y>
- Percy, A. K., Lane, J., Annese, F., Warren, H., Skinner, S. A., & Neul, J. L. (2018). When Rett syndrome is due to genes other than MECP2. *Translational Science of Rare Disease*, 3(1), 49–53. <https://doi.org/10.2323/TRD-180021>
- Pipo-Deveza, J., Fehlings, D., Chitayat, D., Yoon, G., Sroka, H., & Tein, I. (2018). Rationale for dopa-responsive CTNNB1/ β -catenin deficient dystonia. *Movement Disorders*, 33(4), 656–657. <https://doi.org/10.1002/mds.27320>
- Prasad, M.K., Geoffroy, V., Vicaire, S., Jost, B., Dumas, M., Le Gras, S., Switala, M., Gasse, B., Laugel-Haushalter, V., Paschaki, M., Leheup, B., Droz, D., Dalstein, A., Loing, A., Grollemund, B., Muller-Bolla, M., Lopez-Cazaux, S., Minoux, M., Jung, S., ... Bloch-Zupan, A. (2016). A targeted next-generation sequencing assay for the molecular diagnosis of genetic disorders with orofacial involvement. *Journal of Medical Genetics*, 53(2), 98–110. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103302>
- Retterer, K., Juusola, J., Cho, M.T., Vitazka, P., Millan, F., Gibellini, F., Vertino-Bell, A., Smaoui, N., Neidich, J., Monaghan, K.G., McKnight, D., Bai, R., Suchy, S., Friedman, B., Tahiliani, J., Pineda-Alvarez, D., Richard, G., Brandt, T., Haverfield, E., ... Bale, S. (2016). Clinical application of whole-exome sequencing across clinical indications. *Genetics in Medicine*, 18(7), 696–704. <https://doi.org/10.1136/jmedgenet-2015-103302>
- Rossetti, L. Z., Bekheirnia, M. R., Lewis, A. M., Mefford, H. C., Golden-Grant, K., Tarczy-Hornoch, K., Briere, L. C., Sweetser, D. A., Walker, M. A., Kravets, E., Stevenson, D. A., Bruenner, G., Sebastian, J., Knapo, J., Rosenfeld, J. A., Marcogliese, P. C., & Wrangler, M. F. (2020). Missense variants in CTNNB1 can be associated with vitreoretinopathy - Seven new cases of CTNNB1-associated neurodevelopmental disorder including a previously unreported retinal phenotype. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 9(1), e1542. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1542>
- Rossetti, L. Z., Bekheirnia, M. R., Lewis, A. M., Mefford, H. C., Golden-Grant, K., Tarczy-Hornoch, K., Briere, L. C., Sweetser, D. A., Walker, M. A., Kravets, E., Stevenson, D. A., Bruenner, G., Sebastian, J., Knapo, J., Rosenfeld, J. A., Marcogliese, P. C., Network, Undiagnosed Diseases, & Wangler, M. F. (2021). Missense variants in CTNNB1 can be associated with vitreoretinopathy-Seven new cases of CTNNB1-associated neurodevelopmental disorder including a previously unreported retinal phenotype. *Molecular genetics & genomic medicine*, 9(1), e1542. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1542>
- Sinibaldi, L., Garone, G., Mandarino, A., Iarossi, G., Chioma, L., Dentici, M., Merla, G., Agolini, E., Micalizzi, A., Mancini, C., Niceta, M., Macchiaiolo, M., Diodato, D., Onesimo, R., Blandino, R., Delogu, A.B., De Rosa, G., Trevisan, V., Iademarco, M., ... Calcagni, G. (2023). Congenital heart defects in CTNNB1 syndrome: Raising clinical awareness. *Clinical Genetics*, 104(5), 528–541. <https://doi.org/10.1111/cge.14404>
- Spagnoli, C., Salerno, G. G., Rizzi, S., Frattini, D., Koskenvuo, J., & Fusco, C. (2022). Novel CTNNB1 variant leading to neurodevelopmental disorder with spastic diplegia and visual defects plus peripheral neuropathy: A case report. *American Journal of Medical Genetics*, 188(10), 3118–3120. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62902>
- Srivastava, S., Love-Nichols, J. A., Dies, K. A., Ledbetter, D. H., Martin, C. L., Chung, W. K., Firth, H. V., Frazier, T., Hansen, R. L., Prock, L., Brunner, H., Hoang, N., Scherer, S. W., Sahin, M., Miller, D. T., NDD Exome Scoping Review Work Group. (2019). Meta-analysis and multidisciplinary consensus statement: Exome sequencing is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with neurodevelopmental disorders. *Genetics in Medicine*, 21(11), 2413–2421. <https://doi.org/10.1038/s41436-019-0554-6>
- Sudnawa, K. K., Garber, A., Cohen, R., Calamia, S., Kanner, C. H., Montes, J., Bain, J. M., Fee, J. F., & Chung, W. K. (2024). Clinical phenotypic spectrum of CTNNB1 neurodevelopmental disorder. *Clinical Genetics*. <https://doi.org/10.1111/cge.14487>
- Sun, W., Xiao, X., Li, S., Jia, X., Wang, P., & Zhang, Q. (2019). Germline mutations in CTNNB1 associated with syndromic FEVR or Norrie disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 60(1), 93–97. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25142>
- Takezawa, Y., Kikuchi, A., Haginoya, K., Niihori, T., Numata-Uematsu, Y., Inui, T., Yamamura-Suzuki, S., Miyabayashi, T., Anzai, M., Suzuki-Muromoto, S., Okubo, Y., Endo, W., Togashi, N., Kobayashi, Y., Onuma, A., Funayama, R., Shiota, M., Nakayama, K., Aoki, Y., & Kure, S. (2018). Genomic analysis identifies masqueraders of full-term cerebral palsy. *Annals of clinical and translational neurology*, 5(5), 538–551. <https://doi.org/10.1002/acn3.551>
- Taylor, R.L., Soriano, C.S., Williams, S., Dzulova, D., Ashworth, J., Hall, G., Gale, T., Lloyd, I.C., Inglehearn, C.F., Toomes, C., Douzgou, S., & Black, G.C. (2022). Bi-allelic mutation of CTNNB1 causes a severe form of syndromic microphthalmia, persistent foetal vasculature and vitreoretinal dysplasia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 17(1). <https://doi.org/10.1186/s13023-022-02239-3>
- Thevenon, J., Duffourd, Y., Masurel-Paulet, A., Lefebvre, M., Feillet, F., El Chehadah-Djebbar, S., St-Onge, J., Steinmetz, A., Huet, F., Chouchane, M., Darmency-Stamboul, V., Callier, P., Thauvin-Robinet, C., Faivre, L., & Rivière, J. B. (2016). Diagnostic odyssey in severe neurodevelopmental disorders: Toward clinical whole-exome sequencing as a first-line diagnostic test. *Clinical Genetics*, 89(6), 700–707. <https://doi.org/10.1111/cge.12732>
- Tucci, V., Kleefstra, T., Hardy, A., Heise, I., Maggi, S., Willemsen, M.H., Hilton, H., Esapa, C., Simon, M., Buenavista, M.T., McGuffin, L.J., Vizer, L., Dodero, L., Tsiftaris, S., Romero, R., Nillesen, W.N., Vissers, L.E.L.M., Kempers, M.J., Bulto-van Silfhout, A.T., ... Nolan, P.M. (2014). Dominant β -catenin mutations

- cause intellectual disability with recognizable syndromic features. *The Journal of Clinical Investigation*, 124(4), 1468–1482. <https://doi.org/10.1172/JCI70372>
- Verhoeven, W. M. A., Egger, J. I. M., Jongbloed, R. E., van Putten, M. M., de Bruin-van Zandwijk, M., Zwemer, A. S., Pfundt, R., & Willemsen, M. H. (2020). A de novo CTNNB1 novel splice variant in an adult female with severe intellectual disability. *International Medical Case Reports Journals*, 13, 487–492. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S270487>
- Wang, H., Zhao, Y., Yang, L., Han, S., & Qi, M. (2019). Identification of a novel splice mutation in CTNNB1 gene in a Chinese family with both severe intellectual disability and serious visual defects. *Neurological Sciences*, 40(8), 1701–1704. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03823-5>
- Wilfert, A.B., Sulovari, A., Turner, T.N., Coe, B.P., & Eichler, E.E. (2017). Recurrent de novo mutations in neurodevelopmental disorders: Properties and clinical implications. *Genome Medicine*, 9(1). <https://doi.org/10.1186/s13073-017-0498-x>
- Winczewska-Wiktor, A., Badura-Stronka, M., Monies-Nowicka, A., Nowicki, M.M., Steinborn, B., Latos-Bieleńska, A., & Monies, D. (2016). A de novo CTNNB1 nonsense mutation associated with syndromic atypical hyperekplexia, microcephaly and intellectual disability: A case report. *BMC Neurology*, 16(35). <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0554-y>
- Yan, R., Liu, P., Li, F., Chu, M., Lei, J., Wang, F., Luo, L., & Xu, X. (2020). Generation of a human induced pluripotent stem cell line (SBWCHI001-A) from a patient with NEDSDV carrying a pathogenic mutation in CTNNB1 gene. *Stem Cell Research*, 49. <https://doi.org/10.1016/j.scr.2020.102091>
- Yan, D., Sun, Y., Xu, N., Yu, Y., & Zhan, Y. (2022). Genetic and clinical characteristics of 24 mainland Chinese patients with CTNNB1 loss-of-function variants. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 10(11), e2067. <https://doi.org/10.1002/mgg3.2067>
- Zhuang, W., Ye, T., Wang, W., Song, W., & Tan, T. (2023). CTNNB1 in neurodevelopmental disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 14(1143328). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1143328>
- Zuluaga-Gómez, L. M., Caballero-Mojica, S. C., Vélez-Rengifo, G. J., Bravo-Acosta, J. D., & Montoya-Villada, J. H. (2022). CTNNB1 gene mutation associated with neurodevelopmental disorder, microcephaly, and persistence of bilateral hyperplastic primary vitreous: A case report and literature review. *Archivos De La Sociedad Española De Oftalmología*, 97(1), 44–47. <https://doi.org/10.1016/j.oftal.2020.11.028>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Artículo II



Novel *CTNNB1* Gene Variants in Spanish *CTNNB1* Syndrome Patients: Clinical and Psychological Manifestations

Mercè Pallarès-Sastre¹ · Imanol Amayra¹ · Rafael Pulido^{2,3,4} · Caroline E. Nunes-Xavier^{2,3,5} · Sonia Bañuelos^{6,7} · Fabio Cavaliere^{6,8} · Maitane García¹

Accepted: 2 April 2025
© The Author(s) 2025

Abstract

CTNNB1 Syndrome is a neurodevelopmental disorder caused by de novo pathogenic variants characterized by global cognitive impairment, microcephaly, speech and motor delay, abnormal muscle tone, ophthalmologic impairments, behaviour problems and autistic spectrum disorder (ASD) symptoms. The aim of this study is to carry out a thorough clinical and psychological characterization of Spanish *CTNNB1* syndrome patients. We used standard clinical assessment instruments and an ad hoc questionnaire to measure motor functioning, neurodevelopmental milestones, sleep problems, daily life activities, behavioural problems, communication and speech impairments, eating disorders and autistic features in 25 participants with *CTNNB1* syndrome (15 females, 10 males; mean age 7.1 ± 4.1). Main clinical manifestations reported were microcephaly, motor impairment, sight problems, sleep disturbances and sensorial problems. Attainment of developmental milestones indicated motoric, language and daily living skills to be generally delayed. All participants had adaptative skills below their chronological age, even though verbal individuals had better functioning compared to nonverbal. Regarding behaviour impairments, *CTNNB1* syndrome patients scored significantly high at internalizing and externalizing behavioural problems. Additionally, about 60% presented symptoms of ASD. Our findings have important implications for the psychotherapeutic and clinical approaches of *CTNNB1* syndrome patients. We show the importance of early stimulation, given that an early attainment of developmental milestones is related to a current better function of many clinical variables. Moreover, previous underrated symptoms such as sleep problems, impaired adaptative skills and high rates of behavioural symptoms should be taken into consideration due to the harmful impact that have on every day life.

Keywords *CTNNB1* syndrome · Developmental delay · Motor impairments · Behavioural problems · Autism spectrum disorder · Rare disease

CTNNB1 syndrome is a neurodevelopment disorder caused by de novo heterozygous pathogenic variants in the *CTNNB1* gene (Kuechler et al., 2015). It is a rare disease due to its low prevalence, described for the first time by de Ligt et al. (2012) who postulated *CTNNB1* to be a novel

intellectual-disability gene that caused a variety of clinical manifestations, including general developmental delay, intellectual disability (ID), speech disorders, learning and memory disturbances, craniofacial anomalies and microcephaly, ophthalmic disorders, motor difficulties, behaviour problems

✉ Mercè Pallarès-Sastre
m.pallares@deusto.es

¹ Neuro-e-Motion Research Team, Department of Psychology, Faculty of Health Sciences, University of Deusto, Avenida de las Universidades 24, Deusto, 48007 Bilbao, Spain

² Biobizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Spain

³ Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, CIBERER, Madrid, Spain

⁴ Ikerbasque, The Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain

⁵ Institute for Cancer Research, Oslo University Hospital, Oslo, Norway

⁶ Biofisika Institute (UPV/EHU, CSIC), University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain

⁷ Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain

⁸ Achucarro Basque Center for Neuroscience, The Basque Biomodels Platform for Human Research (BBioH), Leioa, Spain

and autistic spectrum disorder (ASD) symptoms (de Ligt et al., 2012; Dubruc et al., 2014; Kuechler et al., 2015; Tucci et al., 2014). *CTNNB1* encodes β -catenin, a protein essential in cell growth and development which regulates intercellular contacts and gene transcription (Shang et al., 2017; Xu & Kimelman, 2007). Germline *CTNNB1* mutations distribute along the entire *CTNNB1* gene, with a predominance of nonsense substitutions and small insertions and deletions that introduce premature termination codons in the *CTNNB1* coding sequence (Kayumi et al., 2022). This generates, in many cases, truncated β -catenin proteoforms expected to result into loss-of-function or altered functional properties.

Patients affected with CTNNB1 syndrome present a great phenotypic variety, whereby the main clinical manifestations are expressed with varying degrees of severity among individuals. The most common features are facial dysmorphism (98%), eye abnormalities (93%), muscle tone (92%), speech difficulties (89%), microcephaly (74%), walking inability (40%) and behavioural problems (Mirošević et al., 2022). Therefore, CTNNB1 syndrome affects essential developmental aspects such as global cognition, motor functioning, language acquisition and behavioural problems. However, only in few cases standardised methods have been used to assess these clinical phenotypes, which makes it difficult to compare results from different studies.

CTNNB1 syndrome is a recently described disease, diagnosed through genetic screening (Nagy et al., 2024), which shows resemblance with other pathologies such as autism (Dong et al., 2016) and cerebral palsy (Jin et al., 2020). Due to the lack of specific assessment protocols for CTNNB1 syndrome, the present study has based the design of the methodology on analogous diseases such as autism (Caputo et al., 2018; Pry et al., 2011), fragile X syndrome (Caravella & Roberts, 2017; Grefer et al., 2016; Hogan et al., 2017), Williams syndrome (Braga et al., 2018), FOXP1 disorder (Braden et al., 2021; Trelles et al., 2021) and cerebral palsy (Ballester-Palné et al., 2016; Romeo et al., 2014; Skjeldal et al., 2008; Weber et al., 2016).

Sudnawa and colleagues carried out a clinical characterization from caregiver-reports and in-person assessments from 32 individuals with CTNNB1 syndrome (Sudnawa et al., 2024). To our knowledge, this has been the only study up to date that has evaluated patients on the basis of an extensive protocol, using standardised and specific tests for the needs of CTNNB1 patients. Although this investigation provides advances in this field, deeper characterization of the clinical and psychological manifestations of these patients is a current necessity.

The aim of our study was to carry out an extensive and thorough assessment of clinical and psychological manifestations in Spanish patients with CTNNB1 syndrome. A specific assessment protocol has been designed to

study essential aspects of the neurodevelopment of CTNNB1 syndrome patients, including motor functioning, neurodevelopmental milestones, sleep problems, daily life activities, behavioural problems, communication and speech impairments, eating disorders and autistic features.

Method

Patients

A total of 25 Spanish CTNNB1 patients (15 females, 10 males; mean age 7.1 ± 4.1 ; age range 2.03–17.02; median: 6.08) participated in the study, even though most tests were answered by the parents. Participants were recruited through the CTNNB1 Spanish Association (Asociación CTNNB1 España) between November 2023 and April 2024. Clinical and genetic information was systematically collected after written informed consent.

The inclusion criteria were as follows: (a) to be the progenitor of a diagnosed child with CTNNB1 syndrome by a genetic test, (b) to have the informed consent prior to the participation, (c) to have Spanish as one of the primary languages and (d) to have the Spanish nationality. Study exclusion criteria were: (a) not to have a genetic diagnosis that indicates CTNNB1 syndrome and (b) to have other diagnosis not secondary to CTNNB1 syndrome.

All study procedures were in line with the Declaration of Helsinki, complying with all relevant ethical regulations and the protocol was approved by the Ethics Committee of the University of Deusto (ETK-24/23-24).

Instruments

Sociodemographic data and clinical information were collected through an ad hoc neurodevelopmental questionnaire. Tests adapted in Spanish were the following.

Sleep Problems

Sleep Disturbances Scale for Children (Pagerols et al., 2023). This scale provides an overall measure of sleep disturbances to be used in clinical screenings and research. Consists of 26 Likert-type items and is divided in 5 subdomains: disorders of initiating and maintaining sleep, sleep breathing disorders, disorders of arousal, sleep–Wake transition disorders, disorders of excessive somnolence and sleep hyperthyroidism. A score of 39 or higher indicates global sleep disorder and the tests has a Cronbach's alpha value of 0.71 (Pagerols et al., 2023).

Ability to Eat

Eating and Drinking Ability Classification System (EDACS) (Sellers et al., 2013). The purpose of this scale is to classify how individuals, originally for cerebral palsy patients, eat and drink in everyday life into a five levels scale. The focus is on the functional activities related to eating, therefore the distinctions between the different levels are based upon the ability to eat; from eating and drinking safely to unable to do so. The original instrument showed almost perfect interrater reliability (Tschrren et al., 2018).

Communication

Viking Speech Scale (VSS) (Lindsay et al., 2013). The aim of this scale is to classify children's speech production, specifically taking into consideration to what extent their speech is understandable. It has four level options; from not affected speech to not understandable speech. In this study, we have asked the parents to choose the most accurate level on the basis of their knowledge of the child. Test–retest reliability of the original version of the test was substantial to almost perfect for the health care professionals ($k > 0.68$) (Pennington et al., 2013).

Communication Function Classification System (CFCS) (Keith & Arellano, 2012). This test provides five levels to describe every day's communication performance, originally to assess individuals with cerebral palsy although it is currently being used for any disability. In this case, classification on the CFCS has been made by the parents, who are familiar with the ability of their child to establish a conversation in which the role of the sender and the receiver of information is being exchanged. The test–retest reliability of the original version was 0.82 (Hidecker et al., 2011).

Motor Function

Manual Ability Classification System for Children with Cerebral Palsy (MACS and mini-MACS) (Barrón, 2010; Barrón & Palomino, 2013). These tests describe how children usually use their hands to handle objects in their day to day life. MACS is the original form of the test and evaluates children from 4 to 18 years old, whether mini-MACS is an adaptation assessed to children from 1 to 4 years of age. Caregivers/Parents have to determine which of the five possible levels describes best the overall ability of their child to handle objects. The original version of the instrument has good validity and reliability; the intraclass correlation coefficient between therapist was 0.97 and between parents and therapist was 0.96 (Eliasson et al., 2006).

Gross Motor Function Measure 88 (GMFM88) (Ferre-Fernández et al., 2020). The GMFM88 is commonly

used in the evaluation of gross motor function in children with cerebral palsy and it consists of 5 dimensions: lying and rolling, sitting, crawling and kneeling, standing and walking, running and jumping. Scores range from 0 to 3 and a percentage of each subdomain is obtained, from which the final percentage is calculated. The instrument has a Cronbach's alpha value of 0.90 (Ferre-Fernández et al., 2020).

Neurodevelopment

Vineland Adaptive Behavior Scales-3 (Sparrow et al., 2016). The Vineland-3 is an individually administered measure of adaptive behaviour and everyday functioning of an individual with intellectual and developmental disabilities. The parent/caregiver form is a questionnaire-type instrument that is completed by the parent, on the basis of their knowledge of the child. It has five main domains; communication (COM), daily living skills (DLS), socialization (SOC), motor skills and maladaptive behaviour, each composed by subdomains. A raw score is obtained from each subdomain, from which a V-scale score is calculated considering the age of the examinee. Scores less than 70 are considered impaired (70–79 borderline; 80–89 below average; 90+ average). The test has a Cronbach's alpha value of 0.98 (Sparrow et al., 2016).

Autism

Form B of the Social Communication Questionnaire (SCQ) (Pereña & Santamaría, 2005). This test is a parent-report questionnaire that evaluates three principal aspects of ASD: social relating, communication and range of interests. The purpose is to identify if the child has compatible symptomatology with ASD. Consists of 40 yes or no items and a score higher than 15 indicates possible compatibility with ASD symptoms. The instrument has high reliability, with a reported alpha of 0.90 (Pereña & Santamaría, 2005).

Childhood Autism Rating Scale (CARS) (García-Villamizar, 1992). The aim of this behavioural rating test is to determine the presence and severity of ASD symptoms. There are 15 items, each with a possible score from 1 to 5, therefore total scores can range from 15 to 60. The Cronbach's Alpha coefficient of the instrument is 0.89 (García-Villamizar, 1992).

Procedure

Recruitment began by contacting the CTNNB1 Spanish Association, who shared the research with the families. After acceptance, a brief online meeting was conducted to explain the three parts of the research. The first part consisted of an online questionnaire that included self-administered

tests through the software *Qualtrics*. The following section was an online interview with an examiner to address the neurodevelopmental information and the tests that required an in-person administration. Finally, parents were requested to ask their child's physiotherapist to assess the GMFM88 with prior consent of the professional.

Data Analyses

The statistical program SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 28.0 was used to perform the analyses. To study the normal distribution of the sample, a Shapiro–Wilk analysis was made, indicating a non-normal distribution for most of the variables. However, because of the small sample size, non-parametric analyses were exclusively carried out. Descriptive statistics were performed for all measures and, to compare different variables, raw scores were converted into *Z* scores. Further analysis consisted of Mann–Whitney *U* test for group comparison, Spearman *Rho* for correlations between variables and, lastly, Wilcoxon *W* for intrasubject analyses. The level of significance was established at a *p* value of 0.05.

Results

Gene Variants Found in the Sample

Our series is composed of 25 patients with genetic alterations in the *CTNNT1* gene. All *CTNNT1* mutations were de novo mutations present in heterozygosis. Most of the alterations were small insertions or deletions causing frameshift, single-nucleotide substitutions causing nonsense mutations, and splicing mutations, distributed along the entire *CTNNT1* nucleotide sequence. To the best of our knowledge, we have identified 13 novel *CTNNT1* mutations: two nonsense mutations, eight small insertions or deletions causing frameshift, two splicing mutations, and one in-frame small deletion. In addition, some mutations from our series are recurrent in *CTNNT1* syndrome patients. No missense mutations were found (Table 1 and Fig. 1).

Clinical Findings

Clinical characteristics and neurodevelopment features of patients are summarized in Fig. 2 and Supplementary information 1.

Mean age of *CTNNT1* syndrome diagnosis was 4.2 ± 3.4 although it widely varied across participants; older cases were diagnosed later than younger ones. The most common medical finding was microcephaly (24/25; 96%), followed by motor impairments. Sight problems were also prevalent among cases (21/25; 84%), of which strabismus (16/25;

64%) farsightedness (10/25; 40%) and stigmatism (5/25; 20%) were present. Related to sensorial problems, loud noises sensitivity was commonly described (20/25; 80%), as also was scarce pain sensitivity (20/25; 80%). On the other hand, current or previous persistent sleep problems were also a noticeable issue (17/25; 68%), for which 11 took prescribed medication. Moreover, 16 participants scored above the cut-off point for sleep problems at the Sleep disturbances Scale for children (64%), with an overall mean score of 46.3 ± 14.9 . More specifically, disorders of initiating and maintaining sleep and sleep–wake transition were the most affected aspects [see Supplementary Information 1]. On another note, 16 parents reported some type of facial dysmorphisms (64%) and 15 had lower than normal weight or height currently or in the past (60%). Lastly, eating problems were present in 10 out of 25 individuals (40%), such as difficulties when swallowing or poor appetite. In the same line, individuals scored a mean score on the EDACS scale of 1.4 ± 0.8 out of five, indicating a general ability to eat and drink safely, except for a few cases [see Supplementary Information].

Pregnancy and New-Born Period

Information on pregnancy matters and new-born period was obtained from the ad hoc questionnaire, which was carried out by an interview with the caregivers and a revision of medical records (see Supplementary Information 1). Mothers' mean age of pregnancy was 34.2 ± 3.1 years old, while parents' mean age was 35.72 ± 4.44 , and 10 out of 25 experienced issues during their pregnancy (40%), being the most prevalent preeclampsic risk and fetal growth restriction. Both mean gestation period and mean new-born weight were within the average parameters and four participants required incubator. Regarding new-born activity, 13 out of 25 parents described their child to be less active (52%) and 10 out of 25 as crankier (40%). Moreover, feeding problems were also present during the new-born period, being the most prevalent stomach cramps (16/25; 64%), suction difficulties (14/25; 56%) and difficulty in gaining weight (10/25; 40%). Other relevant findings were the significant correlations between activity problems during the new-born period and the age at which participants started using two-words sentences ($Rho = 0.521$; $p = 0.047$), indicating more difficulties in achieving this speaking ability if activity problems were present at the first period of life.

Attainment of Developmental Milestones

Age range in which participants reached milestones was notably wide, however, it was delayed in most cases. Figure 3 shows a comparison between the normative mean age of achievement of the most significant milestones

Table 1 *CTNNB1* variants from our series

Case	Genetic alteration	Nucleotide change	Exon (Intron)	Amino acid change	Domain ^a	Relative frequency ^b	Database ^c
P1	Nonsense	c.1981C>T	13	p.(Arg661*)	Arm 12	2.34	HGMD,ClinVar
P2	del 3p22.1	—	—	—	—	—	—
P3	Nonsense	c.577C>T	5	p.(Gln193*)	Arm 2	0.26	HGMD
P4	Frameshift	c.1213delC	9	p.(Leu405Phefs*10)	Arm 7	—	—
P5	Frameshift	c.1923dupA	12	p.(Glu642Argfs*6)	Arm 12	0.78	HGMD,ClinVar
P6	Nonsense	c.881 T>A	6	p.(Leu294*)	Arm 4	—	—
P7	Nonsense	c.1420C>T	9	p.(Arg474*)	Arm 8	5.2	HGMD,ClinVar
P8	Frameshift	c.974_984del	7	p.(Val325Gluufs*23)	Arm 5	—	—
P9	Frameshift	c.1588insC	10	p.(Gln530Profs*42)	Arm 9	—	—
P10	Frameshift	c.1563delC	10	p.(Ala522Glnfs*15)	Arm 9	—	—
P11	Nonsense	c.999C>A	7	p.(Tyr333*)	Arm 5	6.77	HGMD,ClinVar
P12	Frameshift	c.964dupC	7	p.(Gln322Profs*31)	Arm 5	—	—
P13	Large deletion	c.(936+1_937-1)_([*] 1106_?)del	—	—	—	—	—
P14	Frameshift	c.137dupT	3	p.(Ser47Gluufs*3)	N-term	—	—
P15	Frameshift	c.1930delC	12	p.(Leu644Phefs*35)	Arm 12	0.26	HGMD
P16	Splicing	c.2137+2 T>C	(14)	—	C-term	—	—
P17	Splicing	c.1082-1G>C	(7)	—	Arm 6	—	HGMD,ClinVar
P18	In-frame deletion	c.1298_1306del	9	p.(Lys433_Lys435del)	Arm 7	—	—
P19	Nonsense	c.1014G>A	7	p.(Trp338*)	Arm 5	0.26	HGMD,ClinVar
P20	Frameshift	c.661delC	5	p.(Leu221Phefs*21)	Arm 2	—	—
P21	Frameshift	c.137dupT	3	p.(Ser47Gluufs*3)	N-term	—	—
P22	Frameshift	c.1925_1926del	12	p.(Glu642Valfs*5)	Arm 12	3.12	HGMD,ClinVar
P23	Nonsense	c.268C>T	4	p.(Arg90*)	N-term	2.6	HGMD,ClinVar
P24	Splicing	c.2076+1G>A	(13)	—	C-term	—	—
P25	Nonsense	c.904C>T	6	p.(Gln302*)	Arm 4	—	—

HGMD human gene mutation database

^aArm: armadillo repeat; N-term: N-terminal extension; C-term: C-terminal extension

^bRelative frequency of the variants in *CTNNB1* syndrome patients, according to the analysis of Kayumi et al. (2022), from 384 *CTNNB1* syndrome cases

^cHGMD, Human Gene Mutation Professional Database (Stenson et al., 2020); ClinVar, NCBI ClinVar database (Landrum et al., 2024). To the best of our knowledge, the variants of this report that are not indicated as annotated in the databases are novel variants, with the exception of P2 (del 3p.22.1). None of the listed variants is annotated in gnomAD database

during the firsts years of life compared to the mean age of the *CTNNB1* syndrome sample. Related to motor milestones, only four participants took their firsts steps prior to 18 months (16%), an additional 10 individuals took their first steps before or during their 36 months of age (56%), seven started walking between 36 and 60 months of age (84%), while the remaining four still could not walk independently, but it should be taken into account that case 11 and 19 had not yet reached 60 months of age. Moreover, the vast majority of cases were able to walk independently after a few months of taking their first steps but for two cases (case 2 and 23) that were only able to walk less than 10 steps on their own. On the other hand, language milestones were also delayed; three individuals

started babbling before or during their seven months of age (12%) and seven participants used their first word by 24 months of age (28%). At the time of evaluation, 15 individuals were able to speak with two-words sentences (60%), achieving this milestone at the mean age of 49.6 ± 27.2 months of age and 13 started using three-words sentences at 57.5 ± 29 months of age (52%). However, case 20 was still too young to have reached this last milestone. Furthermore, 10 out of 25 participants had bowel control (40%) achieved at the mean age of 6.3 ± 2.95 years old, even though two only during the day, whereas bladder control was already achieved by eight out of 25 participants (32%), at the mean age of 5.88 ± 3.23 years old. It is important to note that sphincter control ability indicated

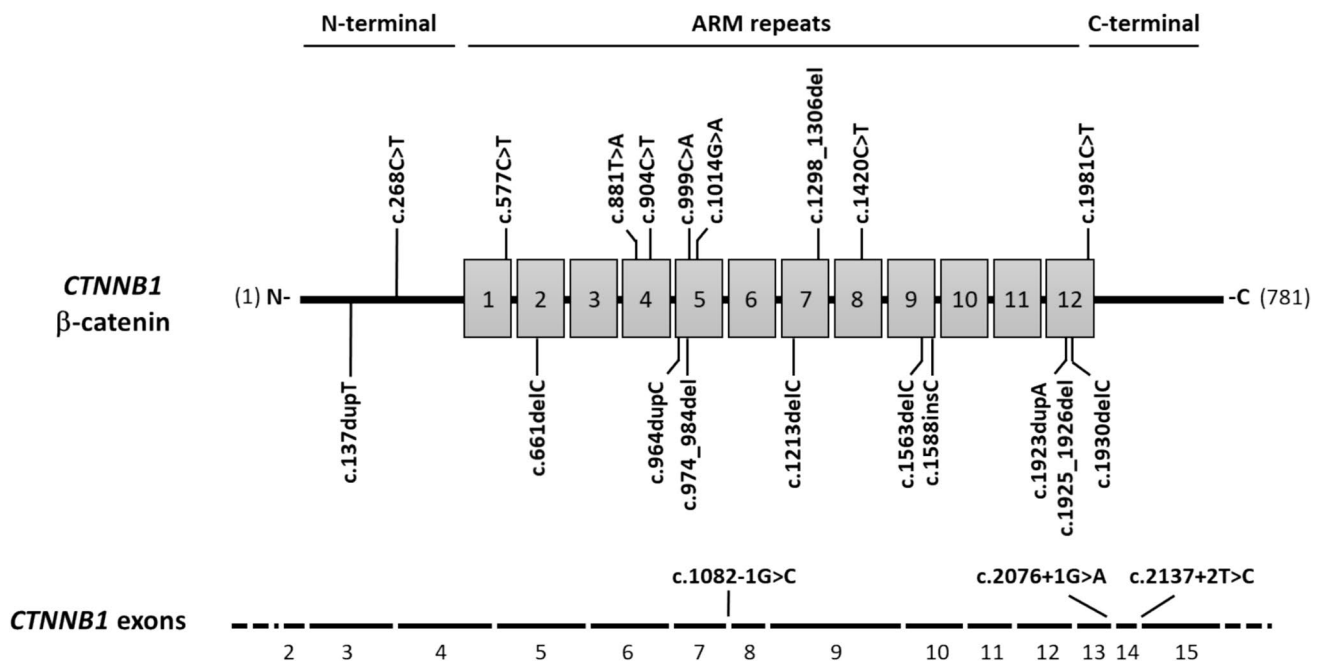
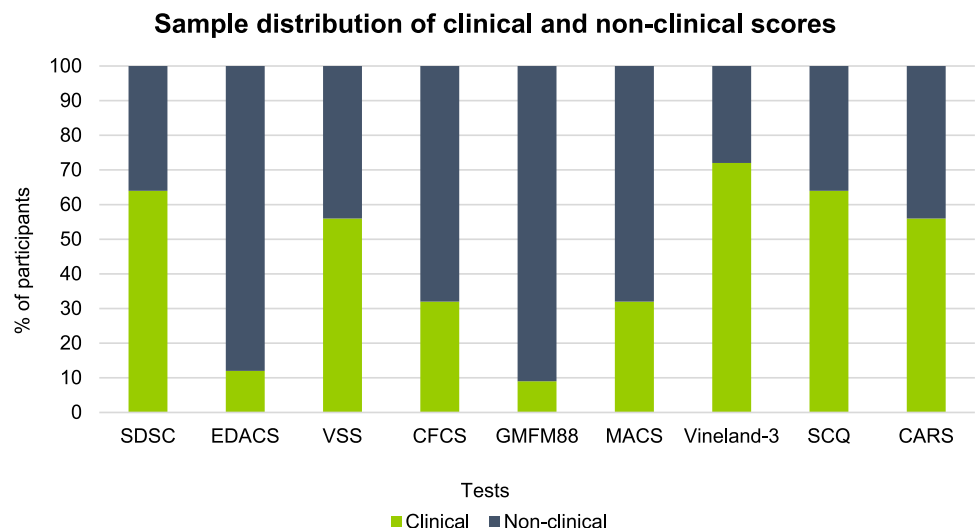


Fig. 1 Gene variants found in the CTNNB1 syndrome Spanish patients' series. Schematic depiction of the identity and distribution of CTNNB1 mutations from the patients analysed in this study. The upper depiction shows the domain organization of β-catenin protein (Xing et al., 2008). The grey boxes represent armadillo (ARM) repeats (amino acids 151–666), and the flexible N-terminal (amino acids 1–150) and C-terminal (amino acids 667–781) extensions are indicated. Mutations are indicated following the HGVS nucleotide

nomenclature. Single nucleotide substitutions generating premature termination codons, and one 9-nucleotide in-frame deletion are indicated on the top. Small nucleotide insertions or deletions causing frameshifts followed by premature termination codons are indicated in the bottom. The lower depiction shows the exon organization of CTNNB1 gene, with indication of the splicing mutations identified. See Table 1 for further details

Fig. 2 Summary of sample distribution of clinical and non-clinical scores of the tests used. Clinical cut-off scores for each test were the following: SDSC > 39; EDACS ≥ 3; VSS ≥ 3; CFCS ≥ 4; GMFM88 > 50%; MACS ≥ 3; Vineland-3 < 70; SCQ ≥ 15; CARS ≥ 30



better performance on some clinical variables related to motor and language abilities, eating efficacy, daily living skills and gross motor functioning (Table 2). Age also significantly correlated with bladder and bowel control ($Rho = 0.550$; $p = 0.004$), therefore indicating an achievement of this milestone over time.

Language Abilities

Individuals' score on the VSS and the CFCS were used to assess expressive and communication performance [see Supplementary Information 1]. Mean score on the VSS was 2.8 ± 1 , indicating imprecise speech but understandable

Fig. 3 Comparison of developmental milestones between normative data and CTNNB1 syndrome individuals. Normative mean age is from the Haizea-Llevant growth chart (Gobierno, 2005).

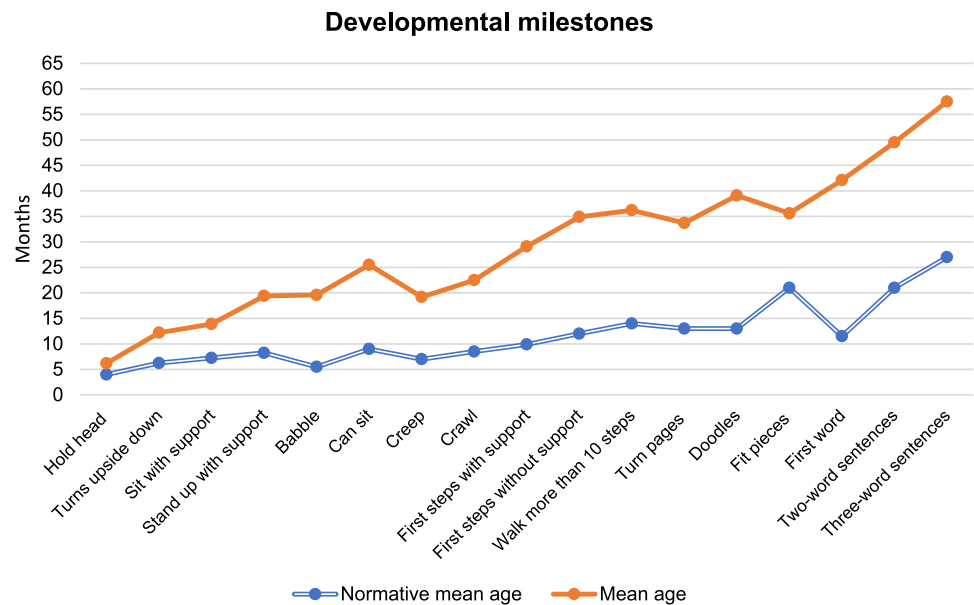


Table 2 Correlations sphincter control ability and clinical variables

	Bowel and bladder control	
	<i>Rho</i>	<i>p</i>
Receptive (V-III)	0.459	0.021
Written (V-III)	0.548	0.005
Personal (V-III)	0.806	0.001
Domestic (V-III)	0.605	0.001
Community (V-III)	0.470	0.018
Gross motor (V-III)	0.473	0.017
Fine motor (V-III)	0.578	0.002
MACS and mini-MACS	-0.447	0.025
EDACS	-0.445	0.026
Total score GMFM88	0.558	0.007

GMFV-III gross motor functioning measure 88, V-III vineland-III

by strangers, while CFCS mean score was 2.6 ± 1.3 and suggested that individuals could act as the sender and the receiver in a conversation, with familiar and unfamiliar partners but may need extra time. The main form of communication varied across participants; eight out of 25 expressed themselves verbally (32%), another eight participants with signs or pictograms (32%) and the remaining nine used both systems (36%). However, all but two cases reported articulation problems. Moreover, significant correlations were found between age of the first word and VSS ($Rho = 0.676$; $p = 0.001$) and the CFCS ($Rho = 0.457$; $p = 0.022$), indicating that the later they started talking there were more speech production and functional difficulties. Current age did not correlate with Receptive or Expressive Vineland-3 scores, which highlights the variability among cases regardless of the age, although it did correlate with the Written

Vineland-3 score ($Rho = 0.408$; $p = 0.043$). Another significant finding was the correlation between taking the first steps without support and the VSS ($Rho = 0.448$; $p = 0.041$), indicating a better language production if they started walking earlier in life.

Motor Impairments

The most prevalent motor symptoms were spasticity presented currently or in the past (22/25; 88%), mainly affecting the legs, and hypotonia at the current age or previously (23/25; 92%), specifically in the core. In this line of evidence, 17 out of 25 used Dynamic Ankle Foot Orthosis (DAFO) or support to walk (68%). Regarding fine motor skills, 22 out of 25 showed some difficulties performing tasks with the hands (88%), although mean score of the MACS and mini-MACS was 2.2 ± 0.6 , indicating a general ability to manipulate most objects, but with reduced quality or speed, whereas mean GMFM88 total score was 71.13 ± 15.84 and could only be assessed to 22 participants [see Supplementary Information 1]. Another relevant finding was the negative association between Gross Motor from the Vineland-3 with taking firsts steps with support ($Rho = -0.559$; $p = 0.005$) and without support ($Rho = -0.438$; $p = 0.047$), so that participants had current better performances at gross motor activities if they started walking early on. In the same lines, GMFM88 total score significantly correlated with taking first steps with support ($Rho = -0.462$; $p = 0.035$). Moreover, walking more than 10 steps independently significantly correlated with total score from the Sleep Disturbance Scale ($Rho = -0.498$; $p = 0.030$), indicating more sleep problems if the person started walking at an early stage.

Adaptive Functioning

The Vineland-3 scores indicated that no participants had an Adaptive Behaviour Composite (ABC) in the average range, even though there was wide variety among results (minimum score of 40 and maximum 88) [see Supplementary Information 1]. Mean subscale scores were the lowest for DLS, followed by SOC and COM. Moreover, age significantly correlated with all subdomains from DLS, specifically Personal ($Rho=0.594$; $p=0.002$), Domestic ($Rho=0.450$; $p=0.024$) and Community ($Rho=0.428$; $p=0.033$), as well as Fine Motor skills ($Rho=0.479$; $p=0.016$) from the Vineland-3, therefore indicating an improvement over time. Another relevant finding was the negative association between total score of the Vineland-3 and age of first word ($Rho=-0.631$; $p=0.001$), so that participants had more adaptive and functional skills if they started talking early on. Moreover, GMF88 total score significantly correlated with Personal ($Rho=0.498$; $p=0.018$), Domestic ($Rho=0.529$; $p=0.011$), Gross Motor ($Rho=0.829$; $p<0.001$), Fine Motor ($Rho=0.437$; $p=0.042$) and Section B from the Vineland-3.

Related to behaviour, participants mean score for the Section A (19.16 ± 2.01) and Section B (19.2 ± 1.53) of the Vineland-3 were considered significantly above the average score, indicating presence of internalizing and externalizing problems respectively among the sample. Also, Section C allows for the detection of severe maladaptive behaviours, for which mean score was 9.3 ± 3.8 . Sections A and C positively correlated with the CARS score ($Rho=0.548$; $p=0.005$; $Rho=0.398$; $p=0.049$), but only Section A with the SCQ ($Rho=0.500$; $p=0.011$). Additionally, Sleep Disturbance Scale positively correlated with Section A ($Rho=0.620$; $p<0.001$) and Section C ($Rho=0.431$; $p=0.032$). On the other hand, Section B was negatively associated with VSS ($Rho=-0.411$; $p=0.041$) and CFCS ($Rho=-0.451$; $p=0.024$).

ASD Symptoms Measurement

Scores on the SCQ exceeded the autism cut offs for 16 participants (64%), whereas 14 (56%) scored above the autism cut-off point at the CARS [see Supplementary Information 1]. Out of these, 10 individuals obtained scores that indicated mild to moderate autism and the remaining four scored within the most severe autism range. Regarding subscales from the SCQ, the most prevalent symptoms were related to social relating problems, followed by communication difficulties and restricted range of interest, whereas the highest item scored at the CARS indicated resistance to routine change. More specifically, 73.3% of the female patients scored above the cut-off point for the SCQ and 53.3% also exceeded the cut-off score for the CARS. Total scores from the SCQ and the CARS

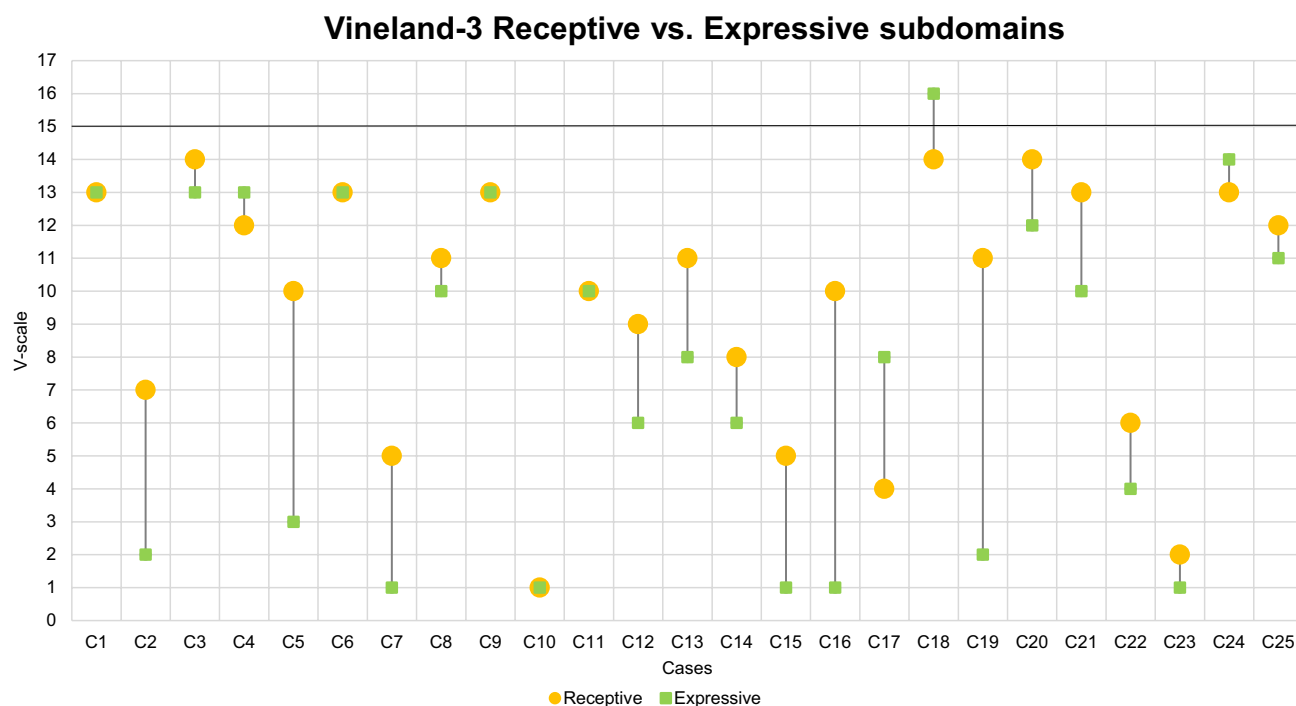
correlated moderately ($Rho=0.69$; $p<0.001$). There were significant differences between participants who scored above the cut-off point at SCQ in the Receptive Vineland-3 score (8.38 ± 4.22) and those without ASD symptoms (11.89 ± 1.69) ($U=37.5$; $p=0.049$), as well as in internalizing behaviours between participants with ASD symptoms (8.94 ± 3.55) and no ASD symptoms (6.0 ± 3.46) ($U=110$; $p=0.32$). In contrast, no differences were found in any of the motor functioning variables. Age at which participants achieved first word significantly correlated with the subdomain Social relating from the SCQ ($Rho=0.411$; $p=0.041$) and with Interpersonal relationship Vineland-3 score ($Rho=-0.491$; $p=0.013$) which meant that participants with later expressive language abilities acquisition had more problems related to social interaction and interpersonal relationships. In agreement to this, a higher score at SCQ significantly correlated with a delay in starting to babble ($Rho=0.502$; $p=0.011$).

Expressive Language Analyses

For descriptive purposes, the sample was divided into two groups depending on their expressive language abilities; “Verbal” individuals were able to at least speak with two-words sentences, whereas “Minimally verbal” could only say single words or were non-verbal. To control possible age interferences, a Mann–Whitney U was carried out ($U=64.5$; $p=0.567$), which indicated no significant age differences among the two groups. To go into more depth on possible differences between expressive and receptive language abilities, we explored possible intra-subject differences between both subdomains of the Vineland-3 ($W=115.5$; $p=0.206$). Expressive and Receptive V-scale score are presented in Fig. 4 for each individual. Even though no differences were found between the Expressive and the Receptive subdomains among individuals, when the same analysis was done exclusively to the “Minimally verbal” cases, significant differences were found ($W=0$; $p=0.008$), showing better performance at the comprehensive language ability (7.1 ± 3.69) compared to the expressive (2.6 ± 2.46). In the same line, “Minimally verbal” individuals scored significantly higher in subdomains from the SCQ, specifically suggesting more difficulties in social relating and Communication difficulties. These types of analyses are based on those previously carried out by Burdeus-Olavarrieta et al. (2021).

Discussion

This study provides an in-depth characterization of the neurodevelopment, clinical and psychological profile of 25 Spanish patients diagnosed with CTNNB1 syndrome. The analytic approaches implemented in this article provide new insights into the clinical features of this



Note. Scores of Receptive and Expressive subdomains from the Vineland-3 for each participant. V-Scale scores range from 1 to 24, being 15 the average score for that specific age group.

Fig. 4 Comparison of receptive and expressive scores from the Vineland-3. Scores of receptive and expressive subdomains from the Vineland-3 for each participant. V-Scale scores range from 1 to 24, being 15 the average score for that specific age group

syndrome, whose symptoms can overlap with other neurodevelopmental diseases. Findings from this study are consistent with previous reports, even though frequencies varied when compared to the most recent published articles; microcephaly and sensorial problems were higher than in most articles; motor impairment or delay, weight or height measurements and sight problems, specifically strabismus, displayed similar frequencies; whereas facial dysmorphism frequency was lower (Kayumi et al., 2022; Onesimo et al., 2023; Sinibaldi et al., 2023; Sudnawa et al., 2024; Yan et al., 2022). However, sensorial problems had not been reported as frequent as in this study (Sudnawa et al., 2024; Yan et al., 2022). Sleep problems were consistent with findings from Sudnawa and colleagues (2024), even though in our results the most prevalent sleep symptomatology was related to initiating and maintaining sleep. Eating and drinking ability was generally preserved, even though difficulties when swallowing or poor appetite were present. These results are in line with those from Onesimo et al. (2023), who concluded that CTNNB1 syndrome patients may have to deal with feeding challenges but, in most cases, would not compromise everyday life in a severe manner. Another significant finding from our study was sphincter control, which correlated with many clinical variables, indicating better performance if this milestone was achieved. While this finding was not previously described in CTNNB1 syndrome,

in other development diseases sphincter control has been found to be the strongest predictor of motor, cognitive, language and adaptive skills (Locatelli et al., 2021). The remaining correlations of clinical manifestations were not significant.

The age of the parents at conception was within the normal age range, although it is known that frequency of de novo mutations increases steadily with age of the father at conception (Goldman et al., 2019). The main pregnancy issues were related to fetal growth restriction and preeclamptic risk, whereas during the new-born period, activity and feeding problems were highlighted in accordance with previous studies (Kuechler et al., 2015; Onesimo et al., 2023; Verhoeven et al., 2020). The CTNNB1 mutations identified in our group of patients incorporate 13 novel CTNNB1 mutations, and include large and small deletions, small insertions, and nonsense and splicing mutations. As it has been reported for other CTNNB1 syndrome patient cohorts, missense mutations were not present in our cohort, highlighting the predominance in CTNNB1 syndrome of CTNNB1 variants generating unstable CTNNB1 mRNAs or truncated β -catenin proteins.

Attainment of developmental milestones indicated motoric, language and daily living skills to be generally delayed. The age range in which milestones were reached widely varied across patients, although in most cases

milestones were reached at mid childhood. This delayed pattern, also common in other neurodevelopmental disorders, should be taken into consideration since children may spontaneously develop a new skill, even when it is no longer expected (Thurm et al., 2016). Related to this, a repeated finding throughout the study was the fact that age did not positively correlate with almost any clinical manifestation, but age at which that milestone was reached correlated with current performance on that subject. Therefore, this finding suggests that patients who reach milestones within a normal age range are more likely to have current better performances compared to those who start later in life, even though correlations confirming that were moderate.

Language and communication varied widely across participants; 32% could express themselves verbally, 32% were non-verbal and used signs or pictograms and 36% used both systems. Thus, unlike other diseases, CTNNB1 syndrome individuals may not develop language abilities (Trelles et al., 2021) since, in addition, current age did not correlate with receptive or expressive abilities, although longitudinal studies would be needed to verify this hypothesis. Nevertheless, language delay and articulation problems were present in the vast majority of cases, a consistent finding according to the literature (Bulot et al., 2022; Dashti et al., 2022; Kharbanda et al., 2017; Panagiotou et al., 2017; Paparella et al., 2022; Rossetti et al., 2020; Sinibaldi et al., 2023; Spagnoli et al., 2022; Tucci et al., 2014; Yan et al., 2022). Contrary to previous studies, we did not find statistically significant differences between expressive and receptive language abilities (Mirošević et al., 2022). This consistent finding in the literature could be biased by the fact that many CTNNB1 syndrome patients are non-verbal, but still comprehend and follow instructions. In fact, there are significative differences between expressive and receptive language when intrasubject analysis was exclusively done for the non-verbal sample, but these differences are not significant when the verbal participants are considered. Therefore, it may be wrongly assumed that comprehension is more preserved than expression, although this assumption could be true for non-verbal CTNNB1 syndrome individuals. However, due to the small sample size and lack of onsite assessment it is not possible to obtain a clear conclusion. Additionally, analyses were carried out on the basis of expressive language ability, showing that non-verbal participants had more problems related to interpersonal relationships and communication. On the other hand, results showed that a better level at language production was associated to reaching motor milestones earlier in life, which is consistent with the established idea that language and motor skills are closely interrelated developmental areas, even for children with language impairments (Iverson & Braddock, 2010; Wang et al., 2014).

Related to motor difficulties, most individuals presented spasticity in the legs and hypotonic core, so that 68% needed support to walk, as reflected in literature (Dashti et al., 2022; Ji et al., 2023; Jin et al., 2020; Lee et al., 2022; Onesimo et al., 2023; Pipo-Deveza et al., 2018; Tucci et al., 2014; Verhoeven et al., 2020; Winczewska-Wiktor et al., 2016). Both fine and gross motor skills were impaired, even though Fine Motor score mean was higher than Gross Motor score from the Vineland-3, which goes in line with other studies that have suggested gross motor skills to be more affected than fine motor (Dubruc et al., 2014; Lee et al., 2023; Sudnawa et al., 2024). GMFM88 scores were similar to Pipo-Deveza et al. (2018), but higher compared to Sudnawa et al. (2024). Moreover, GMFM88 did not correlate with age, which is contradictory to previous findings (Sudnawa et al., 2024). In contrast, fine motor skills assessed with the MACS results indicated worst performance compared to Sudnawa et al. (2024), but better performance compared to a case study by Takezawa et al. (2018). Therefore, results reported so far are not consistent and require a more in-depth study of motor impairments with larger samples. Moreover, higher scores on the GMFM88 indicated better performances at many adaptive functions from the Vineland-3, and also with more externalising problems. This last finding was previously reported by Rodriguez et al. (2019) who stated that children with motor coordination difficulties showed more often emotional and behavioural problems.

The Vineland-3 indicated that no participants functioned according to their chronological age, as in previous studies (Sudnawa et al., 2024; Verhoeven et al., 2020). As observed as individuals with ID and other neurodevelopmental diseases, despite the generalised difficulties with communication, our participants obtained the highest mean score in such domain (Burdeus-Olavarrieta et al., 2021). Additionally, verbal individuals had better performances at most areas of the Vineland-3, in exception of those domains that did not demand expressive language. Age positively correlated with all subscales from the DLS, as well as Fine Motor skills from the Vineland-3, indicating an improvement over time. Regarding behavioural problems, maladaptive behaviours scale from the Vineland-3 indicated high presence of externalising and internalizing problems, scoring above normal range at both sections. Sudnawa et al. (2024) reported internalizing problems to be more frequent than externalizing, contrary to what descriptive studies have reported (Ho et al., 2022; Mirošević et al., 2022). Additionally, there was also presence of more severe symptomatology, indicated by Section C of the Vineland-3. On the other hand, presence of maladaptive behaviours was also associated with sleep disturbances of the CTNNB1 syndrome sample, supported by the evidence that sleep problems and behavioural problems are associated in school

aged children (Bayes & Bullock, 2019). Moreover, the association between externalizing problems and language impairment has been widely reported by the literature. One of the most accepted theories is The Social Adaptation Model (Redmon & Rice, 1998), which implies that behaviour problems of language-impaired children reflect social adaptation to their language limitation (Maggio et al., 2014). Therefore, this finding brings into consideration the need to develop interventions not only for communicative purposes, but also to improve self-regulation.

Based on previous reports, ASD symptomatology was assessed. The majority of individuals scored above the cut-off point on both screening instruments of ASD. These results show higher frequencies of ASD symptoms compared to previous ones (Kayumi et al., 2022; Sudnawa et al., 2024; Yan et al., 2022). Most prevalent symptoms were related with reciprocal social interactions, followed by language and communication difficulties and restricted, repetitive and stereotyped behaviours and interests, as well as active resistance to changes in routine with anger or sadness response. Further comparative analyses were carried out on the basis of scoring above the cut-off point at the SCQ. Results showed that those patients with ASD symptoms had worst receptive skills and more internalizing behaviours, suggesting a more severe phenotype. However, even though autism-like behaviour has been reported as a common clinical manifestation and the *CTNNB1* gene had been previously reported as an ASD-associated gene (Zhuang et al., 2023), there is the need for larger descriptive and longitudinal analysis to evaluate the impact of ASD on daily functioning. Another significant finding was the high prevalence of autistic features in female patients, in contrast with the higher proportion of diagnosed male patients with ASD (Werling & Geschwind, 2013). Therefore, future investigations should compare CTNNB1 syndrome patients with matched age, sex and IQ idiopathic ASD patients and establish clinical and cognitive differences.

Regarding the limitations of the study, the first to be highlighted is the small sample size, which affects the data's statistical power and generalization of results. However, this study counts with one of the largest samples to date and it is the first to assess a wide cohort of Spanish CTNNB1 syndrome patients. Similarly, the distribution of gender across the sample is not equal since the number of women is higher. Moreover, the severity of symptoms and age range widely vary across the sample, which makes it difficult to draw a clear phenotypic profile. Future investigations with larger samples should carry out cluster analysis taking into consideration the genotype of participants, which could lead to genotype–phenotype correlations. On the other hand, data collection was obtained exclusively by the parents, so future investigations should include in-person assessments to the CTNNB1 syndrome individuals and focus on cognitive

functioning. In the same line, the instruments used are general for neurodevelopmental diseases and could leave aside relevant information specific to CTNNB1 syndrome, besides the fact that caregiver reports could be biased by the parent's subjective judgment. Additionally, the impact of therapies on current symptomatology has not been considered as it is a cross-sectional study, therefore future investigations should follow a longitudinal design to see the progression of the syndrome and use a unified protocol to compare results.

Conclusion

The current study adds to previous literature by conducting an in-depth analysis of clinical manifestations related to CTNNB1 syndrome, which typically includes speech and motor milestones acquisition delay, microcephaly, abnormal muscle tone, sight problems, various degrees of intellectual disability and previously underrated behavioural symptoms. Specifically, sleep problems, impaired adaptive skills, maladaptive behaviours and ASD symptoms can be sometimes overlooked by more noticeable problems such as motor or visual symptomatology, but have a major impact on the quality of life of the child and the caregiver. Also, given the relationship between early onset of motor and language milestones and the current level of performance, it is crucial that the CTNNB1 syndrome affected child benefits from early care therapies to stimulate the development of motor and language variables, even when the child is far outside of the normative chronological window for that milestones. Additionally, although CTNNB1 syndrome is characterised by specific and consistent clinical manifestations, the severity of these varies widely among individuals. This is consistent with analogous neurodevelopmental disorders such as autism or cerebral palsy. Future directions for research should include longitudinal data and use of specific measurement tools for in-person assessments to draw a clear picture of the phenotypic profile of CTNNB1 syndrome. Thus, these findings will help designing appropriate individualised psychotherapeutic approaches or pharmacological treatments.

Supplementary Information The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1007/s10803-025-06829-5>.

Acknowledgments We would like to thank Asociación CTNNB1 España for the willingness and generosity in organising the assessments around the country and encouraging families to participate in our study. Also, to each and every CTNNB1 syndrome Spanish family who at all time have shown their interest and predisposition in the investigation and who fight every day to give their children a better future.

Author Contributions MPS drafted the manuscript, carried out the assessments, the data extraction and statistical analysis. IA participated

in the conceptualization and design of the study and revised the final manuscript. RP and CENX carried out the interpretation of the genetic variants and revised the final manuscript. SB and FC revised the manuscript for critically important intellectual content. MG participated in drafting the manuscript, carried out assessments and statistical analysis.

Funding This study was funded by a grant from the Ministry of Sciences, Innovation and Universities of Spain “Formación Profesorado Universitario” (FPU22/00391 to Mercè Pallarès). Also, this study is supported by a grant from “Fundación Inocente Inocente” (FII2024-69) and another research grant from “Federación Española de Enfermedades Raras” (FEDER) at the VIII call for research grants of the FEDER Foundation.

Data Availability Dataset is available from the corresponding author on reasonable request and subsequent ethics review.

Declarations

Competing Interests The authors declare that they have no competing interests.

Ethical Approval Parents of all participants in this study provided informed consent prior to study participation. The protocol was approved by the Ethics Committee of the University of Deusto (ETK-24/23-24).

Consent for Publication Consent for publication was also obtained from all parents prior to the assessments.

Open Access This article is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 International License, which permits any non-commercial use, sharing, distribution and reproduction in any medium or format, as long as you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons licence, and indicate if you modified the licensed material. You do not have permission under this licence to share adapted material derived from this article or parts of it. The images or other third party material in this article are included in the article's Creative Commons licence, unless indicated otherwise in a credit line to the material. If material is not included in the article's Creative Commons licence and your intended use is not permitted by statutory regulation or exceeds the permitted use, you will need to obtain permission directly from the copyright holder. To view a copy of this licence, visit <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>.

References

- Ballester-Plané, J., Laporta-Hoyos, O., Macaya, A., Póo, P., Meléndez-Plumed, M., Vázquez, É., Delgado, I., Zubiaurre-Elorza, L., Narberhaus, A., Toro-Tamargo, E., Russi, M. E., Tenorio, V., Segarra, D., & Pueyo, R. (2016). Measuring intellectual ability in cerebral palsy: The comparison of three tests and their neuroimaging correlates. *Research in Developmental Disabilities*, 56, 83–98. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2016.04.009>
- Barrón, F. (2010). *Sistema de Clasificación de la Habilidad Manual para niños con Parálisis Cerebral (MACS)*. Manual Ability Classification System for children with cerebral palsy 1–18 years. <https://www.macs.nu/index.php>
- Barrón, F., & Palomino, R. (2013). *Sistema de Clasificación de la Habilidad Manual para niños con Parálisis Cerebral de 1–4 años de edad (mini-MACS)*. Manual Ability Classification System for children with cerebral palsy 1–4 years. <https://www.macs.nu/index.php>
- Bayes, D. M., & Bullock, B. (2019). Sleep problems in school aged children: A common process across internalising and externalising behaviours? *Clocks & Sleep*, 2(1), 7–18. <https://doi.org/10.3390/clocksleep2010002>
- Braden, R. O., Amor, D. J., Fisher, S. E., Mei, C., Myers, C. T., Meford, H., Gill, D., Srivastava, S., Swanson, L. C., Goel, H., Scheffer, I. E., & Morgan, A. T. (2021). Severe speech impairment is a distinguishing feature of FOXP1-related disorder. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 63(12), 1417–1426. <https://doi.org/10.1111/dmcn.14955>
- Braga, A. C., Carreiro, L. R. R., Tafla, T. L., Ranalli, N. M. G., Silva, M. F. C. E., Honjo, R. S., Kim, C. A., & Teixeira, M. C. T. V. (2018). Cognitive and behavioural profile of Williams Syndrome toddlers. *Codas*, 30(4), e20170188. <https://doi.org/10.1590/2317-1782/20182017188>
- Bulot, V., Ramond, F., Mauguière, F., & Mazzola, L. (2022). Startle disease: An overlooked symptom of CTNNB1-Related neurodevelopmental disorder with spastic diplegia and visual defects. *Neurology Genetics*, 8(6), e200039. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000200039>
- Burdeus-Olavarieta, M., San José-Cáceres, A., García-Alcón, A., González-Peñas, J., Hernández-Jusado, P., & Parellada-Redondo, M. (2021). Characterisation of the clinical phenotype in Phelan-McDermid syndrome. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 13(1), 1–14. <https://doi.org/10.1186/s11689-021-09370-5>
- Caputo, G., Ippolito, G., Mazzotta, M., Sentenza, L., Muzio, M. R., Salzano, S., & Conson, M. (2018). Effectiveness of a multisystem aquatic therapy for children with autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 48(6), 1945–1956. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3456-y>
- Caravella, K. E., & Roberts, J. E. (2017). Adaptive skill trajectories in infants with Fragile X syndrome contrasted to typical controls and infants at high risk for autism. *Research in Autism Spectrum Disorder*, 40, 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2017.05.002>
- Dashti, S., Salehpour, S., Ghasemi, M. R., Sadeghi, H., Rostami, M., Hashemi-Gorji, F., Mirfakhraie, R., Yassaee, V. R., & Miryounesi, M. (2022). Identification of a novel de novo mutation in the CTNNB1 gene in an Iranian patient with intellectual disability. *Neurological Sciences*, 43(4), 2859–2863. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-05904-4>
- de Lig, J., Willemsen, M. H., van Bon, B. W. M., Kleefstra, T., Yntema, H. G., Kroes, T., Vulto-van Silfhout, A. T., Koolen, D. A., de Vries, P., Gilissen, C., del Rosario, M., Hoischen, A., Scheffer, H., de Vries, B. B. A., Brunner, H. G., Veltman, J. A., & Vissers, L. E. L. M. (2012). Diagnostic exome sequencing in persons with severe intellectual disability. *New England Journal of Medicine*, 367(20), 1921–1929. <https://doi.org/10.1056/NEJMoal206524>
- Dong, F., Jiang, J., McSweeney, C. M., Zou, D., Liu, L., & Mao, Y. (2016). Deletion of CTNNB1 in inhibitory circuitry contributes to autism-associated behavioural defects. *Human Molecular Genetics*, 25(13), 2738–2751. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw131>
- Dubruc, E., Putoux, A., Labalme, A., Rougeot, C., Sanlaville, D., & Edery, P. (2014). A new intellectual disability syndrome caused by CTNNB1 haploinsufficiency. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146A(6), 1571–1575. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36484>
- Eliasson, A. C., Krumlinde-Sundholm, L., Rösblad, B., Beckung, E., Arner, M., Öhrvall, A. M., & Rosenbaum, P. (2006). The manual ability classification system (MACS) for children with cerebral palsy: Scale development and evidence of validity are reliability. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48(7), 549–554. <https://doi.org/10.1017/S0012162206001162>

- Ferre-Fernández, M., Murcia-González, M., & Ríos-Díaz, J. (2020). Traducción y adaptación transcultural del Gross Motor Function Measure a la población española de niños con parálisis cerebral. *Revista De Neurología*, 71(5), 177–185. <https://doi.org/10.33588/rn.7105.2020087>
- García-Villamisar, D. (1992). Escala de clasificación del autismo infantil. *Acta Pediátrica Española*, 50, 383–388.
- Gobierno, V. (2005). *Programa de SaludInfantil*. https://www.euskadi.eus/contenidos/informacion/vida_saludable_publicaciones/es_def/adjuntos/prog_salud_infantil_es.pdf
- Goldmann, J. M., Veltman, J. A., & Gilissen, C. (2019). *De novo* mutations reflect development and aging of the human germline. *Trends in Genetics*, 35(11), 828–839. <https://doi.org/10.1016/j.tig.2019.08.005>
- Grefer, M., Flory, K., Cornish, K., Hatton, D., & Roberts, J. (2016). The emergence and stability of attention deficit hyperactivity disorder in boys with fragile X syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 60(2), 167–178. <https://doi.org/10.1111/jir.12226>
- Hidecker, M. J., Paneth, N., Rosenbaum, P. L., Kent, R. D., Lillie, J., Eulenberg, J. B., Chester, K., Jr., Johnson, B., Michalsen, L., Evatt, M., & Taylor, K. (2011). Developing and validating the communication function classification system for individuals with cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 53(8), 704–710. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.03996.x>
- Ho, S., Tsang, M. H., Fung, J. L., Huang, H., Chow, C. B., Cheng, S. S., Luk, H. M., Chung, B. H. Y., & Lo, I. F. (2022). CTNNB1-related neurodevelopmental disorder in a Chinese population: A case series. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 188(1), 130–137. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62504>
- Hogan, A. L., Caravella, K. E., Ezell, J., Rague, L., Hills, K., & Roberts, J. E. (2017). Autism spectrum disorder symptoms in infants with fragile X syndrome: A prospective case series. *Journal of Autism and Development Disorders*, 47(6), 1628–1644. <https://doi.org/10.1007/s10803-017-3081-9>
- Iverson, J. M., & Braddock, B. A. (2010). Gesture and motor skill in relation to language in children with language impairment. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 54, 72–86. [https://doi.org/10.1044/1092-4388\(2010\)08-0197](https://doi.org/10.1044/1092-4388(2010)08-0197)
- Ji, Y., Xia, Q., Zhang, H., Huo, H., Cao, X., Wang, W., & Gu, Q. (2023). Whole exome sequencing identified two novel truncation mutations in the CTNNB1 gene associated with neurodevelopmental disorder, language dysfunction, and microcephaly in Chinese children. *Child Neurology Open*. <https://doi.org/10.1177/2329048X231184184>
- Jin, S. C., Lewis, S. A., Bakhtiari, S., Zeng, X., Sierant, M. C., Shetty, S., Nordile, S. M., Elie, A., Corbett, M. A., Norton, B. Y., van Eyk, C. L., Haider, S., Guida, B. S., Magee, H., Liu, J., Pastore, S., Vincent, J. B., Brunstrom-Hernandez, J., Papavasileiou, A., & Kruer, M. C. (2020). Mutations disrupting neuritogenesis genes confer risk for cerebral palsy. *Nature Genetics*, 52(10), 1046–1056. <https://doi.org/10.1038/s41588-020-0695-1>
- Kayumi, S., Pérez-Jurado, L. A., Palomares, M., Rangu, S., Sheppard, S. E., Chung, W. K., Kruer, M. C., Kharbanda, M., Amor, D. J., McGillivray, G., Cohen, J. S., García-Miñaur, S., van Eyk, C. L., Harper, K., Jolly, L. A., Webber, D. L., Barnett, C. P., Santos-Simarro, F., Pacio-Míguez, M., & Corbett, M. A. (2022). Genomic and phenotypic characterization of 404 individuals with neurodevelopmental disorders caused by CTNNB1 variants. *Genetics in Medicine*, 24(11), 2351–2366. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.08.006>
- Keith, D., & Arellano, I.T. (2012). *Sistema de Clasificación de Comunicación Funcional (CFCS) para Personas con Parálisis Cerebral*. Instituto Nacional de Rehabilitación.
- Kharbanda, M., Pliz, D. T., Tomkins, S., Chandler, K., Saggat, A., Fryer, A., McKay, V., Louro, P., Smith, J. C., Burn, J., Kini, U., De Bruca, A., FitzPatrick, D. R., Kinning, E., & Study, D.D.D. (2017). Clinical features associated with CTNNB1 de novo loss of function mutations in ten individuals. *European Journal Medical Genetics*, 60(2), 130–135. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.11.008>
- Kuechler, A., Willemsen, M. H., Albrecht, B., Bacino, C. A., Bartholomew, D. W., van Bokhoven, H., van den Boogaard, M. J. H., Bramswig, N., Büttner, C., Cremer, K., Czeschik, J. C., Engels, H., van Gassen, K., Graf, E., van Haelst, M., He, W., Hogue, J. S., Kempers, M., Koolen, D., & Wieczorek, D. (2015). De novo mutations in beta-catenin (CTNNB1) appear to be a frequent cause of intellectual disability: Expanding the mutational and clinical spectrum. *Human Genetics*, 134(1), 97–109. <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1498-1>
- Landrum, M. J., Chitipiralla, S., Kaur, K., Brown, G., Chen, C., Hart, J., Hoffman, D., Jang, W., Liu, C., Maddipatla, Z., Maiti, R., Mitchell, J., Rezaie, T., Riley, G., Song, G., Yang, J., Ziyabari, L., Russette, A., & Kattman, B. L. (2024). ClinVar: updates to support classifications of both germline and somatic variants. *Nucleic Acids Research*. <https://doi.org/10.1093/nar/gkae1090>
- Lee, J., Yoo, J., Lee, S., & Jang, D. H. (2023). CTNNB1-related neurodevelopmental disorder mimics cerebral palsy: Case report. *Frontiers in Pediatrics*. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1201080>
- Lee, S., Jang, S. S., Park, S., Yoon, J. G., Kim, S. Y., Lim, B. C., & Chae, J. H. (2022). The extended clinical and genetic spectrum of CTNNB1-related neurodevelopmental disorder. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 1–8. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.960450>
- Lindsay, P., Virella, D., Mjøen, T., da Graça-Andrada, M., Murray, J., Colver, A., Himmelmann, K., Rackauskaite, G., Greitane, A., Prausauskienė, A., Andersen, G., & de la Cruz, J. (2013). Development of the Viking speech scale to classify the speech of children with cerebral palsy. *Research in Developmental Disabilities*, 34(10), 3202–3210. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.06.035>
- Locatelli, C., Onnivello, S., Antonaros, F., Feliciello, A., Filoni, S., Rossi, S., Pulina, F., Marcolin, C., Vianello, R., Toffalini, E., Ramacieri, G., Martelli, A., Procaccini, G., Sperti, G., Caracusi, M., Pelleri, M. C., Vitale, L., Pirazzoli, G. L., Strippoli, P., & Lanfranchi, S. (2021). Is the age of developmental milestones a predictor for future development in down syndrome? *Brain Sciences*, 11(5), 1–16.
- Maggio, V., Grañana, N. E., Richaudeau, A., Torres, S., Giannotti, A., & Suburo, A. M. (2014). Behavior problems in children with specific language impairment. *Journal of Child Neurology*, 29(2), 194–202. <https://doi.org/10.1177/0883073813509886>
- Mirošević, S., Khandelwal, S., Sušjan, P., Žakelj, N., Gosar, D., Forstnerič, V., Lainšček, D., Jerala, R., & Osredkar, D. (2022). Correlation between phenotype and genotype in CTNNB1 syndrome: A systematic review of literature. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(20), 1–22. <https://doi.org/10.3390/ijms232012564>
- Nagy, N., Pál, M., Nagy, D., Bokor, B. A., Zimmermann, A., Gellén, B., Salamon, A., Sztriha, L., Klivényi, P., & Széll, M. (2024). A novel de novo truncating variant in a Hungarian patient with CTNNB1 neurodevelopmental disorder. *BMC Pediatrics*, 24(47), 1–6. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04509-w>
- Onesimo, R., Sforza, E., Trevisan, V., Leoni, C., Giorgio, V., Rigante, D., Kuczynska, E. M., Proli, F., Agazzi, C., Limongelli, D., Digilio, M. C., Dentici, M. L., Macchiaiolo, M., Novelli, A., Bartuli, A., Sinibaldi, L., Tartaglia, M., & Zampino, G. (2023). From feeding challenges to oral-motor dyspraxia: a comprehensive description of 10 new cases with CTNNB1 syndrome. *Genes*, 14(10), 1–11. <https://doi.org/10.3390/genes14101843>

- Pagerols, M., Bosch, R., Prat, R., Pagespetit, È., Cilveti, R., Chaparro, N., Esteve, A., & Casas, M. (2023). The sleep disturbances for children: psychometric properties and prevalence of sleep disorders in Spanish children aged 6–16 years. *Journal of Sleep Research*, 32(4), e13871. <https://doi.org/10.1111/jsr.13871>
- Panagiotou, E. S., Sanjuro-Soriano, C., Poulter, J. A., Lord, E. C., Dzulova, D., Kondo, H., Hiyoshi, A., Chung, B. H., Chu, Y. W., Lai, C. H. Y., Tafoya, M. E., Karjosukarso, D., Collin, R. W. J., Topping, J., Downey, L. M., Ali, M., Inglehearn, C. F., & Toomes, C. (2017). Defects in the cell signaling mediator β -catenin cause the retinal vascular condition FEVR. *The American Journal of Human Genetics*, 100(6), 960–968. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.05.001>
- Paparella, A., Squeo, G. M., Di Venere, E., Cardea, E., Mazza, T., Castellana, S., Kerkhof, J., McConkey, H., Sadikovic, B., Sinibaldi, L., Digilio, M. C., & Merla, G. (2022). Genome-wide DNA methylation profiling and exome sequencing resolved a long-time misdiagnosed case. *Journal of Human Genetics*, 67(9), 547–551. <https://doi.org/10.1038/s10038-022-01043-y>
- Pennington, L., Virella, D., Mjølén, T., da Graça Andrada, M., Murray, J., Colver, A., Himmelman, K., Rackauskaite, G., Greitane, A., Prasauskiene, A., Andersen, G., & de la Cruz, J. (2013). Development of The Viking Speech Scale to classify the speech of children with cerebral palsy. *Research in Developmental Disabilities*, 34(10), 3202–3210. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.06.035>
- Pereña, J., & Santamaría, P. (2005). *Cuestionario de comunicación social (SCQ)*. TEA Ediciones.
- Pipo-Deveza, J., Fehlings, D., Chitayat, D., Yoon, G., Sroka, H., & Tein, I. (2018). Rationale for dopa-responsive CTNNB1/ β -catenin deficient dystonia. *Movement Disorders*, 33(4), 656–657. <https://doi.org/10.1002/mds.27320>
- Pry, R., Petersen, A. F., & Baghdadli, A. M. (2011). On general and specific markers of lexical development in children with autism from 5 to 8 years of age. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 5, 1243–1252. <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2011.01.014>
- Redmond, S. M., & Rice, M. L. (1998). The socioemotional behavior of children with SLI: Social adaptation or social deviance? *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 41(3), 688–700. <https://doi.org/10.1044/jslhr.4103.688>
- Rodriguez, M. C., Wade, T. J., Veldhuizen, S., Missiuna, C., Timmons, B., & Cairney, J. (2019). Emotional and behavioral problems in 4- and 5-year old children with and without motor delays. *Frontiers in Pediatrics*, 7, 1–8. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00474>
- Romeo, D. M., Brogna, C., Quintiliani, M., Baranello, G., Pagliano, E., Casalino, T., Sacco, A., Ricci, D., Mallardi, M., Musto, E., Sirvo, S., Cota, F., Battaglia, D., Bruni, O., & Mercuri, E. (2014). Sleep disorders in children with cerebral palsy: Neurodevelopmental and behavioural correlates. *Sleep Medicine*, 15(2), 213–218. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.08.793>
- Rossetti, L. Z., Bekheirnia, M. R., Lewis, A. M., Mefford, H. C., Golden-Grant, K., Tarczy-Hornoch, K., Briere, L. C., Sweetser, D. A., Walker, M. A., Kravets, E., Stevenson, D. A., Bruenner, G., Sebastian, J., Knapo, J., Rosenfeld, J. A., Marcogliese, P. C., & Wrangler, M. F. (2020). Missense variants in CTNNB1 can be associated with vitreoretinopathy—Seven new cases of CTNNB1—Associated neurodevelopmental disorder including a previously unreported retinal phenotype. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 9(1), e1542. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1542>
- Sellers, D., Mandy, A., Pennington, L., Hankins, M., & Morris, C. (2013). Development and reliability of a system to classify eating and drinking ability of people with cerebral palsy. *Developmental Medicine Child Neurology*, 15(3), 245–251. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12352>
- Shang, S., Hua, F., & Hu, Z. W. (2017). The regulation of β -catenin activity and function in cancer: Therapeutic opportunities. *Oncotarget*, 8(20), 33972–33989. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.15687>
- Sinibaldi, L., Garone, G., Mandarino, A., Iarossi, G., Chioma, L., Dentici, M., Merla, G., Agolini, E., Micalizzi, A., Mancini, C., Niceta, M., Macchiaiolo, M., Diodato, D., Onesimo, R., Blandino, R., Delogu, A. B., De Rosa, G., Trevisan, V., Iademarco, M., & Calcagni, G. (2023). Congenital heart defects in CTNNB1 syndrome: Raising clinical awareness. *Clinical Genetics*, 104(5), 528–541. <https://doi.org/10.1111/cge.14404>
- Skjeldal, O. H., Capjon, H., Dahl, A., & Diseth, T. H. (2008). Therapy in a subtropical climate for children with cerebral palsy. Evidence of physical and psychosocial effect? *Acta Paediatrica*, 98(4), 670–674. <https://doi.org/10.1111/j.1651-2227.2008.01114.x>
- Spagnoli, C., Salerno, G. G., Rizzi, S., Frattini, D., Koskenvuo, J., & Fusco, C. (2022). Novel CTNNB1 variant leading to neurodevelopmental disorder with spastic diplegia and visual defects plus peripheral neuropathy: A case report. *American Journal of Medical Genetics*, 188(10), 3118–3120. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62902>
- Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V., & Balla, D. A. (2016). *Vineland 3. Spanish parent/caregiver form comprehensive version*. Pearson.
- Stenson, P. D., Mort, M., Ball, E. V., Chapman, M., Evans, K., Azevedo, L., Hayden, M., Heywood, S., Millar, D. S., Phillips, A. D., & Cooper, D. N. (2020). The human gene mutation database (HGMD®): Optimizing its use in a clinical diagnostic or research setting. *Human Genetics*, 139(10), 1197–1207. <https://doi.org/10.1007/s00439-020-02199-3>
- Sudnawa, K. K., Garber, A., Cohen, R., Calamia, S., Kanner, C. H., Montes, J., Bain, J. M., Fee, R. J., & Chung, W. K. (2024). Clinical phenotypic spectrum of CTNNB1 neurodevelopmental disorder. *Clinical Genetics*. <https://doi.org/10.1111/cge.14487>
- Takezawa, Y., Kikuchi, A., Haginoya, K., Niihori, T., Numata-Uematsu, Y., Inui, T., Yamamura-Suzuki, S., Miyabayashi, T., Anzai, M., Suzuki-Muromoto, S., Okubo, Y., Endo, W., Togashi, N., Kobayashi, Y., Onuma, A., Funayama, R., Shiota, M., Nakayama, K., Aoki, Y., & Kure, S. (2018). Genomic analysis identifies masqueraders of full-term cerebral palsy. *Annals of Clinical Translational Neurology*, 5(5), 538–551. <https://doi.org/10.1002/acn3.551>
- Thurm, A., Tierney, E., Farmer, C., Albert, P., Joseph, L., Swedo, S., Bianconi, S., Bukelis, I., Wheeler, C., Sarphare, G., Lanham, D., Wassif, C. A., & Porter, F. D. (2016). Development, behavior, and biomarker characterization of Smith-Lemli-Opitz syndrome: An update. *Journal of Neurodevelopmental Disorders*, 8(12), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s11689-016-9145-x>
- Trelles, M. P., Levy, T., Lerman, B., Siper, P., Lozano, R., Halpern, D., Walker, H., Zweifach, J., Frank, Y., Foss-Feig, J., Kolevzon, A., & Buxbaum, J. (2021). Individuals with FOXP1 syndrome present with a complex neurobehavioral profile with high rates of ADHD, anxiety, repetitive behaviors, and sensory symptoms. *Molecular Autism*, 12(1), 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13229-021-00469-z>
- Tschirren, L., Bauer, S., Hanser, C., Marsico, P., Sellers, D., & van Hedel, H. J. A. (2018). The eating and drinking ability classification system: Concurrent validity and reliability in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 60(6), 611–617. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13751>
- Tucci, V., Kleefstra, T., Hardy, A., Heise, I., Maggi, S., Willemsen, M. H., Hilton, H., Esapa, C., Simon, M., Buenavista, M. T., McGuffin, L. J., Vizzor, L., Dodero, L., Tsaftaris, S., Romero, R., Nillesen, W. N., Vissers, L. E. L. M., Kempers, M. J., Silfhout, B.-V.A.T., & Nolan, P. M. (2014). Dominant β -catenin mutations cause intellectual disability with recognizable syndromic features. *The Journal*

- of *Clinical Investigation*, 124(4), 1468–1482. <https://doi.org/10.1172/JCI70372>
- Verhoeven, W. M. A., Egger, J. I. M., Jongbloed, R. E., van Putten, M. M., de Bruin-van Zandwijk, M., Zwemer, A. S., Pfundt, R., & Willemsen, M. H. (2020). A de novo CTNNB1 novel splice variant in an adult female with severe intellectual disability. *International Medical Case Reports Journals*, 13, 487–492. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S270487>
- Wang, M. V., Lekhal, R., Aaro, L. E., Holte, A., & Schjolberg, S. (2014). The developmental relationship between language and motor performance from 3 to 5 years of age: A prospective longitudinal population study. *BMC Psychology*, 2(34), 1–10. <https://doi.org/10.1186/s40359-014-0034-3>
- Weber, P., Bolli, P., Heimgartner, N., Merlo, P., Zehnder, T., & Käterer, C. (2016). Behavioral and emotional problems in children and adults with cerebral palsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 20(2), 270–274. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2015.12.003>
- Werling, D. M., & Geschwind, D. H. (2013). Sex differences in autism spectrum disorders. *Current Opinion in Neurology*, 26(2), 146–153. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e32835ee548>
- Winczewska-Wiktor, A., Badura-Stronka, M., Monies-Nowicka, A., Nowicki, M. M., Steinborn, B., Latos-Bieleńska, A., & Monies, D. (2016). A de novo CTNNB1 nonsense mutation associated with syndromic atypical hyperekplexia, microcephaly and intellectual disability: A case report. *BMC Neurology*. <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0554-y>
- Xing, Y., Takemaru, K., Liu, J., Berndt, J. D., Zheng, J. J., Moon, R. T., & Xu, W. (2008). Crystal structure of a full-length beta-catenin. *Structure*, 16(3), 478–487. <https://doi.org/10.1016/j.str.2007.12.021>
- Xu, W., & Kimelman, D. (2007). Mechanistic insights from structural studies of beta-catenin and its binding partners. *Journal of Cell Sciences*, 120(19), 3337–3344. <https://doi.org/10.1242/jcs.013771>
- Yan, D., Sun, Y., Xu, N., Yu, Y., & Zhan, Y. (2022). Genetic and clinical characteristics of 24 mainland Chinese patients with CTNNB1 loss-of-function variants. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 10(11), e2067. <https://doi.org/10.1002/mgg3.2067>
- Zhuang, W., Ye, T., Wang, W., Song, W., & Tan, T. (2023). CTNNB1 in neurodevelopmental disorders. *Frontiers in Psychiatry*. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1143328>

Publisher's Note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Neurodevelopmental features associated with the CTNBN1 cases

[illegible]

Gross and fine motor development (mo achieved)													
Respond when talked	6 mo	6 mo	3 mo	4 mo	3 mo	6 mo	3 mo	3 mo	3 mo	3 mo	3 mo	3 mo	3 mo
Hold head	5 mo	7 mo	5 mo	9 mo	4 mo	6 mo	4 mo	12 mo	9 mo	6 mo	5 mo	9 mo	3 mo
Turn upside down	11 mo	12 mo	12 mo	8 mo	18 mo	12 mo	20 mo	10 mo	24 mo	11 mo	11 mo	10 mo	9 mo
Sit with support	11 mo	6 mo	10 mo	12 mo	18 mo	24 mo	12 mo	12 mo	42 mo	12 mo	33 mo	10 mo	5 mo
Stand up with support	42 mo	15 mo	12 mo	12 mo	36 mo	40 mo	24 mo	24 mo	NA	13 mo	NA	16 mo	12 mo
Babble	48 mo	24 mo	9 mo	15 mo	36 mo	12 mo	12 mo	3 mo	72 mo	18 mo	6 mo	23 mo	24 mo
Can sit	36 mo	15 mo	24 mo	18 mo	36 mo	56 mo	30 mo	36 mo	NA	39 mo	24 mo	15 mo	11 mo
Creep	NA	8 mo	13 mo	12 mo	24 mo	36 mo	12 mo	13 mo	NA	118 mo	12 mo	11 mo	NA
Crawl	NA	14 mo	20 mo	18 mo	36 mo	48 mo	20 mo	25 mo	NA	20 mo	24 mo	15 mo	10 mo
Turn pages / hold a glass with both hands	36 mo	18 mo	24 mo	48 mo	36 mo	60 mo	96 mo	10 mo	48 mo	48 mo	18 mo	31 mo	NA
First steps with support	36 mo	18 mo	36 mo	18 mo	48 mo	60 mo	24 mo	24 mo	NA	48 mo	42 mo	27 mo	18 mo
First steps without support	42 mo	54 mo	36 mo	30 mo	60 mo	NA	30 mo	33 mo	NA	60 mo	NA	27 mo	24 mo
Walk more than 10 steps	42 mo	NA	42 mo	34 mo	60 mo	NA	36 mo	35 mo	NA	60 mo	NA	29 mo	30 mo
Doodles	36 mo	72 mo	36 mo	38 mo	48 mo	60 mo	72 mo	16 mo	96 mo	60 mo	18 mo	23 mo	18 mo
Fit pieces	48 mo	36 mo	36 mo	36 mo	60 mo	60 mo	NA	25 mo	36 mo	60 mo	18 mo	15 mo	36 mo
Sensorial													
Sight problems	None	None	Strabismus and farsightedness	Strabismus, stigmatism, farsightedness	Strabismus, stigmatism, farsightedness	Strabismus and farsightedness	Strabismus (had an intervention)	Strabismus	Strabismus	Strabismus	None	Strabismus	Strabismus
Use of glasses	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes
Light sensitivity	No	No	No	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No	Yes
Loud noises sensitivity	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes
Strong odours	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes
Pain sensitivity	Scarce	Scarce	Normal	Scarce	Scarce	Scarce	Scarce	Scarce	Excessive	Scarce	Scarce	Scarce	Normal
Sleep problems													
Persistent sleep problems (currently or in the past)	Yes (until 7-8 years old)	Yes (currently)	None	Yes (currently)	Yes (until 3 yo)	Yes (until 2 yo)	Yes (until 7 yo)	None	Yes (currently)	Yes (until 4 yo)	Yes (until 3 yo)	Yes (currently)	None
Medication	Yes	Yes	-	Yes	-	-	Yes	-	-	Yes	-	Yes	-
Improvements	Able to sleep	More regular sleep	-	Major improvements	-	-	Able to sleep	-	-	Falls asleep faster	-	Falls asleep faster	-

Feeding problems	None	Throws up easily	None	Dislikes certain textures	Chokes with water	None	None	None	Food has to be cut in tiny pieces	None	Dysphagia and peaky eater	None	Chokes with water
Bowel control (age achieved)	Yes (10 yo)	No	Yes (5 yo)	No	No	No	Yes (7 yo)	Yes (3 yo)	No	Yes (12 yo)	No	No	No
Bladder control (age achieved)	Yes (9 yo)	No	Yes (4 yo)	No	No	No	No	Yes (3 yo)	No	Yes (12 yo)	No	No	No
Expressive language													
Main form of communication	Verbal	Both	Verbal	Verbal	Signs or pictograms	Verbal	Signs or pictograms	Both	Verbal	Signs or pictograms	Both	Both	Signs or pictograms
First words (age)	48 mo	6 yo (<i>agua</i> (water))	24 mo (<i>tata</i> (sister))	30 mo (mamá, papa (mum and dad))	48 mo (<i>ama</i> (mum))	24 mo (<i>bolquer</i> (nappy))	96 mo (<i>papá, tata</i> (dad and sister))	36 mo (<i>papá</i> (dad))	72 mo (<i>papá</i> (dad))	60 mo (<i>mamá</i> (mum))	26 mo (<i>papá, mamá</i> (dad and mum))	36 mo (<i>agua</i> (water))	36 mo (papa (dad))
Two-word sentences (age)	48 mo	NA	60 mo	36 mo	NA	36 mo	NA	36 mo	78 mo	NA	30 mo	NA	NA
Three-word sentences (age)	48 mo	NA	72 mo	48 mo	NA	48 mo	NA	36 mo	90 mo	NA	42 mo	NA	NA
Articulation impairments	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
Motor difficulties													
Performing tasks with the hands	No	Yes (both)	Yes (right)	Yes (both)	Yes (left)	Yes (left)	Yes (both)	Yes (right)	Yes (both)	Yes (both)	Yes (left)	Yes (both)	Yes (left)
Spasticity (currently or in the past) + affected area	No	Yes (mainly in the legs)	Yes (legs)	Yes (legs)	Yes (legs)	Yes (legs, mainly abductors and calf)	Yes (mainly in the legs)	Yes (mainly in the legs)	Yes (legs, severely impaired)	Yes (legs)	Yes (mainly in the legs)	Yes (legs, significant improvement)	Yes (legs)
Hypotonia (currently or in the past) + affected area	Yes (core and legs)	Yes (core)	No	Yes (legs and back)	No (before axial hypotonia)	Yes (core)	Yes (face)	Yes (core)	Yes (core and mouth)	Yes (back, core, arms and mouth)	Yes (legs and back)	Yes (in the past, mouth and core)	Yes (tongue, gluteus, abductors, etc)
Use of DAFOS or support to walk	No	Yes (currently)	Yes (currently)	Yes (currently)	Yes (currently)	Yes (currently)	Yes (currently)	No (only insoles)	Wheelchair (currently)	Yes (currently)	Yes (currently)	No (in the past, currently insoles)	Yes (currently)
Schooling													
Type of school	Special needs	Ordinary school	Ordinary school	Special needs	Ordinary school	Ordinary school	Ordinary school	Ordinary schools	Special needs and 1 day at ordinary school	Special needs	Special needs	Special needs	Ordinary school
	P14	P15	P16	P17	P18	P19	P20	P21	P22	P23	P24	P25	TOTAL
Age	8 yo 5 mo	17 yo 2 mo	5 yo 11 mo	5 yo 5 mo	2 yo 7 mo	3 yo 7 mo	2 yo 3 mo	15 yo 7 mo	6 yo 11 mo	8 yo 9 mo	4 yo 8 mo	6 yo 8 mo	7.1 ± 4.1
Gender	F	F	M	F	F	F	F	F	M	M	M	F	10 M / 15 F
Age of diagnosis	3 yo 6 mo	12 yo	2 yo 9 mo	2 yo 8 mo	1 yo	18 mo	1 yo 5 mo	11 yo	6 yo 9 mo	5 yo	2 yo	6 yo 4 mo	4.2 ± 3.4
Microcephaly	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	Yes	24 Y / 8 N
Facial dysmorphism	Yes	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	No	16 Y / 8 N
Pregnancy													

Age of the mother	35	34	31	35	37	29	37	32	31	31	31	37	34.2 ± 3.1
Age of the father	46	34	35	38	34	32	40	37	37	24	31	39	35.72 ± 4.44
First pregnancy	Yes	No	Yes	No	No	Yes	No	Yes	Yes	Yes	No	No	12 Y / 13 N
Issues	None	Yes Emotional stress	None	High risk	None	None	Did not gain weight	None	Premature contraction	None	None	Did not gain weight	20 Y / 13 N
Birth													
Weight	1,490 kg	2,460 kg	3,090 kg	2,500 kg	3,240 kg	2,640 kg	2,750 kg	2,800 kg	2,800 kg	2,850 kg	2,950 kg	2,150 kg	2.770 ± 0.49
Gestation period	35 weeks	38 weeks	40 weeks	38 weeks	41 weeks	40 weeks	40 weeks	40 weeks	40 weeks	40 weeks	40 weeks	39 weeks	39.1 ± 1.5
Type of labour	Vaginal birth	Vaginal birth	Vaginal birth	C section	C section	Vaginal birth	Vaginal birth	Vaginal birth	Vaginal birth	Vaginal birth	Vaginal birth	Vaginal birth	
Incubator	Yes (1 month)	Yes (28 days)	Yes (7 days)	No	No	No	No	No	No	No	No	No	4 Y / 21 N
Newborn period													
Activity													
Weak cry	No	No	No	Yes	Yes	No	No	No	No	No	No	Yes	7 Y / 18 N
More sleep hours	No	No	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes	No	No	Yes	6 Y / 19 N
Less active	No	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes	13 Y / 12 N
Crankier	No	Yes	No	No	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes	No	10 Y / 15 N
Upset when hold	Yes	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No	3 Y / 22 N
Feeding problems													
Stomach cramps	No	Yes	Yes	No	Yes	Yes	No	No	Yes	No	Yes	No	16 Y / 9 N
Suction difficulties	No	Yes	No	Yes	Yes	No	No	Yes	No	No	Yes	Yes	14 Y / 11 N
Excessive vomiting	No	Yes	No	No	Yes	No	No	No	No	No	No	No	6 Y / 19 N
Weight loss	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	10 Y / 15 N
Illnesses													
Significant illness	None	Virus	Cardiopathy	None	None	Milk protein allergic	None	None	None	Tear duct obstruction	Bronchiolitis	None	9 Y / 16 N
Development													
Inferior weight or height	Yes (always)	No	Yes (always)	No	Yes (always)	Yes (always)	Yes (always)	No	No	No	No	Yes (always)	15 Y / 10 N
Gross and fine motor development (mo achieved)													
Respond when talked	3 mo	6 mo	3 mo	7 mo	2 mo	2 mo	2 mo	6 mo	2 mo	30 mo	3 mo	3 mo	4.7 ± 5.5
Hold head	9 mo	9 mo	6 mo	12 mo	3 mo	1 mo	9 mo	3 mo	1 mo	9 mo	6 mo	4 mo	6.2 ± 3.1
Turn upside down	12 mo	12 mo	10 mo	15 mo	3 mo	9 mo	11 mo	20 mo	5 mo	9 mo	7 mo	12 mo	12.2 ± 5.3
Sit with support	10 mo	12 mo	10 mo	18 mo	7 mo	9 mo	12 mo	18 mo	6 mo	20 mo	7 mo	12 mo	13.9 ± 8.3
Stand up with support	24 mo	24 mo	17 mo	24 mo	8 mo	39 mo	12 mo	11 mo	12 mo	12 mo	11 mo	24 mo	19.4 ± 11.2
Babble	18 mo	24 mo	12 mo	24 mo	7 mo	12 mo	12 mo	10 mo	24 mo	9 mo	18 mo	12 mo	19.6 ± 14.8

Sensorial	Can sit	18 mo	24 mo	13 mo	30 mo	12 mo	39 mo	19 mo	20 mo	11 mo	30 mo	11 mo	48 mo	25.5 ± 12.3
	Creep	6 mo	9 mo	10 mo	NA	6 mo	22 mo	10 mo	24 mo	10 mo	18 mo	9 mo	NA	19.2 ± 24.4
	Crawl	NA	18 mo	36 mo	39 mo	12 mo	24 mo	11 mo	26 mo	13 mo	36 mo	12 mo	18 mo	22.5 ± 10.5
	Turn pages / hold a glass with both hands	60 mo	48 mo	12 mo	41 mo	24 mo	24 mo	18 mo	15 mo	36 mo	NA	12 mo	12 mo	33.7 ± 20.8
	First steps with support	30 mo	32 mo	24 mo	29 mo	14 mo	42 mo	17 mo	12 mo	14 mo	42 mo	15 mo	30 mo	29.1 ± 12.9
	First steps without support	30 mo	42 mo	34 mo	36 mo	16 mo	NA	18 mo	30 mo	16 mo	48 mo	18 mo	48 mo	34.9 ± 13.5
	Walk more than 10 steps	36 mo	48 mo	34 mo	36 mo	19 mo	NA	24 mo	30 mo	20 mo	NA	24 mo	48 mo	36.2 ± 11.7
	Doodles	48 mo	NA	24 mo	41 mo	24 mo	30 mo	24 mo	20 mo	36 mo	NA	24 mo	36 mo	39.1 ± 20.8
Fit pieces	42 mo	24 mo	30 mo	36 mo	NA	24 mo	18 mo	30 mo	60 mo	36 mo	18 mo	NA	35.6 ± 14.4	
Sight problems	Strabismus	Strabismus and farsightedness	Farsightedness	Strabismus and farsightedness	Strabismus	Strabismus, farsightedness and astigmatism	None	Strabismus	Myopia	Myopia	Stigmatism, farsightedness	Stigmatism, farsightedness		
Use of glasses	Yes	Yes	Yes	Yes	No	Yes	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	17 Y / 8 N	
Light sensitivity	No	No	No	Yes	No	Yes	No	Yes	Yes	No	No	No	7 Y / 18 N	
Loud noises sensitivity	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	Yes	No	No	Yes	20 Y / 5 N	
Strong odours	No	Yes	Yes	No	Yes	No	No	No	Yes	No	Yes	Yes	14 Y / 11 N	
Pain sensitivity	Scarce	Scarce	Scarce	Scarce	Excessive	Scarce	Normal	Scarce	Scarce	Scarce	Scarce	Scarce		
Sleep problems														
Persistent sleep problems (currently or in the past)	Yes (until 6 yo)	None	None	Yes (currently)	Yes (currently)	None	None	Yes (until 10 yo)	Yes (currently)	Yes (until 6 yo)	None	Yes (currently)	17 Y / 8 N	
Medication	Yes	-	-	Yes	Yes	-	-	Yes	-	Yes	-	-		
Improvements	Able to fall asleep quicker	-	-	Able to sleep	Able to fall asleep quicker	-	-	Able to sleep	-	None	-	-		
Feeding problems	None	None	Poor appetite	Everything mashed	Difficulties when swallowing big pieces of food	None	Poor appetite	None	None	None	None	None	10 Y / 15 N	
Bowel control (age achieved)	Yes (only during the day, 7 yo)	Yes (5 yo)	No	No	No	No	No	Yes (7 yo)	No	No	Yes (3 yo 6 mo)	Yes (only during the day, 4 yo)	10 Y / 15 N	
Bladder control (age achieved)	No	Yes (5 yo)	No	No	No	No	No	Yes (7 yo)	No	No	Yes (3 yo 6 mo)	Yes (4 yo)	8 Y / 17 N	
Expressive language														

Main form of communication	Both	Signs or pictograms	Signs or pictograms	Signs or pictograms	Verbal	Signs or pictograms	Both	Both	Both	Signs or pictograms	Verbal	Verbal	
First words (age)	26 mo (<i>papá</i> , <i>mamá y tata</i> (dad, mum and sister))	168 mo (<i>Aida</i> (sister's name))	30 mo (<i>papá</i> (dad))	36 mo (<i>papá</i> , <i>agua</i> (dad and water))	8 mo (<i>papá</i> (dad))	42 mo (<i>Eva</i> (her name))	12 mo (<i>papá</i> (dad))	36 mo (<i>mamá y papá</i> (mum and dad))	15 mo (<i>mamá y agua</i> (mum and water))	36 mo (<i>agua</i> (water))	14 mo (<i>mamá y papá</i> (mum and dad))	24 mo (<i>bany</i> (bath))	42.1 ± 33.3
Two-word sentences (age)	84 mo	NA	NA	48 mo	10 mo	NA	20 mo	108 mo	78 mo	NA	24 mo	48 mo	49.5 ± 26.3
Three-word sentences (age)	84 mo	NA	NA	NA	12 mo	NA	NA	120 mo	NA	NA	42 mo	48 mo	57.5 ± 29
Articulation impairments	Yes	Yes	Yes	Yes	NA	Yes	NA	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	23 Y
Motor difficulties													
Performing tasks with the hands	Yes (right)	Yes (left)	No	Yes (left)	Yes (both)	Yes (both)	Yes (left)	No	Yes (both)	Yes (left)	Yes (left)	Yes (both)	22 Y / 3 N
Spasticity (currently or in the past) + affected area	Yes (legs)	Yes (legs and feet)	Yes (mainly in the legs)	Yes (legs and face)	No	No	Yes (legs)	Yes (legs)	Yes (legs, although improving)	Yes (legs)	Yes (legs)	Yes (legs)	22 Y / 3 N
Hypotonia (currently or in the past) + affected area	Yes (mouth)	Yes (in the past; core and head)	Yes (legs and back)	No	Yes (core and mouth)	Yes (core and legs)	Yes (back)	Yes (mouth, arms and legs)	Yes (not currently, core)	Yes (core)	Yes (core)	Yes (in the past)	23 Y / 2 N
Use of DAFOS or support to walk	Yes (currently)	No	Yes (currently)	Yes (currently at night)	No	Yes (currently)	Yes	No	No	Yes (currently)	No	Yes (currently)	17 Y / 8 N
Schooling													
Type of school	Special needs	Special needs	Ordinary school	Ordinary school	NA	Special needs	NA	Special needs	Ordinary school	Special needs	Ordinary school	Ordinary school	

E: exon; F: female; I: intron; M: male; mo: months; N: no; NA: not applicable; P: patient; Y: yes; yo: years old.

Additional table 2

Sleep disturbances scale for children

	Disorders of initiating and maintaining sleep	Sleep breathing disorders	Disorders of arousal	Sleep-wake transition disorders	Disorders of excessive somnolence	Sleep hyperhidrosis	Total score
1	10	13	5	22	17	10	77
2	10	3	3	12	5	2	35
3	12	3	4	8	5	2	34
4	14	3	5	18	11	2	53
5	7	3	3	6	5	2	26
6	16	3	3	16	8	2	48
7	14	3	3	9	5	2	36
8	7	3	3	6	5	2	26
9	16	3	4	14	9	2	48
10	11	3	3	13	6	2	38
11	22	6	5	13	8	2	56
12	23	3	3	14	12	2	57
13	11	7	3	11	11	2	45
14	8	4	3	10	7	2	34
15	7	3	3	6	5	2	26
16	13	3	3	8	5	2	34
17	25	5	3	14	5	10	62
18	25	7	10	24	11	9	86
19	15	3	5	11	8	2	44
20	14	3	3	13	5	2	40
21	8	3	3	13	13	2	42
22	19	7	3	17	5	10	61
23	11	3	3	16	6	10	49
24	19	3	7	16	5	2	52
25	19	3	3	15	7	2	49
M ± SD	14.2 ± 5.6	4.1 ± 2.3	3.8 ± 1.7	13 ± 4.6	7.6 ± 3.3	3.6 ± 3.2	46.3 ± 14.9

Note. A score of 39 or higher indicates a global sleep disorder.

M: mean; SD: standard deviation.

Additional table 3

EDACS results

1	1
2	1
3	1
4	2
5	2
6	1
7	1
8	1
9	2
10	1
11	4
12	1
13	1
14	1
15	1
16	1
17	3
18	3
19	1
20	1
21	1
22	1
23	1
24	1
25	1
M ± SD	1.4 ± 0.8

M: mean; SD: standard deviation.

Additional table 4

Communication scales

	VSS	CFCS
1	2	1
2	3	4
3	2	2
4	1	2
5	4	3
6	2	2
7	4	4
8	2	1
9	3	2
10	4	2
11	2	2
12	3	3
13	3	2
14	3	4
15	4	5
16	4	2
17	3	4
18	1	1
19	4	4
20	2	2
21	2	2
22	3	4
23	4	5
24	2	1
25	2	2
M ± SD	2.8 ± 1	2.6 ± 1.3

M: mean; SD: standard deviation.

Additional table 5

Gross Motor Function Measure results

	GMFM88 %						MACS / mini- MACS
	Lying & Rolling	Sitting	Crawling & Kneeling	Standing	Walking, Running & Jumping	Total	
1	100	100	95.3	87.2	80.6	92.6	1
2	100	98.3	85.7	61.5	45.8	70	2
3	100	98.4	92.9	71.8	57	84	2
4	80.4	95	57	59	65.3	71.3	3
5	100	81.7	88.1	35.9	30.5	67.2	2
6	83.4	78.4	71.5	28.2	19.5	56.2	2
7	100	98.3	80.9	51.3	63.9	78.9	2
8	100	100	90.5	84.7	70.9	89.2	2
9	94.1	48.3	11.9	0	0	30.9	3
10	92.2	75	76.2	35.9	54.6	66.8	2
11	94.1	58.3	50	2.5	0	40.9	3
12	-	-	-	-	-	-	2
13	100	90	83.3	69.2	51.4	78.8	3
14	86.3	91.7	73.8	64.1	59.8	75.1	3
15	-	-	-	-	-	-	2
16	100	100	97.61	53.84	54.16	81.12	1
17	92	83	71	64	62	74	3
18	100	100	90.5	82.1	73.7	89.3	3
19	78.4	76.7	61.9	30.7	6.9	50.9	2
20	98	75	42.8	48.7	29	58.7	2
21	100	100	95	77	76	89.6	1
22	74.5	66.6	64.28	66.67	79.17	70.24	2
23	100	93.3	71.4	51.3	38.9	71	3
24	94.1	98.3	71.4	64.1	62.5	78.1	2
25	-	-	-	-	-	-	2
M ± SD	93.98 ± 8.16	86.65 ± 15.02	73.77 ± 20.46	54.07 ± 23.83	49.17 ± 24.98	71.13 ± 15.84	2.2 ± 0.6

M: mean; SD: standard deviation.

Additional table 6
Vineland-3 v-Scale scores

	Communication				Daily living skills				Socialization				Motor skills		Maldaptative behaviour			Total
	Receptive	Expressive	Written	COM	Personal	Domestic	Community	DLS	Interpersonal relationship	Play and leisure	Coping skills	SOC	Gross motor	Fine motor	Inter	Ext	SC ^a	
1	13	13	15	91	14	8	8	73	10	6	2	50	-	-	22	23	15	71
2	7	2	4	42	3	6	2	42	9	6	4	52	4	6	19	17	6	51
3	14	13	10	82	8	9	9	65	12	11	11	81	8	9	19	20	7	75
4	12	13	6	74	5	7	7	54	8	5	6	52	5	6	21	21	11	63
5	10	3	8	57	6	7	10	60	9	7	8	62	5	9	20	20	13	62
6	13	13	10	81	5	8	11	62	13	11	11	82	2	8	19	18	12	74
7	5	1	1	30	2	3	1	30	6	6	4	46	-	-	20	19	11	40
8	11	10	7	70	9	7	8	62	10	10	8	70	10	10	18	20	5	68
9	13	13	3	71	2	5	5	44	8	8	6	58	-	-	18	17	3	61
10	1	1	1	20	1	4	1	23	1	1	3	25	-	-	19	18	8	23
11	10	10	10	73	5	8	8	57	11	8	7	66	1	8	20	21	15	66
12	9	6	10	65	8	12	9	71	10	8	9	68	10	9	20	20	10	68
13	11	8	12	74	6	9	7	59	9	6	9	62	6	11	18	19	10	66
14	8	6	4	51	4	6	6	50	10	10	7	68	8	9	19	18	9	60
15	5	1	1	25	11	11	2	63	4	1	8	42	-	-	19	19	8	49
16	10	1	7	51	4	7	9	56	9	2	7	50	7	8	18	20	6	57
17	4	8	10	59	4	5	8	51	8	5	7	54	4	7	20	21	11	59
18	14	16	-	100	10	-	-	75	15	15	14	99	14	9	20	20	10	88
19	11	2	11	63	5	8	8	57	9	8	8	64	3	8	18	15	6	63
20	14	12	-	91	12	-	-	85	14	16	11	94	7	12	14	14	1	87
21	13	10	1	63	6	1	4	38	7	1	6	44	-	-	20	20	16	54
22	6	4	7	49	5	7	6	53	9	4	6	52	8	6	21	18	13	56
23	2	1	4	30	2	5	4	42	6	4	5	44	2	3	20	19	7	44
24	13	14	15	93	5	10	10	63	10	8	11	72	7	8	20	22	8	75
25	12	11	12	80	7	8	9	62	10	13	12	82	7	13	18	20	12	74
M ± SD	9.6 ± 3.9	7.7 ± 5.1	7.4 ± 4.4	63.4 ± 22.09	6 ± 3	7 ± 2.5	6.6 ± 3	55.8 ± 14.04	9.1 ± 3	7.2 ± 4.1	7.6 ± 2.9	61.56 ± 17.26	6.2 ± 3.2	8.4 ± 2.3	19.16 ± 2.01	19.2 ± 1.53	9.3 ± 3.8	62.2 ± 14.28

Note. V-Scale scores range from 1 to 24, being 15 the average score for that specific age group.

^aSum of the section C which refers to critical items covering more severe maladaptive behaviours.

COM: communication v-scale; DLS: daily living skills v-scale; Ext: externalising problems; Inter: internalizing problems; M: mean; MOT: motor skills v-scale; SC: Section C; SD: standard deviation; SOC: socialization v-scale.

Additional table 7

Autism scales

	SCQ				CARS
	Total	SR	C	RI	
1	21	8	5	6	39.5
2	21	10	8	3	28.5
3	8	2	2	2	29.5
4	17	5	5	5	34
5	13	4	4	4	27
6	15	2	4	6	34
7	18	9	5	4	35
8	6	1	1	3	25.5
9	10	1	2	5	24.0
10	18	10	6	2	38
11	12	4	2	5	25.5
12	18	8	4	4	34.5
13	17	7	5	5	31.5
14	19	5	4	7	26.5
15	22	9	8	4	36
16	14	5	3	4	27.5
17	22	9	8	3	39.5
18	16	2	5	6	22
19	15	6	5	4	31
20	3	2	1	0	18
21	12	4	3	4	29.5
22	24	10	6	7	43
23	20	5	8	5	32
24	16	8	3	4	36.5
25	13	2	5	4	34
M ± SD	15.6 ± 5.2	5.52 ± 3.08	4.48 ± 2.1	4.24 ± 1.59	31.3 ± 6

Note. CARS: scores below 30 indicate non-autistic symptoms, scores between 30 and 36.5 indicate mild to moderate autism, and scores from 37 to 60 indicate severe autism. SCQ: a total score higher than 15 indicates possible compatibility with ASD symptomatology. C: communication; RI: range of interest; SR: social relating.

Artículo III

ORIGINAL ARTICLE OPEN ACCESS

Cognitive and Adaptive Functioning of CTNNB1 Syndrome Patients: A Comparison With Autism Spectrum Disorder and Cerebral Palsy

Mercè Pallarès-Sastre¹  | Imanol Amayra¹  | Rafael Pulido^{2,3,4}  | Caroline E. Nunes-Xavier^{2,3,5}  |
Sonia Bañuelos^{6,7}  | Fabio Cavaliere^{6,8}  | Maitane García¹ 

¹Neuro-E-Motion Research Team, Department of Psychology, Faculty of Health Sciences, University of Deusto, Bilbao, Spain | ²Biobizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Spain | ³Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras, CIBERER, Madrid, Spain | ⁴Ikerbasque, The Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain | ⁵Institute for Cancer Research, Oslo University Hospital, Oslo, Norway | ⁶Biofisika Institute (UPV/EHU, CSIC), University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain | ⁷Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain | ⁸Achucarro Basque Center for Neuroscience, The Basque Biomodels Platform for Human Research (BBioH), Leioa, Spain

Correspondence: Mercè Pallarès-Sastre (m.pallares@deusto.es)

Received: 23 December 2024 | **Revised:** 4 March 2025 | **Accepted:** 13 March 2025

Funding: This study was funded by the Ministry of Sciences, Innovation and Universities of Spain under Grant “Formación Profesorado Universitario” (FPU22/00391 to Mercè Pallarès); “Fundación Inocente Inocente” under Grant FII2024-69; and “Federación Española de Enfermedades Raras” (FEDER) at the VIII call for research grants of the FEDER Foundation.

Keywords: adaptive functioning | autism spectrum disorder | cerebral palsy | CTNNB1 syndrome | neuropsychological profile

ABSTRACT

Background: The CTNNB1 syndrome is a neurodevelopmental disorder considered an ultra-rare disease, first discovered in 2012. Given its comorbidity of symptoms with more prevalent diseases, such as ASD or CP, many CTNNB1 syndrome patients had previously received those diagnosis. Therefore, the aim of this study is to establish differences on the cognitive and adaptive functioning of the CTNNB1 syndrome compared with ASD and CP.

Methods: A total of 55 paediatric patients—25 CTNNB1 syndrome, 17 ASD and 13 PC—were assessed with an extensive protocol for neuropsychological domains through in-person assessments and online meetings for the parent-reported questionnaire.

Results: No cognitive differences were found among verbal tasks between groups, even though CTNNB1 syndrome patients obtained significantly lower scores in visuospatial and logical tasks. Regarding adaptive functioning, ASD patients outperformed the CTNNB1 syndrome group in most domains, whereas CP patients did not differ as much, obtaining only lower scores in gross motor ability. Externalizing problems were more prevalent in the CTNNB1 syndrome group compared with the control groups. Also, correlations indicated improvement of cognitive and adaptive functioning over the years for the CTNNB1 syndrome patients.

Conclusions: This is the first study to compare the cognitive and adaptive functioning of CTNNB1 syndrome patients with control diseases and detect significant difference. Although intellectual disability is one of the main manifestations of the CTNNB1 syndrome, patients performed better on verbal cognitive tasks than in visuospatial and logical thinking exercises, while adaptive functioning performances did not differ from control groups.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivs](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/) License, which permits use and distribution in any medium, provided the original work is properly cited, the use is non-commercial and no modifications or adaptations are made.

© 2025 The Author(s). *Journal of Intellectual Disability Research* published by John Wiley & Sons Ltd and MENCAP.

1 | Introduction

The CTNNB1 syndrome was first discovered in 2012 by de Ligt et al. (2012) and later described to be a neurodevelopmental disorder caused by de novo heterozygous variants in the CTNNB1 gene (Kuechler et al. 2015). The most frequent clinical manifestations are intellectual disability (ID), speech disorders, craniofacial anomalies and microcephaly, ophthalmic disorders, motor difficulties, behaviour problems and autistic spectrum disorder (ASD) symptoms (Dubruc et al. 2014; Mirošević et al. 2022; Sudnawa et al. 2024; Tucci et al. 2014). However, the CTNNB1 syndrome phenotype is still not well defined as the main focus on the scarce literature has typically been genetic matters and description of symptoms, leaving behind the study of the cognitive and psychological profile (Pallarès-Sastre et al. 2025).

From a genetic perspective, the CTNNB1 gene is responsible for encoding the β -catenin protein, from exon two to 15. This protein is a key factor for the development of the nervous system, mainly for two reasons; it is central to the Wnt/ β -catenin signalling pathway and it is involved in the morphogenesis of epithelial and nervous tissue, in particular as part of the adherens junctions between cells (Valenta et al. 2012). Cell–cell junctions have a decisive influence on the mechanical properties of tissues and are also essential for neuronal synapses and synaptic plasticity, the basis of memory and learning. Therefore, β -catenin would be essential for memory consolidation in the hippocampus (Fortress et al. 2013). Several studies have demonstrated the role of this protein in the emotional learning process and declarative memory (Maguschak and Ressler 2012). Additionally, it has been implicated in visuospatial memory, which is encoded but not consolidated or stored (Tabatadze et al. 2012), indicating a possible deficit in the hippocampus due to non-optimal levels of β -catenin (Tucci et al. 2014). However, these deficits have not yet been observed in CTNNB1 syndrome patients.

Some CTNNB1 syndrome patients had initially received a diagnosis of cerebral palsy (CP) or ASD (Dixon et al. 2016; Ji et al. 2023; Kayumi et al. 2022; Kharbanda et al. 2017; Kuechler et al. 2015; Lee et al. 2023; Lesnyak et al. 2024; Onesimo et al. 2023; Rossetti et al. 2020; Sudnawa et al. 2024; Yan et al. 2022; Zuluaga et al. 2022), as they share many clinical manifestations with CTNNB1 syndrome. Whole-exome sequencing (WES) has been used as a method of gene discovery in large series of patients with ASD and CP, among others, and it has identified many novel and ultra-rare diseases which are underrepresented in clinical genomic research (Kayumi et al. 2022; Lee et al. 2023; Retterer et al. 2016). Current studies indicate that one-quarter of CP is caused by a genetic variant (Chopra et al. 2022), and clinical genomic investigations are still being overlooked by attributing symptoms to prenatal or perinatal brain injury. More specifically, genetic testing is particularly recommended in those CP patients that show ASD symptoms and ID with no apparent causative factor related to CP (Basu et al. 2024; Mirošević et al. 2022). Moreover, these advanced technologies have allowed the discovery of de novo mutations in ASD cohorts (Krupp et al. 2017). More specifically, Dong et al. (2016) showed that loss-of-function of CTNNB1 gene in mice led to behaviours similar to autism such as impaired object recognition, social interaction and repetitive behaviours. These findings have led to the identification of the CTNNB1 gene as a risk gene for autism (Zhuang et al. 2023). In fact, some CTNNB1 syndrome patients obtain scores that indicate autistic-like behaviours

in screening scales for autism (Sudnawa et al. 2024; Verhoeven et al. 2020).

To date, only Sudnawa et al. (2024) have conducted extensive in-person neuropsychological assessments to study the cognitive profile of CTNNB1 syndrome patients. Other studies provide only overall total scores without detailing performance in specific cognitive domains (Dashti et al. 2022; Lee et al. 2023; Verhoeven et al. 2020; Wang et al. 2019), while some do not specify the instruments used for assessment (Bulot et al. 2022; Ho et al. 2022; Lee et al. 2022; Paparella et al. 2022; Pipo-Deveza et al. 2018; Tucci et al. 2014).

Considering the scarcity of literature in the research of the CTNNB1 syndrome, this article aims to compare the cognitive and adaptive functioning of CTNNB1 syndrome to similar diseases, such as ASD and CP patients. Specifically, verbal, non-verbal and visuospatial domains will be assessed, as well as communication ability, daily living skills, socialization, motor functioning and behavioural problems.

2 | Methods

2.1 | Participants and Procedure

The sample consisted of 55 paediatric patients divided into three groups: a CTNNB1 syndrome group ($n=25$; $M_{age}=10.59$; $SD_{age}=4.25$; age range=2.04–17 years), an ASD group ($n=17$, $M_{age}=8.71$; $SD_{age}=3.65$; age range=4.05–17.01 years) and a CP group ($n=13$; $M_{age}=7.26$; $SD_{age}=4.09$; age range=3.06–15.1 years).

The CTNNB1 syndrome group was recruited from the CTNNB1 Spanish Association (Asociación CTNNB1 España) between November 2023 and June 2024. All patients had undergone genetic testing that confirmed the diagnosis and were able to participate in in-person assessments, which were carried out by neuropsychologist who travelled across the country during family meetings. Cognitive assessments were not available for one participant. Genetic variants are included in Table 1. The inclusion criteria were as follows: (a) to have a genetic diagnosis of CTNNB1 syndrome, (b) to have signed the informed consents prior to participation and (c) to have Spanish as one of the primary languages.

Participants in the clinical control groups were recruited through APNABI Autismo Bizkaia for the ASD group and Aspace Bizkaia for the CP group. The study was presented to the associations and, after they agreed to participate, they recruited the sample matching the age and gender of the CTNNB1 syndrome participants. Before the recruitment, both associations were instructed to include only eligible participants with a ruled-out genetic mutation in their diagnoses or, in case of CP participants, those with a known cause of their clinical symptoms. Both groups were selected based on the inclusion criteria mentioned earlier, except for point (a), being replaced by a diagnosis of ASD or CP respectively. The specific causes of CP included in the sample were the following: ischaemic hypoxia ($n=1$), perinatal asphyxia ($n=1$), cytomegalovirus encephalopathy ($n=1$), prematurity ($n=2$), intrapartum anoxia ($n=1$), hypoxic–ischemic encephalopathy ($n=5$), spastic tetraparesis

TABLE 1 | Genetic variants from the CTNNB1 syndrome group.

Case	Genetic alteration	Nucleotide change	Exon (Intron)	Amino acid change	Domain
P1	Nonsense	c.1981C>T	13	p.(Arg661*)	Arm 12
P2	del 3p22.1	—	—	—	—
P3	Nonsense	c.577C>T	5	p.(Gln193*)	Arm 2
P4	Frameshift	c.1213delC	9	p.(Leu405Phefs*10)	Arm 7
P5	Frameshift	c.1923dupA	12	p.(Glu642Argfs*6)	Arm 12
P6	Nonsense	c.881T>A	6	p.(Leu294*)	Arm 4
P7	Nonsense	c.1420C>T	9	p.(Arg474*)	Arm 8
P8	Frameshift	c.974_984del	7	p.(Val325Glufs*23)	Arm 5
P9	Frameshift	c.1588insC	10	p.(Gln530Profs*42)	Arm 9
P10	Frameshift	c.1563delC	10	p.(Ala522Glnfs*15)	Arm 9
P11	Nonsense	c.999C>A	7	p.(Tyr333*)	Arm 5
P12	Frameshift	c.964dupC	7	p.(Gln322Profs*31)	Arm 5
P13	Large deletion	c.(936+1_937-1)(*1106_?)del	7-15	—	—
P14	Frameshift	c.137dupT	3	p.(Ser47Glufs*3)	N-term
P15	Frameshift	c.1930delC	12	p.(Leu644Phefs*35)	Arm 12
P16	Splicing	c.2137+2T>C	(14)	—	C-term
P17	Splicing	c.1082-1G>C	(7)	—	Arm 6
P18	In-frame deletion	c.1298_1306del	9	p.(Lys433_Lys435del)	Arm 7
P19	Nonsense	c.1014G>A	7	p.(Trp338*)	Arm 5
P20	Frameshift	c.661delC	5	p.(Leu221Phefs*21)	Arm 2
P21	Frameshift	c.137dupT	3	p.(Ser47Glufs*3)	N-term
P22	Frameshift	c.1925_1926del	12	p.(Glu642Valfs*5)	Arm 12
P23	Nonsense	c.268C>T	4	p.(Arg90*)	N-term
P24	Splicing	c.2076+1G>A	(13)	—	C-term
P25	Nonsense	c.904C>T	6	p.(Gln302*)	Arm 4

($n=1$) and cerebral infraction ($n=1$). There was no specific genetic or developmental diagnosis associated with the clinical profiles of participants in the ASD group.

All in-person cognitive assessments were divided in two parts of half an hour each to guarantee the patient's attention during their performance. The parent-reported questionnaire was administered via an online meeting with the neuropsychologist.

2.2 | Instruments

2.2.1 | Peabody Picture Vocabulary Test, Third Edition (PPVT-3) (Dunn et al. 2010)

This test assesses receptive language ability and is a screening tool for verbal skills. Each item contains four simple black-and-white illustrations, and the examinee must select the picture that best matches the word said by the examiner. The test consists of

17 sets of 12 items arranged in order of increasing difficulty. Its reliability ranges from 0.80 and 0.99.

2.2.2 | Wechsler Nonverbal Scale of Ability (WNV) (Wechsler and Naglieri 2011)

This test is a non-verbal measure that assesses the cognitive development of children with language impairment, autism or hearing problems. Although it includes six subtests, only the following were assessed in this study. First, the Matrices subtest assesses perceptual reasoning through simultaneous processes ($\alpha=0.85$). Moreover, Object assembly subtest measures perceptual organization and reasoning ($\alpha=0.75$). Finally, the Recognition subtest assesses immediate memory without the need of expressive language ($\alpha=0.73$). Both Matrices and Recognition tests conclude once the examinee scores four consecutive zeros, whereas the Recognition test ends after two consecutive zeros.

2.2.3 | Comprehension of Instructions (CI) From the NEPSY-II (Korkman et al. 2007)

This subtest assesses the ability to receive, process and execute oral instructions of increasing syntactic complexity. After the oral instruction, the examinee must point to the appropriate stimulus. Even though the subtest is for children aged three to 16 years and 11 months, it can also be administered to older kids with neurodevelopmental disorders and intellectual disability. The test consists of 33 items and it finishes once the examinee scores seven consecutive zeros. The instrument has good reliability, with a Cronbach's alpha value of 0.79.

2.2.4 | The Boston Naming Test (BNT) (Kaplan et al. 2005)

This instrument assesses lexical ability using illustrations arranged in order of increasing difficulty. In case the examinee is unable to name the image, the examiner provides phonemic or phonetic clues and, as a last resort, multiple-choice options. The test has a Cronbach's alpha value of 0.55.

2.2.5 | Spatio-Temporal Orientation and Sequencing Paradigm (STOSP) (Based on Mastrogriuseppe et al. (2019) Experiment)

This ad hoc paradigm assesses visuospatial episodic memory by reproducing the location of objects, considering the place, the order and the selection of the correct object. The materials used include a large board with four small, randomly placed boxes glued to it, six play dough figures, two *Landmarks* and a smaller board with only two boxes for the practice. This paradigm consists of two parts, each divided into two sections. In the first section of each part, after the examiner demonstrates the sequence of events, the examinee must reproduce the same sequence consecutively. After 5 min of completing another task, the examinee is asked to repeat the sequence without seeing the examiner's example, thus completing the second section. As mention before, this procedure has to be repeated approximately 10 min after the first part is completed. However, this second part includes the use of *Landmarks*, which will be placed on top of the boxes where objects will be hidden. Before starting the second part, on another practice board, the two *Landmarks* will be associated with the object that will later be placed in the box where the *Landmark* is positioned. This paradigm is based on the theory of spatial organization of the brain (Doeller et al. 2008; Lee and Spelke 2010) and the role of β -catenin in the consolidation of spatial memory according to animal research (Lee et al. 2017). Specifically, the cognitive ability to learn and remember object placement relative to environmental boundaries, based on geometric shape, has been linked to hippocampal activation and emerges during development, independent of experience. In contrast, learning and remembering of *Landmark*-related locations is linked to dorsal striatal activation and is supported by different learning mechanisms (Doeller et al. 2008; Ferrara and Landau 2015). Further instructions for the test assessment can be found at Data S1. This test was exclusively assessed to the CTNNB1 syndrome group.

2.2.6 | Vineland Adaptive Behaviour Scales, Third Edition (Vineland-III) (Sparrow et al. 2016)

The parent/caregiver form is a questionnaire-based instrument completed by the parent, assessing a child's abilities across five domains: communications (COM), daily living skills (DLS), socialization (SOC), motor skills and maladaptive behaviour, which includes internalizing and externalizing behaviours, as well as Section C, also known as critical items. A raw score is obtained from each subdomain, from which a V-scale score is calculated based on the examinee's age. The test has a Cronbach's alpha value of 0.98.

2.3 | Data Analysis

The statistical program used to carry out the analyses was SPSS (Statistical Package for Social Sciences) version 28.0. Descriptive statistics were performed for all measures, along with conversion of raw score to Z scores in order to compare variables. Differences in performance between groups were assessed through a Kruskal–Wallis multivariate analysis of variance (MANOVA), together with LDS test as a post hoc analysis. The effect size was expressed based on the partial eta squared indicator. For intra-subject differences a Wilcoxon signed-rank test was performed. Correlations were conducted between age and cognitive and adaptive functioning variables. The level of significance was established at a p value of 0.05.

3 | Results

No significant differences in age or gender were found among the CTNNB1 syndrome, CP and ASD groups, as indicated by the Kruskal–Wallis and chi-squared tests, respectively ($H = 5.627$, $p = 0.06$; $\chi^2 = 1.447$, $p = 0.485$).

Table 2 shows differences between the CTNNB1 syndrome, CP and ASD groups in cognitive and adaptive functioning performances. Regarding cognitive performance, the data revealed statistically significant differences in all three subtests of the WNV (Figure 1). However, as the BNT test was only administered to participants with expressive language (CTNNB1 syndrome = 17; CP = 5; ASD = 17), a Kruskal–Wallis analysis found no differences among groups ($H = 0.37$; $p = 0.504$). Adaptive behaviour was assessed using the Vineland-III. No significant differences were found among groups in the COM and SOC domains, except for the DLS. Conversely, specific domains within COM, SOC and DLS, showed statistical differences. Gross and fine motor performance, as well as the three subdomains from the maladaptive scales differed among groups.

In order to detect which groups exhibited differences, post hoc analyses were carried out (Table 3). The LDS analysis indicated significant differences primarily between the CTNNB1 syndrome and ASD groups, with the CTNNB1 syndrome group performing worse on all cognitive tests, except for the CI. In contrast, the CTNNB1 syndrome and the CP groups only showed differences in Matrices and Recognition subtests from the WNV. Regarding adaptive functioning, significant differences were mainly observed between the CTNNB1 syndrome and the ASD

TABLE 2 | Differences between CTNNB1 syndrome patients and the CP and ASD group on their performance in neuropsychological and adaptive functioning tests.

	CTNNB1 syndrome	CP	ASD	MANOVA		Effect size
	M (SD)	M (SD)	M (SD)	F	p	η^2_p
Cognition						
PPVT-3	42.12 (28.31)	57.38 (25.88)	66 (36.48)	3.180	0.05	—
CI	11.21 (4.52)	13.38 (6.13)	14.82 (7.72)	1.832	0.170	—
Matrices	5.46 (4.11)	11.54 (3.38)	16.06 (5.83)	27.365	<0.001**	0.518
Object assembly	4.58 (5.23)	4 (6.12)	24.41 (12.32)	33.945	<0.001**	0.571
Recognition	7.79 (4.69)	12.23 (3.94)	13.47 (4.76)	8.798	<0.001**	0.257
Adaptive functioning						
COM_Vineland-III	24.08 (10.85)	21.92 (10.32)	27.76 (8.14)	1.357	0.266	—
Receptive	56.32 (10.48)	64 (7.12)	56.35 (10.16)	3.102	0.053*	0.107
Expressive	50.08 (29.82)	49.08 (29.96)	64.24 (23.06)	1.586	0.215	—
Written	12.88 (13.72)	17.31 (10.95)	34.35 (19.99)	10.198	<0.001**	0.282
DLS_Vineland-III	18.48 (6.94)	15.54 (9.94)	24.59 (3.66)	6.801	0.002*	0.207
Personal	38.40 (22.25)	33.62 (20.79)	63.53 (22.85)	8.807	<0.001**	0.253
Domestic	5.64 (10.52)	4.31 (3.88)	10 (9.66)	1.727	0.188	—
Community	10.84 (9.82)	22.23 (8.75)	26.88 (20.48)	7.434	0.001*	0.222
SOC_Vineland-III	23.88 (9.1)	23.92 (11.79)	25.06 (8.5)	0.086	0.918	—
Interpersonal relationship	41.76 (9.59)	46.92 (13.37)	41.82 (16.04)	0.805	0.453	—
Play and leisure	20.04 (12.49)	32.62 (18.41)	31.59 (20.29)	3.563	0.035*	0.121
Coping skills	17.48 (7.86)	24.38 (9.68)	23.24 (16.95)	1.959	0.151	—
Gross motor	41.72 (18.54)	23.62 (23.62)	72.71 (14.16)	27.278	<0.001**	0.512
Fine motor	32.24 (10.02)	25.69 (14.04)	51.18 (13.41)	19.143	<0.001**	0.424
Internalizing problems	7.88 (3.73)	6.23 (4.76)	10.53 (5.06)	3.695	0.032*	0.124
Externalizing problems	7.92 (3.81)	2.69 (2.29)	4.94 (2.04)	13.632	<0.001**	0.344
Section C	9.32 (3.75)	4.46 (3.48)	10.29 (5.07)	8.243	<0.001**	0.241
Total vineland	62.16 (14.25)	56.77 (17.32)	65.76 (7.19)	1.670	0.198	—

Note: Section C is a sum of critical items covering more severe maladaptive behaviours.

Abbreviations: CI: Comprehension of Instructions; COM: communication v-scale; DLS: daily living skills v-scale; F: MANOVA; M: mean; PPVT-3: Peabody Picture Vocabulary Test; SD: standard deviation; SOC: socialization v-scale; η^2_p : partial eta squared.

* $p < 0.05$.

** $p < 0.001$.

groups, with the ASD group obtaining higher scores. Differences were found only in the DLS domain, in particular in the Personal and Community subdomains. Although the other domains did not differ among groups, subdomains such as Written, Play and Leisure and Gross and Fine motor showed better performance for the ASD group. The CTNNB1 syndrome group exhibited higher prevalence of externalizing problems compared with the ASD group. In contrast, fewer differences were observed between the CTNNB1 syndrome and CP groups. However, the CP group obtained lower scores in the Receptive, Community and Play and Leisure subdomains from the Vineland-III. Additionally, the CP group demonstrated worse Gross motor functioning compared with the CTNNB1 syndrome group. Significant differences

were also found in externalizing problems and Section C, with the CTNNB1 syndrome group exhibiting a higher prevalence of critical maladaptive symptoms. Finally, no significant differences were found among groups in the total composite score of the Vineland-III.

No significant differences were found in the spatio-temporal orientation and sequencing paradigm when comparing the use of *Landmarks* versus no *Landmarks*, both in short-term memory ($W = 37.5$; $p = 0.073$) and long-term memory ($W = 58$; $p = 0.379$).

Finally, age positively correlated with neuropsychological performances within the CTNNB1 syndrome group, in exception

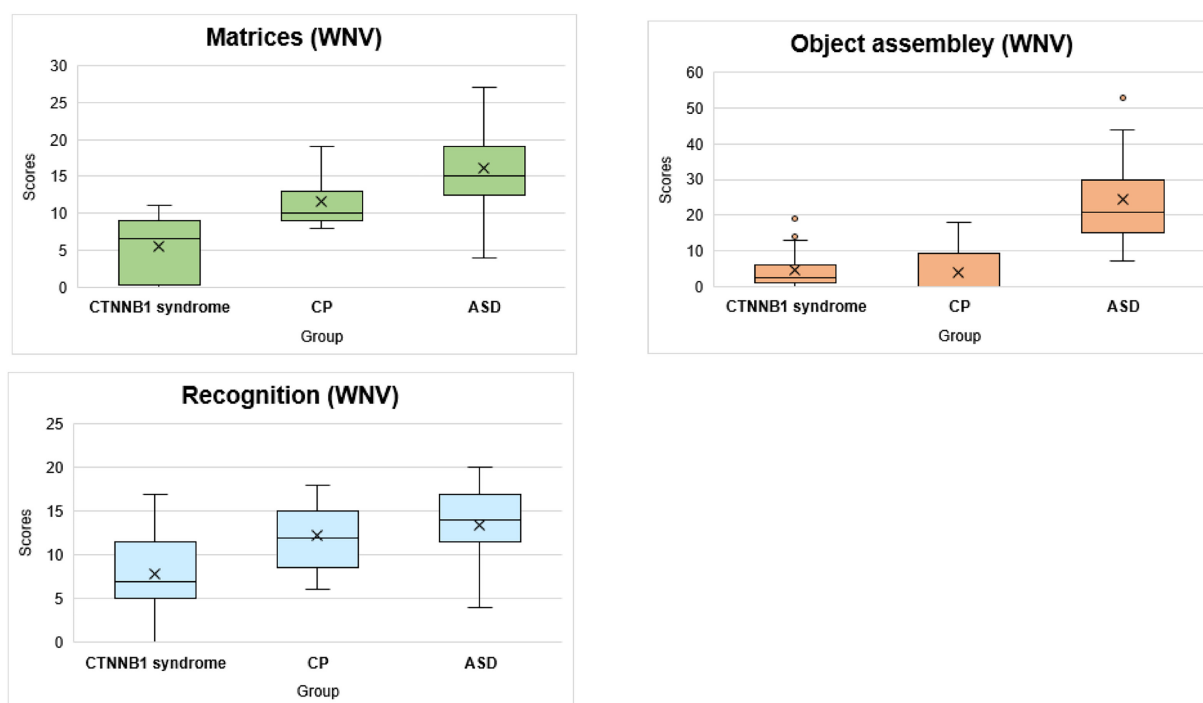


FIGURE 1 | Violin plots of neuropsychological performance among groups.

for the PPVT-3 test. Regarding adaptive functioning, subdomains such as Written, Personal, Domestic, Community and Fine motor from the Vineland-III positively correlated with age, indicating improvement over time (Table 4).

4 | Discussion

To our knowledge, this is the first study to assess cognitive and adaptive functioning in CTNNB1 syndrome patients and compare results with control groups (Pallarès-Sastre et al. 2025). A total of 25 CTNNB1 syndrome, 13 CP and 17 ASD patients were evaluated using a comprehensive battery of neuropsychological tests, as well as a parent-reported questionnaire. The results showed distinct cognitive and psychological profiles associated with each disease, although some overlapping symptoms were observed.

4.1 | Cognitive Functioning

Concerning the neuropsychological profile of CTNNB1 syndrome patients compared with the control groups, no significant differences were found in verbal-related tests, such as the receptive and expressive vocabulary knowledge or comprehension and execution of instructions. However, specific analyses comparing the CTNNB1 syndrome and ASD groups indicated that the CTNNB1 syndrome group obtained worse scores in receptive vocabulary. This finding suggests that children with intellectual disabilities may have limited access to various learning experiences, particularly communicative experiences that promote vocabulary acquisition (Ballester-Plané et al. 2016; Strauss et al. 2006). In contrast, CTNNB1 syndrome patients scored significantly lower than both control groups

in the non-verbal tasks from the WNV, aligning with previous research (Sudnawa et al. 2024). Specifically, 26.7% of the sample performed within the average range for the verbal domain, while only 6.7% achieved normative scores in the non-verbal reasoning domain, most spatial cluster scores were the lowest (Sudnawa et al. 2024). These findings highlight the discrepancy in CTNNB1 syndrome patients' cognitive abilities, with stronger verbal performance compared with non-verbal spatial tasks. Such differences may relate to the two forms of intelligence first introduced by Cattell in 1943. The better performance in verbal tasks reflects knowledge integration, also known as crystallized intelligence, in comparison to spatial or logic tasks which do not depend on learning experience and concerns fluid intelligence. Nevertheless, Sudnawa et al. (2024) noted that visual impairments in CTNNB1 syndrome patients might have interfered with test performance, potentially skewing cognitive assessments. Fine motor impairment may have also biased the results, which could explain the lack of differences in the assembly test between the CTNNB1 syndrome and CP groups, unlike other non-verbal tasks where the CP group performed better. From a developmental perspective, limitations in movement, exploration and communication could have consequences for cognitive functioning (Stadskleiv et al. 2017). In contrast, several studies have corroborated the use of the PPVT-3 and some subscales from the WNV for CP patients even with greater motor impairment (Ballester-Plané et al. 2016).

Existing literature on CTNNB1 syndrome described general ID among patients with varying degrees of impairment, establishing this feature as one of the main clinical manifestations of the syndrome. Nonetheless, the vast majority did not use standardized methods to assess the cognitive profiles and just a few provided general scores without interpretation of results (Pallarès-Sastre et al. 2025).

TABLE 3 | Post hoc results of cognitive and adaptive functioning performance between groups.

	CTNNB1 syndrome vs. CP		CTNNB1 syndrome vs. ASD		ASD vs. CP	
	Mean differences (SD)	<i>p</i>	Mean differences (SD)	<i>p</i>	Mean differences (SD)	<i>p</i>
Cognition						
PPVT-3	−0.48 (0.33)	0.154	−0.75 (0.30)	0.017*	0.27 (0.35)	0.448
CI	−0.35 (0.34)	0.302	−0.59 (0.312)	0.66	0.23 (0.36)	0.522
Matrices	−0.94 (0.24)	<0.001**	−1.64 (0.22)	<0.001**	0.69 (0.26)	0.010*
Object assembly	0.05 (0.23)	0.84	−1.59 (0.21)	<0.001**	1.64 (0.24)	<0.001**
Recognition	−0.86 (0.3)	0.007*	−1.09 (0.28)	<0.001**	0.24 (0.32)	0.463
Adaptive functioning						
COM_Vineland-III	0.22 (0.34)	0.530	−0.37 (0.31)	0.245	0.58 (0.37)	0.118
Receptive	−0.76 (0.31)	0.025*	−0.003 (0.30)	0.991	−0.76 (0.35)	0.037*
Expressive	0.04 (0.34)	0.917	−0.50 (0.31)	0.11	0.54 (0.36)	0.147
Written	−0.25 (0.29)	0.405	−1.20 (0.27)	<0.001**	0.955 (0.32)	0.004*
DLS_Vineland-III	0.38 (0.31)	0.225	−0.79 (0.29)	0.008*	1.17 (0.33)	<0.001**
Personal	0.19 (0.30)	0.530	−1.00 (0.28)	<0.001**	1.19 (0.32)	<0.001**
Domestic	0.14 (0.34)	0.671	−0.47 (0.31)	0.135	0.62 (0.36)	0.096
Community	−0.74 (0.31)	0.020*	−1.04 (0.28)	<0.001**	0.30 (0.033)	0.365
SOC_Vineland-III	−0.004 (0.35)	0.990	−0.12 (0.32)	0.698	0.12 (0.37)	0.750
Interpersonal relationship	−0.41 (0.34)	0.242	−0.01 (0.32)	0.987	−0.40 (0.37)	0.283
Play and leisure	−0.72 (0.37)	0.031*	−0.66 (0.30)	0.032*	−0.06 (0.35)	0.867
Coping skills	−0.58 (0.34)	0.092	−0.48 (0.31)	0.126	−0.09 (0.36)	0.792
Gross motor	0.69 (0.24)	0.007*	−1.18 (0.22)	<0.001**	1.87 (0.26)	<0.001**
Fine motor	0.42 (0.26)	0.121	−1.21 (0.24)	<0.001**	1.62 (0.28)	<0.001**
Internalizing problems	0.35 (0.33)	0.281	−0.57 (0.29)	0.062	0.93 (0.35)	0.011*
Externalizing problems	1.42 (0.28)	<0.001**	0.81 (0.26)	0.003*	0.61 (0.30)	0.049*
Section C	1.04 (0.30)	<0.001**	−0.21 (0.28)	0.458	1.25 (0.33)	<0.001**
Total vineland	0.39 (0.34)	0.244	−0.27 (0.31)	0.395	0.66 (0.36)	0.074

Note: Section C is a sum of critical items covering more severe maladaptive behaviours.

Abbreviations: CI: Comprehension of Instructions; COM: communication v-scale; DLS: daily living skills v-scale; PPVT-3: Peabody Picture Vocabulary Test; SOC: socialization v-scale.

**p* < 0.05.

***p* < 0.001.

4.2 | Adaptive Functioning

Adaptive functioning reflects the ability to perform or respond to daily activities. The current study used the parent/caregiver form of the Vineland-III to assess such matter. Significant differences among groups were only found in the DLS subdomain, even though specific analyses found differences mostly when comparing the CTNNB1 syndrome to the ASD group, with the latter group outperforming the former in some subdomains. In particular, the Written subdomain was significantly

better, but neither the Receptive or the Expressive subdomains differed among groups, which highlights the heterogeneity of receptive and expressive language ability in both conditions. The DLS domain, as well as the Personal and Community subdomains, were significantly better, indicating greater autonomy in personal care and appropriate behaviour in public spaces. Within the SOC domain, only the Play and leisure subdomain showed better performance in the ASD group, suggesting that both groups exhibit similar challenges in social interactions (Skoufou 2019). In fact, such differences could

TABLE 4 | Age correlations with neuropsychological and adaptive functioning tests.

	CTNNB1 syndrome		CP		ASD	
	<i>Rho</i>	<i>p</i>	<i>Rho</i>	<i>p</i>	<i>Rho</i>	<i>p</i>
PPVT-3	0.268	0.206	−0.033	0.915	0.628	0.007*
CI	0.434	0.034*	−0.117	0.703	0.541	0.025*
Matrices	0.428	0.037*	−0.011	0.971	0.588	0.013*
Object assembly	0.565	0.004*	0.138	0.653	0.646	0.005*
Recognition	0.547	0.006*	−0.011	0.971	0.599	0.011*
BNT	0.0552	0.022*	0.600	0.285	0.679	0.003*
Receptive	0.294	0.154	0.177	0.564	0.714	0.001*
Expressive	0.041	0.846	−0.775	0.002*	0.681	0.003*
Written	0.400	0.048*	−0.317	0.291	0.840	<0.001**
Personal	0.598	0.002*	−0.369	0.214	0.901	<0.001**
Domestic	0.456	0.020*	−0.153	0.135	0.445	0.073
Community	0.433	0.031*	−0.218	0.475	0.746	<0.001**
Interpersonal relationship	0.027	0.897	−0.645	0.017*	0.520	0.032*
Play and leisure	−0.196	0.347	−0.580	0.038*	0.436	0.081
Coping skills	−0.042	0.843	−0.338	0.258	0.687	0.002*
Gross motor	0.285	0.167	−0.432	0.141	0.534	0.027*
Fine motor	0.487	0.014*	−0.259	0.393	0.709	0.001*
Internalizing problems	0.072	0.731	−0.061	0.843	0.197	0.449
Externalizing problems	−0.177	0.397	0.053	0.863	−0.132	0.613
Section C	0.096	0.648	0.566	0.044*	0.185	0.476

Note: Section C is a sum of critical items covering more severe maladaptive behaviours.

Abbreviations: BNT: Boston Naming Test; CI: Comprehension of Instructions; PPVT-3: Peabody Picture Vocabulary Test.

* $p < 0.05$.

** $p < 0.001$.

be explained by the superior motor and cognitive abilities of the ASD group. Lastly, Gross motor and Fine motor skills also significantly differed, with the ASD group performing better, potentially marking one of the most distinctive symptoms between groups. This suggests that CTNNB1 syndrome patients require greater assistance or accommodations for daily tasks compared with ASD patients.

When comparing CTNNB1 syndrome and CP patients, fewer differences were observed in adaptive functioning. The only subdomains that differed were Receptive, Community and Play and leisure, where the CP group showed better performance. In contrast, the CP group exhibited significantly poorer Gross Motor functioning compared with CTNNB1 syndrome patients. In areas where motor functioning was crucial, such as writing, some daily living skills or even establishing interpersonal relationships, no differences were found between groups, indicating limitations in both groups (van Gorp et al. 2019). However, in subdomains relying more on cognitive abilities and appropriate behaviour, the CP group demonstrated better adaptive functioning.

Despite these findings, no significant differences were found in the Total Vineland-III score, suggesting that no substantial differences in overall adaptive functioning exist between CTNNB1 syndrome, ASD and CP.

Maladaptive behaviour scales from the Vineland-III indicated differences regarding externalizing problems, so that the CTNNB1 syndrome group exhibited higher prevalence of symptoms compared with the control groups. Additionally, CTNNB1 syndrome patients displayed more severe maladaptive behaviours (Section C) compared with the CP group.

Although the Vineland-III is widely used to assess adaptive functioning (Schoenmakers et al. 2024), several factors can bias results, including the presence of behavioural symptoms and availability of therapeutic interventions (Trelles et al. 2021). As socialization skills are partly dependent on language abilities, promoting communication interventions, such as gestures, sign language or assisted communicative device, could improve social skills for non-verbal patients (Gentile et al. 2010).

4.3 | Symptomatology Course of CTNNB1 Syndrome

Age positively correlated with cognitive performance in CTNNB1 syndrome patients, in exception of the PPVT-3 test. These results suggest that cognitive improvements occur over time, even in tasks where CTNNB1 syndrome patients initially performed significantly lower than control groups, such as spatial and logical reasoning. In contrast, age did not correlate with Receptive or Expressive subdomains, nor with the PPVT-3, highlighting the heterogeneity of the language profile in CTNNB1 syndrome patients. Similarly, SOC's subdomains did not correlate with age, possibly because adolescent social behaviours require greater independence and autonomy, unlike early childhood socialization practices, which may be more aligned with CTNNB1 syndrome characteristics. On the contrary, all three subdomains from the DLS, as well as Fine motor, improved over time, emphasizing the importance of occupational therapy (Pallarès-Sastre et al. [Unpublished manuscript](#)). Currently, no published data track the developmental trajectory of CTNNB1 syndrome, making it unclear whether the developmental progression of the symptoms continue throughout life or if it inevitably stagnates at a pre-determined chronological or developmental age. Due to the syndrome's wide phenotypic variability, establishing a definitive stagnation age is unlikely. Providing useful and important baseline data is crucial for the development of future therapeutic trials that aim to reverse or minimize symptoms (Gentile et al. [2010](#)).

4.4 | Visuospatial Impairments in CTNNB1 Syndrome

Although the spatio-temporal orientation and sequencing paradigm did not show differences between *Landmark*-based and non-*Landmak* based navigation, evidence from the current study and Sudnawa et al. ([2024](#)) article suggest that CTNNB1 syndrome patients may have deficits in visuospatial tasks. This finding has already been proven in animal investigation; mouse models with β -catenin gene modification were able to learn to navigate using featural *Landmarks*, but did not improve their navigation by boundary geometry (Lee et al. [2017](#)). The authors suggest that this visuospatial navigation deficit could be attributed to hippocampal dysfunction (Lee et al. [2017](#); Tucci et al. [2014](#)). However, given that *Landmark*-learning is due to reinforcement learning (Doeller et al. [2008](#)) and its neural activity is located at corpus striatum, the mice were able to learn the featural cues and navigate correctly. In the current study, perhaps the association between the *Landmark* and the location was not well established and needed more reinforcement. To date, no neuroimaging studies have yet examined hippocampal function in CTNNB1 syndrome patients.

4.5 | Limitations

Despite these novel findings, this study has several limitations to be considered in future research. The small sample size, as well as the wide age range of participants, may limit the generalization of results and the statistical power of the findings. However, this study includes the largest sample to date for

in-person assessments of neuropsychological and psychological protocols and for comparing results with clinically comparable diseases. Regarding the instruments used, some neuropsychological tests are not entirely appropriate for the chronological age of the participants, however this study selected developmentally appropriate measures and used raw data for statistical analyses (Edgar et al. [2024](#)). In addition, the effect of therapies on current cognitive and adaptive functioning scores was not considered, so future research should conduct longitudinal assessment to study the progression of the syndrome.

5 | Conclusions

In conclusion, this is the first study to compare the neuropsychological and adaptive functioning profile of CTNNB1 syndrome patients with control groups. Although CTNNB1 syndrome shares many symptoms and signs with ASD and CP, distinct differences were identified. Specifically, ASD patient may have generally better cognitive and adaptive functioning and no presence of motor symptoms. In contrast, CTNNB1 syndrome patients may present deficits in visuospatial and logical reasoning but better functioning in aspects of adaptive functioning as they may not have as much gross motor impairments as CP patients. Nonetheless, the severity of symptoms of all three diseases vary widely across patients, so individual characteristics should be considered. Also, a notable finding is the better level of performance in verbal cognitive tasks of the CTNNB1 syndrome group compared with non-verbal test related to logical and visuospatial performance, suggesting a deficit in the consolidation of information in the hippocampus. Thus, these findings should be considered when designing appropriate individualized psychotherapeutic approaches.

Acknowledgements

We would like to express our gratitude to Asociación CTNNB1 España for their generosity and willingness in organizing assessments across the country and for encouraging families to take part in our study. Our heartfelt thanks also go to every CTNNB1 family in Spain, whose continuous interest and commitment to the research, as well as their daily efforts to secure a better future for their children, have been invaluable. Also, to ASPACE Bizkaia and APNABI Autismo Bizkaia who have participated in this study, many thanks to the organizations and the families.

Ethics Statement

All study procedures were in line with the Declaration of Helsinki, complying with all relevant ethical regulations and the protocol was approved by the Ethics Committee of the University of Deusto (ETK-24/23-24). Written informed consent was obtained from all parents or legal guardians of study participation.

Conflicts of Interest

The authors declare no conflicts of interest.

Data Availability Statement

The data that support the findings of this study are available on request from the corresponding author, M.P.S. The data are not publicly available due to private information from the participants.

References

- Ballester-Plané, J., O. Laporta-Hoyos, A. Macaya, et al. 2016. "Measuring Intellectual Ability in Cerebral Palsy: The Comparison of Three Tests and Their Neuroimaging Correlates." *Research in Developmental Disabilities* 56: 83–98. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2016.04.009>.
- Basu, A. P., K. Low, T. Ratnaik, and D. Rowitch. 2024. "Genetic Investigations in Cerebral Palsy." *Developmental Medicine and Child Neurology* 1–9: 177–185. <https://doi.org/10.1111/dmcn.16080>.
- Bulot, V., F. Ramond, F. Mauguère, and L. Mazzola. 2022. "Startle Disease: An Overlooked Symptom of CTNNB1-Related Neurodevelopmental Disorder With Spastic Diplegia and Visual Defects." *Neurology Genetics* 8, no. 6: e200039. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000200039>.
- Chopra, M., D. L. Gable, J. Love-Nichols, et al. 2022. "Mendelian Etiologies Identified With Whole Exome Sequencing in Cerebral Palsy." *Annals of Clinical and Translational Neurology* 9, no. 2: 193–205. <https://doi.org/10.1002/acn3.51506>.
- Dashti, S., S. Salehpour, M. R. Ghasemi, et al. 2022. "Identification of a Novel De Novo Mutation in the CTNNB1 Gene in an Iranian Patient With Intellectual Disability." *Neurological Sciences* 43, no. 4: 2859–2863. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-05904-4>.
- de Ligt, J., M. H. Willemsen, B. W. M. van Bon, et al. 2012. "Diagnostic Exome Sequencing in Persons With Severe Intellectual Disability." *New England Journal of Medicine* 367, no. 20: 1921–1929. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206524>.
- Dixon, M. W., M. S. Stem, J. L. Schuette, C. E. Keegan, and C. G. Besirli. 2016. "CTNNB1 Mutation Associated With Familial Exudative Vitreoretinopathy (FEVR) Phenotype." *Ophthalmic Genetics* 37, no. 4: 468–470. <https://doi.org/10.3109/13816810.2015.1120318>.
- Doeller, C., J. A. King, and N. Burgess. 2008. "Parallel Striatal and Hippocampal Systems for Landmarks and Boundaries in Spatial Memory." *Proceedings of the National Academy of Sciences* 105, no. 15: 5915–5920. <https://doi.org/10.1073/pnas.0801489105>.
- Dong, F., J. Jiang, C. McSweeney, D. Zou, L. Liu, and Y. Mao. 2016. "Deletion of CTNNB1 in Inhibitory Circuitry Contributes to Autism-Associated Behavioral Defects." *Human Molecular Genetics*: ddw131. <https://doi.org/10.1093/hmg/ddw131>.
- Dubruc, E., A. Putoux, A. Labalme, C. Rougeot, D. Sanlaville, and P. Edery. 2014. "A New Intellectual Disability Syndrome Caused by CTNNB1 Haploinsufficiency." *American Journal of Medical Genetics Part A* 146A, no. 6: 1571–1575. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36484>.
- Dunn, L. L. M., L. M. Dunn, and D. Arribas. 2010. *PPVT-III Peabody Test de Vocabulario en imágenes*. TEA.
- Edgar, V. B., K. A. Dorsman, D. Horton, S. Messahel, and B. MacDonald. 2024. "Neuropsychological Assessment in Rare Pediatric Neurogenetic Disorders: Considerations for Cross-Cultural Clinical Research." *Child Neurology* 30, no. 6: 900–917. <https://doi.org/10.1080/09297049.2023.2283939>.
- Ferrara, K., and B. Landau. 2015. "Geometric and Featural Systems, Separable and Combined: Evidence From Reorientation in People With Williams Syndrome." *Cognition* 144: 123–133. <https://doi.org/10.1016/j.cognition.2015.07.010>.
- Fortress, A. M., S. L. Schram, J. J. Tuscher, and K. M. Frick. 2013. "Canonical Wnt Signaling Is Necessary for Object Recognition Memory Consolidation." *Journal of Neuroscience* 33, no. 31: 12619–12626. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0659-13.2013>.
- Gentile, J. K., W. H. Tan, L. T. Horowitz, et al. 2010. "A Neurodevelopmental Survey of Angelman Syndrome With Genotype-Phenotype Correlations." *Journal of Developmental & Behavioral Pediatrics* 31, no. 7: 592–601. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3181ee408e/>.
- van Gorp, M. E., M. Roebroek, M. van Eck, et al. 2019. "Childhood Factors Predict Participation of Young Adults With Cerebral Palsy in Domestic Life and Interpersonal Relationships: A Prospective Cohort Study." *Disability and Rehabilitation* 42, no. 22: 3162–3171. <https://doi.org/10.1080/09638288.2019.1585971>.
- Ho, S., M. H. Tsang, J. L. Fung, et al. 2022. "CTNNB1-Related Neurodevelopmental Disorder in a Chinese Population: A Case Series." *American Journal of Medical Genetics. Part A* 188, no. 1: 130–137. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62504>.
- Ji, Y., Q. Xia, H. Zhang, et al. 2023. "Whole Exome Sequencing Identified Two Novel Truncation Mutations in the CTNNB1 Gene Associated With Neurodevelopmental Disorder, Language Dysfunction, and Microcephaly in Chinese Children." *Child Neurology Open* 10: 2329048X231184184. <https://doi.org/10.1177/2329048X231184184>.
- Kaplan, E., H. Goodglass, and S. Weintraub. 2005. *Test de Vocabulario de Boston*. Panamericana.
- Kayumi, S., L. A. Pérez-Jurado, M. Palomares, et al. 2022. "Genomic and Phenotypic Characterization of 404 Individuals With Neurodevelopmental Disorders Caused by CTNNB1 Variants." *Genetics in Medicine* 24, no. 11: 2351–2366. <https://doi.org/10.1016/j.gim.2022.08.006>.
- Kharbada, M., D. T. Pliz, S. Tomkins, et al. 2017. "Clinical Features Associated With CTNNB1 De Novo Loss of Function Mutations in ten Individuals." *European Journal of Medical Genetics* 60, no. 2: 130–135. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.11.008>.
- Korkman, M., U. Kirk, and S. Kemp. 2007. *NEPSY-II Evaluación Neuropsicológica Infantil*. Pearson Educación.
- Krupp, D. R., R. A. Barnard, Y. Duffourd, et al. 2017. "Exonic Mosaic Mutations Contribute Risk for Autism Spectrum Disorder." *American Journal of Genetics* 101, no. 3: 369–390. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.07.016>.
- Kuechler, A., M. H. Willemsen, B. Albrecht, et al. 2015. "De Novo Mutations in Beta-Catenin (CTNNB1) Appear to Be a Frequent Cause of Intellectual Disability: Expanding the Mutational and Clinical Spectrum." *Human Genetics* 134, no. 1: 97–109. <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1498-1>.
- Lee, J., J. Yoo, S. Lee, and D. H. Jang. 2023. "CTNNB1-Related Neurodevelopmental Disorder Mimics Cerebral Palsy: Case Report." *Frontiers in Pediatrics* 11: 1201080. <https://doi.org/10.3389/fped.2023.1201080>.
- Lee, S., S. S. Jang, S. Park, et al. 2022. "The Extended Clinical and Genetic Spectrum of CTNNB1-Related Neurodevelopmental Disorder." *Frontiers in Pediatrics* 10. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.960450>.
- Lee, S. A., and E. S. Spelke. 2010. "Two Systems of Spatial Representation Underlying Navigation." *Experimental Brain Research* 206, no. 2: 179–188. <https://doi.org/10.1007/s00221-010-2349-5>.
- Lee, S. A., V. Tucci, and G. Vallortigara. 2017. "Spatial Impairment and Memory in Genetic Disorders: Insight From Mouse Models." *Brain Sciences* 7, no. 17: 1–8. <https://doi.org/10.3390/brainsci7020017>.
- Lesnyak, O., F. Marini, P. Sokolnikova, et al. 2024. "Skeletal Abnormalities, Pediatric-Onset Severe Osteoporosis, and Multiple Fragility Fractures in a Patient With a Novel CTNNB1 De Novo Variant." *Bone Reports* 21: 101777. <https://doi.org/10.1016/j.bonr.2024.101777>.
- Maguschak, K. A., and K. J. Ressler. 2012. "The Dynamic Role of Beta-Catenin in Synaptic Plasticity." *Neuropharmacology* 62, no. 1: 78–88. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.08.032>.
- Mastrogioseppe, M., N. Bertelsen, M. F. Bedeschi, and S. A. Lee. 2019. "The Spatiotemporal Organization of Episodic Memory and Its Disruption in a Neurodevelopmental Disorder." *Scientific Reports* 9: 1–12. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53823-w>.
- Mirošević, Š., S. Khandelwal, P. Sušjan, et al. 2022. "Correlation Between Phenotype and Genotype in CTNNB1 Syndrome: A Systematic Review

- of the Literature." *International Journal of Molecular Sciences* 23, no. 20: 12564. <https://doi.org/10.3390/ijms232012564>.
- Onesimo, R., E. Sforza, V. Trevisan, et al. 2023. "From Feeding Challenges to Oral-Motor Dyspraxia: A Comprehensive Description of 10 New Cases With CTNNB1 Syndrome." *Genes* 14, no. 10: 1–11. <https://doi.org/10.3390/genes14101843>.
- Pallarès-Sastre, M., I. Amayra, R. Pulido, C. E. Nunes-Xavier, F. Cavaliere, and M. García. Unpublished manuscript. "Novel CTNNB1 Gene Variants in Spanish Syndrome Patients: Clinical and Psychological Manifestations.
- Pallarès-Sastre, M., I. Amayra, M. Salgueiro, E. Villanueva-Viar, A. Lasa-Aranzasti, and M. García. 2025. "A Systematic Review of Cognitive and Behavioural Symptoms in CTNNB1 Syndrome." *Neuropsychology Review*: 1–24. <https://doi.org/10.1007/s11065-025-09660-y>.
- Paparella, A., G. M. Squeo, E. Di Venere, et al. 2022. "Genome-Wide DNA Methylation Profiling and Exome Sequencing Resolved a Long-Time Misdiagnosed Case." *Journal of Human Genetics* 67, no. 9: 547–551. <https://doi.org/10.1038/s10038-022-01043-y>.
- Pipo-Deveza, J., D. Fehlings, D. Chitayat, G. Yoon, H. Sroka, and I. Tein. 2018. "Rationale for Dopa-Responsive CTNNB1/ β -Catenin Deficient Dystonia." *Movement Disorders* 33, no. 4: 656–657. <https://doi.org/10.1002/mds.27320>.
- Retterer, K., J. Juusola, M. T. Cho, et al. 2016. "Clinical Application of Whole-Exome Sequencing Across Clinical Indications." *Genetics in Medicine* 18, no. 7: 696–704. <https://doi.org/10.1038/gim.2015.148>.
- Rossetti, L. Z., M. R. Bekheirnia, A. M. Lewis, et al. 2020. "Missense Variants in CTNNB1 Can Be Associated With Vitreoretinopathy - Seven New Cases of CTNNB1 - Associated Neurodevelopmental Disorder Including a Previously Unreported Retinal Phenotype." *Molecular Genetics & Genomic Medicine* 9, no. 1: e1542. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1542>.
- Schoenmakers, D. H., I. van Beelen, M. M. Voermans, et al. 2024. "Adaptive Behaviour Assessed by Vineland-3 as Comprehensive Outcome Measure in Vanishing White Matter." *Annals of Clinical and Translational Neurology* 11, no. 3: 650–661. <https://doi.org/10.1002/acn3.51985>.
- Skoufou, A. 2019. "Social Interaction of Preschool Children With Autism Spectrum Disorder (ASD) – Characteristics and Educational Approaches." *SSRG International Journal of Economics and Management Studies* 6, no. 6: 28–36. <https://doi.org/10.14445/23939125/IJEMS-V6I6P105>.
- Sparrow, S. S., D. V. Cicchetti, and D. A. Balla. 2016. *Vineland 3*. Pearson: Spanish Parent/Caregiver Form Comprehensive Version.
- Stadskleiv, K., R. Jahnsen, G. L. Andersen, and S. von Tetzchner. 2017. "Neuropsychological Profiles of Children With Cerebral Palsy." *Developmental Neurorehabilitation* 21, no. 2: 108–120. <https://doi.org/10.1080/17518423.2017.1282054>.
- Strauss, E., O. Spreen, and E. M. S. Sherman. 2006. *A Compendium of Neuropsychological Tests; Administration, Norms and Commentary*. Vol. 3. Oxford University Press.
- Sudnawa, K. K., A. Garber, R. Cohen, et al. 2024. "Clinical Phenotypic Spectrum of CTNNB1 Neurodevelopmental Disorder." *Clinical Genetics* 1–10: 523–532. <https://doi.org/10.1111/cge.14487>.
- Tabatadze, N., C. Tomas, R. McGonigal, B. Lin, A. Schook, and A. Ruttenberg. 2012. "Wnt Transmembrane Signaling and Long-Term Spatial Memory." *National Institutes of Health* 22, no. 6: 1228–1241. <https://doi.org/10.1002/hipo.20991>.
- Trelles, M. P., T. Levy, B. Lerman, et al. 2021. "Individuals With FOXP1 Syndrome Present With a Complex Neurobehavioral Profile With High Rates of ADHD, Anxiety, Repetitive Behaviors, and Sensory Symptoms." *Molecular Autism* 12, no. 1: 1–15. <https://doi.org/10.1186/s13229-021-00469-z>.
- Tucci, V., T. Kleefstra, A. Hardy, et al. 2014. "Dominant β -Catenin Mutations Cause Intellectual Disability With Recognizable Syndromic Features." *Journal of Clinical Investigation* 124, no. 4: 1468–1482. <https://doi.org/10.1172/JCI70372>.
- Valenta, T., G. Hausmann, and K. Basler. 2012. "The Many Faces and Functions of β -Catenin." *EMBO Journal* 31, no. 12: 2714–2736. <https://doi.org/10.1038/emboj.2012>.
- Verhoeven, W. M. A., J. I. M. Egger, R. E. Jongbloed, et al. 2020. "A De Novo CTNNB1 Novel Splice Variant in an Adult Female With Severe Intellectual Disability." *International Medical Case Reports Journals* 13: 487–492. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S270487>.
- Wang, H., Y. Zhao, L. Yang, S. Han, and M. Qi. 2019. "Identification of a Novel Splice Mutation in CTNNB1 Gene in a Chinese Family With Both Severe Intellectual Disability and Serious Visual Defects." *Neurological Sciences* 40, no. 8: 1701–1704. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03823-5>.
- Wechsler, D., and J. A. Naglieri. 2011. *Escala No Verbal de Aptitud Intelectual de Wechsler*. Pearson: Medida no verbal de la inteligencia general.
- Yan, D., Y. Sun, N. Xu, Y. Yu, and Y. Zhan. 2022. "Genetic and Clinical Characteristics of 24 Mainland Chinese Patients With CTNNB1 Loss-of-Function Variants." *Molecular Genetics & Genomic Medicine* 10, no. 11: e2067. <https://doi.org/10.1002/mgg3.2067>.
- Zhuang, W., T. Ye, W. Wang, W. Song, and T. Tan. 2023. "CTNNB1 in Neurodevelopmental Disorders." *Frontiers in Psychiatry* 14: 1143328. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1143328>.
- Zuluaga, L. M., S. C. Caballero, G. J. Vélez, J. D. Bravo, and J. H. Montoya. 2022. "CTNNB1 Gene Mutation Associated With Neurodevelopmental Disorder, Microcephaly, and Persistence of Bilateral Hyperplastic Primary Vitreous: A Case Report and Literature Review." *Archivos de la Sociedad Española de Oftalmología* 97, no. 1: 44–47. <https://doi.org/10.1016/j.oftale.2020.11.018>.

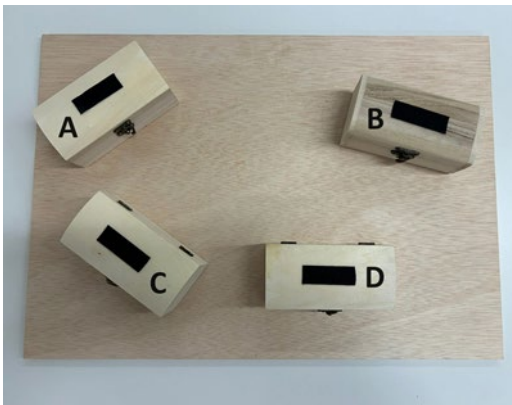
Supporting Information

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section.

SPATIO-TEMPORAL ORIENTATION AND SEQUENCING PARADIGM

MATERIALS:

- Large board
- Practice board
- Objects: rainbow, watermelon, piggy, snail and worm.
- *Landmarks*: red flower and green flower.



Large board



Practice board



Landmarks



Objets

FIRST PART:

Material:

- Large board
- Objects

Story: *This “friends” want to play hide and seek, but only two will hide:*

1. The SUN hides – box B
2. The WATERMELON hides – box C

Now they come out, but want to hide again.

Question: *Do you remember where they were hiding? Who hid first and where? And then, who hid second and where?*

Answer:

	OBJECT + ORDER	OBJECT + PLACE (no matter the order)
1.	SUN=	SUN + BOX B=
2.	WATERMELON=	WATERMELON + BOX C=
TOTAL	/2	/2

	PLACE + ORDER	OBJECT + PLACE + ORDER
1.	BOX B=	SUN + BOX B=
2.	BOX C=	WATERMELON + BOX C=
TOTAL	/2	/2

TOTAL= /8

ASSESS ANOTHER TEST – 5 MINUTES

Question: *Do you remember where they were hiding? Who hid first and where? And then, who hid second and where?*

	OBJECT + ORDER	OBJECT + PLACE (no matter the order)
1.	SUN=	SUN + BOX B=
2.	WATERMELON=	WATERMELON + BOX C=
TOTAL	/2	/2

	PLACE + ORDER	OBJECT + PLACE + ORDER
1.	BOX B=	SUN + BOX B=
2.	BOX C=	WATERMELON + BOX C=
TOTAL	/2	/2

TOTAL= /8

ASSESS ANOTHER TEST – 10 MINUTES

SECOND PART

Material:

- Large board
- Practice board
- Objects
- *Landmarks* (green flower – Box A; red flower -Box B)

Practice: *The SNAIL lives in the box where the green flower is, while the RAINBOW lives in the red flower.*

Teach and repeat the instruction until the examinee chooses and places the objects correctly.

Number of repetitions done: _____

Story: *Some of the “friends” want to go home because they are very tired:*

1. The SNAIL goes to this home – Box A
2. The RAINBOW goes to that home – Box B

Now, can you do it?

Question: Do you remember where the first home is? Who has gone home first and where is it? And lastly, who has gone home and where is it?

Answer:

	OBJECT + ORDER	OBJECT + PLACE (no matter the order)
1.	SNAIL=	SNAIL + BOX A=
2.	RAINBOW=	RAINBOW + BOX B=
TOTAL	/2	/2

	PLACE + ORDER	OBJECT + PLACE + ORDER
1.	BOX A=	SUN + BOX A=
2.	BOX B=	RAINBOW + BOX B=
TOTAL	/2	/2

TOTAL= /8

ASSESS ANOTHER TEST – 5 MINUTES

Question: Do you remember where the first home is? Who has gone home first and where is it? And lastly, who has gone home and where is it?

Answer:

	OBJECT + ORDER	OBJECT + PLACE (no matter the order)
1.	SNAIL=	SNAIL + BOX A=
2.	RAINBOW=	RAINBOW + BOX B=
TOTAL	/2	/2

	PLACE + ORDER	OBJECT + PLACE + ORDER
1.	BOX A=	SUN + BOX A=
2.	BOX B=	RAINBOW + BOX B=
TOTAL	/2	/2

TOTAL= /8

VI. Discusión

6. Discusión

La presente tesis tiene como objetivo realizar la caracterización clínica, psicológica y neuropsicológica del síndrome CTNNB1, a fin de incrementar el conocimiento sobre la sintomatología asociada y la trayectoria de desarrollo que sigue la enfermedad, a partir de una metodología estandarizada.

La finalidad del primer estudio presentado (*Artículo I*) fue llevar a cabo una revisión sistemática de la literatura existente que incluyera información relativa al perfil motor, cognitivo y comportamental del síndrome CTNNB1. Los artículos seleccionados incluían muestras de pacientes diagnosticados con la enfermedad y evaluados de forma online o presencial, haciendo especial énfasis en aquellos estudios que hubieran usado una metodología replicable. Por tanto, el objetivo principal fue poder unificar y contrastar toda la información disponible en la literatura relativa al síndrome para trazar el perfil clínico, cognitivo y conductual. La búsqueda identificó 42 artículos científicos que cumplieran los criterios de inclusión, aunque la gran mayoría de estudios no usaban instrumentos estandarizados para evaluar dichos aspectos fenotípicos, sino que incluían una descripción a partir de la observación clínica. Además, la mayoría de los instrumentos seleccionados no consideraban los aspectos clínicos específicos del síndrome que podrían interferir en la validez de los datos, tales como la dificultad en el desempeño motor o la imposibilidad de algunos pacientes para comunicarse de forma verbal. Esto puede implicar que los resultados de estas pruebas estén potencialmente sesgados y no caractericen adecuadamente la enfermedad. Por otro lado, la mayoría de investigaciones incluyeron exclusivamente cuestionarios dirigidos a los padres, los cuales añaden información valiosa en el trazado del perfil fenotípico, pero no llevaban a cabo evaluaciones cognitivas presenciales directamente con los pacientes, lo cual sería recomendable. Además, el tamaño muestral de los estudios fue significativamente

pequeño en la mayoría de las investigaciones, por lo que no es posible generalizar los resultados obtenidos. Del mismo modo, la población evaluada fue en gran parte pediátrica, siendo la información relativa a la edad adulta muy limitada (Ho et al., 2022a, 2022b).

El artículo de Sudnawa y colaboradores (2024) fue la primera investigación científica centrada en la caracterización clínica del síndrome CTNNB1 que evaluaba a una de las cohortes más amplias hasta la fecha a partir de un extenso protocolo multidisciplinar; incluyendo pruebas neurológicas, motoras, psicológicas y cognitivas. Por tanto, este es el primer artículo que realiza de forma preliminar un estudio de caracterización del síndrome CTNNB1 y que sirve de referencia para posibles investigaciones futuras y como punto de partida para estudios de historia natural. Los autores describieron de la siguiente forma el perfil fenotípico asociado a la población evaluada: por un lado, los problemas motores más prevalentes consistieron en hipotonía troncal, debilidad muscular, hipertonía y distonía, junto con otras manifestaciones clínicas como microcefalia y problemas visuales. La severidad de dichas manifestaciones fue heterogénea, desde disponer de una marcha autónoma (en el 50% de los casos) hasta el uso de sistemas de ayuda. Por otro lado, respecto a las capacidades cognitivas, todos los dominios evaluados obtuvieron puntuaciones por debajo de la media, aunque las habilidades visuoespaciales fueron las más afectadas. En la misma línea, más de la mitad mostraron un funcionamiento adaptativo muy bajo con respecto a su edad cronológica, así como una alta prevalencia de problemas conductuales de carácter externalizante e internalizante (Sudnawa et al., 2024).

Más recientemente, Žakelj y colaboradores en 2025, publicaron el estudio con más muestra hasta la fecha, evaluando a un total de 125 niños/as con el síndrome CTNNB1. No obstante, la evaluación fue exclusivamente en formato online, por lo que los

instrumentos clínicos y psicológicos elegidos eran cuestionarios dirigidos a los padres. Aunque la metodología usada cuenta con ciertas limitaciones, este estudio es el primero en incluir una muestra amplia y plural, haciendo así una caracterización más representativa del síndrome CTNNB1. Los resultados obtenidos van en línea con aquellos obtenidos por Sudnawa et al. (2024), con ciertas variaciones en las proporciones y severidad de las manifestaciones clínicas descritas. Sin embargo, el objetivo principal del estudio de Žakelj et al. (2025) fue establecer una correlación genotipo fenotipo a partir de la información fenotípica obtenida, junto al análisis molecular y funcional de los datos genéticos. Los resultados hallados no fueron concluyentes ni estadísticamente significativos. Sin embargo, los autores sugieren un perfil fenotípico menos severo asociado a variantes genéticas *missense* o mutaciones con cambio de sentido, en comparación con el resto.

Tal y como se señala, son muy pocos los artículos publicados hasta el momento que hayan seguido una metodología estandarizada y adecuada para caracterizar la población con síndrome CTNNB1. Además, tal y como se ha remarcado, dichos estudios cuentan con numerosas limitaciones que imposibilitan trazar de forma concluyente el perfil fenotípico asociado a la enfermedad. Algunos de los motivos que explicarían la falta de conocimiento sobre el síndrome serían los siguientes. En primer lugar, el síndrome CTNNB1 fue diagnosticado por primera vez en 2012 gracias a un hallazgo fortuito por de Ligt y colaboradores. El hecho de que se diagnosticara recientemente se debe a la falta previa de disponibilidad de técnicas avanzadas como la *WES* o la *WGS* por el coste económico elevado que suponen. Asimismo, el síndrome CTNNB1 comparte numerosas manifestaciones clínicas con otras EEN más prevalentes, tales como la PC y el TEA, por lo que es frecuente que muchos de los/las afectados/as a los que no se les han realizado pruebas genéticas reciban una de las anteriores etiquetas diagnósticas. Por todo ello, es

aún más incierto el perfil fenotípico asociado a adultos con síndrome CTNNB1 y la progresión que tienen dichos síntomas. Mientras algunos estudios señalan regresiones motoras en la etapa adulta, basados en muestras muy limitadas y poco concluyentes (Tucci et al., 2014; Verhoeven et al., 2020), otro estudio con resultados estadísticamente significativos sugiere una mejora motora progresiva, aunque únicamente a partir de muestra pediátrica (Sudnawa et al., 2024). Tampoco se conoce el alcance que tienen las intervenciones terapéuticas basadas en estimulación temprana y de qué forma impactan en la progresión de los síntomas. Considerando los datos disponibles hasta la fecha, es importante llevar a cabo nuevas investigaciones con protocolos de evaluación multidisciplinarios y estandarizados y, con un tamaño muestral representativo, para poder trazar el perfil fenotípico asociado al síndrome CTNNB1.

A partir de las limitaciones detectadas en la literatura mediante el primer artículo de revisión, se desarrolló el segundo artículo de la tesis doctoral (*Artículo II*), cuyo objetivo principal era caracterizar el perfil psicológico y clínico de 25 pacientes españoles diagnosticados con el síndrome CTNNB1. Para ello, se diseñó un protocolo de evaluación específico centrado en la caracterización de aspectos claves del neurodesarrollo, el funcionamiento motor, problemas de sueño, el funcionamiento adaptativo, problemas de conducta, dificultades de lenguaje y de comunicación, trastornos alimenticios y posibles rasgos compatibles con el TEA. El procedimiento de evaluación se llevó a cabo a partir de tres metodologías distintas: cuestionarios *online*, entrevistas *online* con la examinadora y la aplicación de una prueba motora por parte de los fisioterapeutas.

Respecto a las variantes genéticas incluidas en nuestro estudio, 13 de ellas no habían sido descritas previamente en la literatura, siendo las más comunes las variaciones *nonsense* o sin sentido, lo cual se mantiene en consonancia con el estudio de Mirošević et al. (2022). Por otro lado, no se detectó ningún paciente con la variante *missense* o con

cambio de sentido, las cuales son las menos frecuentes según la literatura previa (Mirošević et al., 2022). De hecho, tal y como se ha mencionado anteriormente, un estudio reciente pone de manifiesto que los pacientes con estas variantes genéticas podrían tener un fenotipo menos severo en comparación con los demás tipos de mutaciones (Žakelj et al., 2025). Una posible explicación es la expresividad de la proteína β -catenina según el tipo de variante genética, de tal forma que una mutación sin sentido generaría un ARN mensajero inestable o una proteína inestable, mientras que la estabilidad de la proteína en el caso de una variante con cambio de sentido podría ser estable y, consecuentemente, haría que las manifestaciones clínicas fueran menos severas o imperceptibles (Nunes-Xavier et al., 2025).

En este segundo estudio, la sintomatología clínica característica del síndrome CTNNB1 reportada coincidió con la literatura publicada, aunque la severidad y la frecuencia de estos síntomas fueron diferentes en algunos casos. Las manifestaciones principales fueron microcefalia, anormalidades del tono muscular y déficits motores, problemas visuales y del habla, dimorfismos faciales, problemas de sueño, trastornos alimenticios, problemas conductuales y síntomas compatibles con el TEA. No obstante, algunas de las manifestaciones clínicas no habían sido descritas previamente o su frecuencia era mucho más notoria en nuestro estudio comparado con otras investigaciones, tal y como es el caso de los problemas sensoriales (Bulot et al., 2022; Sudnawa et al., 2024; Yan et al., 2022). Las dificultades para adquirir el control de esfínteres no habían sido descritas previamente en la literatura. Este hallazgo resulta relevante ya que dicha variable clínica correlacionó de manera significativa y directa con un mejor desempeño en el funcionamiento adaptativo y habilidades motoras gruesas. Aunque es la primera vez que se menciona este hallazgo en la literatura relacionada con el síndrome CTNNB1, en otras EEN se describe el control de esfínteres como uno de los

predictores más fuertes en relación con las habilidades motoras, cognitivas, lingüísticas y adaptativas (Locatelli et al., 2021). De hecho, estudios de neuroimagen demuestran la implicación de la corteza motora y prefrontal en el control de esfínteres, lo cual podría explicar la correlación positiva entre habilidades motoras y las funciones ejecutivas, y el control de esfínteres (Daunhauer et al., 2014; Tomaszewski et al., 2018).

Otro de los objetivos del *Artículo II* fue describir el alcance de los hitos del desarrollo en la muestra evaluada, teniendo en cuenta que la literatura previa menciona un retraso generalizado, pero no especifica cuál es su trayectoria (Sudnawa et al., 2024). Žakelj y colaboradores (2025) reportaron que, de los participantes con 24 meses de edad o mayores, el 91,9% podían andar con ayuda, habiendo alcanzado ese hito del desarrollo mayoritariamente a los 30 meses. Dichos datos van en consonancia con la investigación presente, teniendo en cuenta que la media de edad en la que los participantes empezaron a andar con asistencia fue a los 29,1 meses de edad. Según Žakelj et al. (2025) sólo el 58,7% podían caminar de forma autónoma, alcanzando este hito a los 39 meses de edad. Según nuestros datos, los participantes evaluados que fueron capaces de andar de forma independiente alcanzaron el hito a los 36,2 meses de edad, por lo que los datos concuerdan entre sí. Un hallazgo adicional de relevancia presentado por Žakelj et al. (2025) fue que la probabilidad de caminar aumentaba conforme avanzaba la edad, según los resultados de su análisis estadístico. Contrariamente, en la presente tesis no se observó dicho resultado, aunque la metodología estadística empleada fue distinta. No se encontró ninguna correlación estadísticamente significativa entre la edad y un mejor funcionamiento en variables clínicas, sin embargo, un hallazgo recurrente fue la asociación entre la edad en la que se alcanzaban los hitos del desarrollo y su desempeño actual, sugiriendo que aquellos pacientes que alcanzan hitos del desarrollo dentro de un

rango de edad normativo, aumentaban sus probabilidades de presentar un mejor desempeño actual en comparación a aquellos que lo alcanzaban más tarde.

Respecto a los problemas de lenguaje, aunque la mayoría de los participantes presentaban un retraso en el alcance de hitos del desarrollo, se observó una notable variabilidad en relación al desempeño de las habilidades lingüísticas. Dichos resultados van en línea con la literatura previa (Bulot et al., 2022; Dashti et al., 2022; Kharbanda et al., 2017; Panagiotou et al., 2017; Paparella et al., 2022; Rossetti et al., 2020; Sinibaldi et al., 2023; Spagnoli et al., 2022; Tucci et al., 2014; Yan et al., 2022). Los participantes que alcanzaron hitos del lenguaje de forma temprana presentaban un mejor desempeño en habilidades lingüísticas en el momento de la evaluación. Este hecho ha sido descrito previamente en la literatura en otras enfermedades, ya que los patrones de vocalización durante los primeros meses de vida predicen el desarrollo posterior de las competencias lingüísticas (Nip et al., 2011; Whitehurst et al., 1991). Del mismo modo, correlaciones significativas entre la producción verbal y las habilidades motoras también se hallaron en la muestra, lo cual va en sintonía con la literatura sobre el desarrollo y la interrelación entre la motricidad, el lenguaje y la cognición (Houwen et al., 2016).

En relación al desempeño motor, las manifestaciones clínicas más prevalentes fueron espasticidad en las piernas e hipotonía en el tronco, viéndose afectadas de forma genérica las habilidades motoras, algo reportado también en la literatura previa (Chauvet-Piat et al., 2026; Dashti et al., 2022; Garone et al., 2024; Ji et al., 2023; Jin et al., 2020; Lee et al., 2022; Onesimo et al., 2023; Pipo-Deveza et al., 2028; Tucci et al., 2014; Verhoeven et al., 2020; Winczewska-Wiktor et al., 2016; Žakelj et al., 2025). Asimismo, tanto la motricidad fina como la gruesa estaban afectadas, aunque ésta última obtuvo peores puntuaciones, tal y como se había mencionado previamente (Dubruc et al., 2014; Lee et al., 2023; Sudnawa et al., 2024). Disponer de mejores habilidades motoras correlacionó

con un mejor funcionamiento adaptativo, de tal modo que las personas eran más autónomas en sus habilidades del día a día. En otro estudio con enfermedades análogas, identificaron una relación directa entre las habilidades motoras y las funciones adaptativas sociales y de comunicación, por lo que es crucial que la intervención temprana se centre en la adquisición de habilidades motoras por el posible impacto positivo que tienen en las demás áreas del desarrollo (MacDonald et al., 2013).

Otra de las variables estudiadas en el *Artículo II* fue el funcionamiento adaptativo, a partir del instrumento VABS. En consonancia con investigaciones previas, ningún participante obtuvo puntuaciones acordes a su edad y, en consecuencia, todos mostraron un desempeño inferior a lo esperado (Sudnawa et al. 2024; Verhoeven et al., 2020). No obstante, y aun presentando un perfil lingüístico heterogéneo, la muestra obtuvo su mejor puntuación en el dominio referente a la comunicación. Asimismo, al dividir la muestra en verbal y no verbal, los participantes con lenguaje expresivo obtuvieron mejores resultados en la mayoría de los subdominios en comparación con la muestra no verbal. El instrumento VABS también incluye una escala para detectar posibles comportamientos disruptivos. En el presente estudio se detectó una alta prevalencia de problemas internalizantes y externalizantes. En contraste, otro estudio reportó un predominio de problemas de carácter internalizante (Sudnawa et al., 2024), mientras que otros autores describieron principalmente conductas problemáticas dirigidas al exterior (Ho et al., 2022; Mirošević et al., 2022). En la misma línea, los instrumentos de *screening* cuyo objetivo era detectar sintomatología compatible con el TEA determinaron que la mayoría de la muestra reportaba puntuaciones indicativas de presencia de dicha sintomatología, con mayor frecuencia que en estudios previos (Kayumi et al., 2022; Sudnawa et al., 2024; Yan et al., 2022). Las dificultades más prevalentes estaban relacionadas con las

interacciones sociales, problemas en el lenguaje y comunicación, y resistencia a los cambios de rutina.

Considerando el *Estudio II*, éste cuenta con numerosas limitaciones, siendo la principal el tamaño muestral, lo que afecta al poder estadístico y la generalización de los resultados. Sin embargo, la investigación incluye a la mayor parte de la muestra española perteneciente a la Asociación CTNNB1 España, por lo que constituye uno de los estudios con mayor tamaño muestral publicados hasta la fecha. Por otro lado, tanto la severidad de los síntomas como la edad de los evaluados difiere significativamente entre la muestra, lo que dificulta poder trazar un perfil fenotípico concluyente. Además, cabe destacar que algunos de los instrumentos seleccionados son respondidos de forma autónoma por los padres y, por tanto, podrían estar sesgados por la perspectiva subjetiva de los progenitores. Finalmente, tampoco se ha tenido en cuenta el impacto de las terapias en las variables evaluadas debido al diseño transversal del estudio.

El tercer y último artículo de la presente tesis doctoral (*Artículo III*), tuvo como objetivo realizar una comparación entre el rendimiento cognitivo y el funcionamiento adaptativo de pacientes con el síndrome CTNNB1 y pacientes diagnosticados con enfermedades análogas, la PC y el TEA. Debido al diagnóstico reciente de la enfermedad y su baja prevalencia, muchos pacientes con el síndrome CTNNB1 recibieron previamente diagnóstico de PC o TEA antes de acceder a una prueba genética. Además, al ser una enfermedad poco frecuente, se estima que muchos pacientes adultos estén diagnosticados de forma errónea con una de las dos enfermedades análogas mencionadas. Por tanto, el objetivo de este estudio fue comparar el funcionamiento cognitivo y adaptativo entre las tres patologías y poder establecer diferencias y analogías en su perfil fenotípico.

Respecto al funcionamiento cognitivo, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de forma generalizada en las tareas con componente verbal. Este hallazgo pone de manifiesto que los niños con dificultades en el aprendizaje tienen menos acceso a experiencias vitales y sociales enriquecedoras que promueven el desarrollo de las habilidades lingüísticas, tales como habilidades comunicativas o adquisición de vocabulario (Ballester-Plané et al., 2016). En cambio, los pacientes con síndrome CTNNB1, puntuaron significativamente peor en tareas de razonamiento no verbal y de carácter visuoespacial, tal y como ya indicaban Sudnawa et al. (2024). No obstante, estos autores puntualizan que las dificultades en tareas visuoespaciales podrían deberse a las alteraciones visuales prevalentes en los/las afectados/as por el síndrome CTNNB1. En la presente investigación, el protocolo de evaluación estuvo compuesto por tareas basadas en estímulos visuales tanto en los dominios verbales como en el visuoespacial; por ello, posibles alteraciones visuales no explicarían un mejor rendimiento en las tareas verbales frente a las visuales. En cambio, teniendo en cuenta la teoría de la inteligencia cristalizada y fluida propuesta por Cattell en 1943, un mejor rendimiento en tareas verbales respondería a la capacidad para integrar información nueva (inteligencia cristalizada), a diferencia de las tareas cognitivas no verbales o inteligencia fluida, las cuales se basan en tareas de lógica e integración visuoespacial y no dependen del conocimiento acumulado.

Tal y como se ha expuesto en el apartado de la introducción, al gen *CTNNB1* se le ha atribuido una función principal en la cognición, por lo que es plausible pensar que la β -catenina tenga también un rol esencial en los procesos cognitivos. Actualmente, la mayoría de estudios que evalúan el rol de la β -catenina lo hacen desde un enfoque bioquímico, a partir de modelos animales. Dichos artículos plantean que una desregulación de la actividad proteica causaría un cuadro clínico significativo. Por un lado, el exceso de actividad de la β -catenina genera ganancia de función de la proteína, lo

cual promueve la tumorigénesis, conocido como el proceso mediante el cual las células normales se transforman en cancerosas. Más concretamente, la mayoría de variantes patogénicas con ganancia de función son *missense* o mutaciones con cambio de sentido y ocurren con frecuencia en cánceres de tipo sólido y esporádicos, tales como los cánceres de endometrio e hígado (Kim y Jeong, 2019). Por el contrario, el déficit de actividad de la proteína β -catenina sería la causa del síndrome CTNNB1, producido por variantes patogénicas germinales de pérdida de función en el gen *CTNNB1* (Kharbanda, 2017). Por tanto, las alteraciones moleculares y funcionales del gen encontradas en el cáncer y en el síndrome del neurodesarrollo son opuestas, lo cual dificulta las opciones terapéuticas dirigidas al correcto funcionamiento del gen *CTNNB1*. Sin embargo, esta dualidad plantea un escenario biológico atractivo para comprender la interacción entre el cáncer y problemas del neurodesarrollo, estableciendo un paradigma comparativo de gran interés (Nunes-Xavier et al., en revisión). Además, en enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Huntington, la vía de señalización Wnt/ β -catenina se encuentra significativamente suprimida por mecanismos patogénicos, lo cual implica una reducción de los niveles de β -catenina (Ghatak y Raha, 2015; Jia et al., 2019). Por tanto, estudiar el papel de esta proteína desde otra perspectiva molecular y no tan conocida como es la haploinsuficiencia del gen *CTNNB1*, abre nuevas líneas de investigación y posibles estrategias terapéuticas. Estos enfoques no solo podrían contribuir a mejorar el tratamiento de los síntomas asociados a este síndrome, sino también permitir trasladar los hallazgos obtenidos a enfermedades neurodegenerativas más prevalentes, como la enfermedad de Alzheimer o la enfermedad de Huntington.

Por otro lado, algunos estudios afirman que la β -catenina es necesaria para la consolidación de la memoria en el hipocampo (Fortress et al., 2013). Según estudios *in vitro*, el papel de la proteína en el sistema nervioso central se basa en la regulación y

plasticidad de la sinapsis neuronal, teniendo un papel decisivo en el hipocampo. La sobreexpresión de la β -catenina en cultivos neuronales del hipocampo aumentaba el crecimiento dendrítico y arborización, mientras que la disminución de la proteína evitaría la morfogénesis dendrítica (Maguschak y Ressler, 2011). Dada su importancia para la plasticidad del hipocampo, la señalización de la vía Wnt probablemente regula los procesos de aprendizaje y memoria en esta estructura, concretamente el aprendizaje emocional y de la memoria declarativa (Fortress et al., 2013). Además, parece estar implicada en trastornos relacionados con la disminución de la memoria, como ocurre en la enfermedad de Alzheimer, así como en la formación de recuerdos con gran carga emocional. Por otro lado, diversos estudios evidencian el rol de la vía Wnt y la β -catenina en la memoria visuoespacial, atribuyendo estos procesos a un posible déficit funcional del hipocampo (Doeller et al., 2008; Tucci et al., 2014). En el *Artículo III* se adaptó y replicó el paradigma visuoespacial propuesto por Lee et al. (2017). Contrariamente a los resultados del estudio en el modelo animal, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas de rendimiento en la navegación visuoespacial entre el uso de *Landmarks* y la orientación a partir de la geometría del espacio. No obstante, se hipotetiza que quizás la asociación previa entre el *Landmark* y la ubicación no se establecieron de forma correcta o que el refuerzo no estuvo bien aplicado.

Asimismo, es necesario considerar las posibles interferencias en el rendimiento cognitivo derivadas de la ejecución de tareas motrices finas, lo cual se evidencia en la tarea de manipulación de objetos *Rompecabezas*, en la que no se observan diferencias entre los pacientes con PC y aquellos con síndrome CTNNB1. Mientras que Sudnawa et al. (2024) plantearon una caracterización cognitiva preliminar de pacientes con el síndrome CTNNB1, el tercer trabajo de esta tesis es el primer estudio que incluye una muestra control análoga con la que comparar el rendimiento cognitivo. Aunque en este

artículo no se incluyeron los resultados baremados de las puntuaciones cognitivas, la literatura existente afirma la presencia de discapacidad intelectual con distintos grados de afectación en los pacientes con síndrome CTNNB1 (Sudnawa et al., 2024).

En cuanto al funcionamiento adaptativo, se observaron principalmente diferencias significativas en la comparación entre los pacientes con TEA y aquellos con síndrome CTNNB1, obteniendo los pacientes con TEA mejores puntuaciones en la mayoría de las áreas relacionadas con el desempeño en actividades cotidianas. No obstante, no se encontraron diferencias en aquellas áreas relacionadas con el lenguaje y la interacción social, sugiriendo que ambos grupos de pacientes presentan un perfil lingüístico heterogéneo y dificultades en las interacciones sociales (Frye, 2018). Por otro lado, en comparación con el grupo diagnosticado con PC, no se observó un perfil diferenciado en tareas que demandaban un buen desempeño motor debido a la gravedad de su condición motriz. En cambio, en las tareas que dependían principalmente de habilidades cognitivas y de adecuación conductual, el grupo con PC mostró un mejor funcionamiento adaptativo. No obstante, es importante matizar que, aun habiendo encontrado diferencias significativas entre el síndrome CTNNB1 y el TEA y la PC, el protocolo clínico y neuropsicológico aplicado no sería suficiente como para establecer un diagnóstico diferencial entre ellas. Por tanto, ante la sospecha de un cuadro clínico similar al TEA o la PC, resulta necesario realizar pruebas genéticas que permitan descartar una etiología de origen genético. Conocer la etiología de una enfermedad es fundamental para identificar las especificidades médicas y de cuidado, y aplicar intervenciones terapéuticas ajustadas a la enfermedad.

Cabe destacar que el *Artículo III* presenta asimismo ciertas limitaciones que dificultan la generalización de los resultados. En primer lugar, y al igual que en el anterior artículo, el tamaño muestral es reducido y las franjas de edad evaluadas son muy amplias. Por

tanto, algunos de los instrumentos utilizados no son estrictamente apropiados para la edad cronológica de los participantes evaluados. El protocolo de evaluación creado seleccionó instrumentos que se adaptaban a las características de la muestra evaluada, como la ausencia de lenguaje expresivo o tener dificultades en la capacidad motriz fina y gruesa, así como acomodar a la etapa del desarrollo de los evaluados la complejidad de la tarea (Edgar et al., 2024). Futuras investigaciones deberían estudiar la progresión de los síntomas a partir de una metodología longitudinal con el objetivo de describir la trayectoria del perfil fenotípico del síndrome CTNNB1.

Tanto en el *Artículo II* como en el *III* se realizaron análisis correlacionales para estudiar la asociación entre la edad, el rendimiento cognitivo y el funcionamiento adaptativo. En relación con las pruebas neuropsicológicas, todas mostraron una correlación directa y estadísticamente significativa con la edad, indicando un mejor rendimiento a mayor edad, con la excepción de la prueba Peabody-III. Estos resultados se alinean con los hallados en los subdominios del VABS referentes a la comunicación, dado que en los subdominios “Expresivo” y “Receptivo” no mostraron mejoría con la edad, concluyendo así que los pacientes con síndrome CTNNB1 tienen un perfil lingüístico heterogéneo. En la misma línea, tampoco se halló una correlación estadísticamente significativa en los subdominios referentes al dominio Socialización, lo cual podría responder a dos motivos. En primer lugar, las dificultades en el lenguaje y la presencia de sintomatología compatible con el TEA dificultan tener un buen desempeño en las interacciones sociales y el establecimiento de relaciones interpersonales. Y, en segundo lugar, se podría deber al hecho de que los comportamientos sociales en la adolescencia requieren de mayor independencia, madurez y autonomía, a diferencia de las prácticas de socialización durante la infancia, las cuales podrían ajustarse más a las capacidades de los/las pacientes afectados/as por el síndrome CTNNB1 (Baker y Blacher, 2020). Contrariamente a los

resultados relativos al lenguaje y la socialización, los dominios referentes a las habilidades de la vida diaria, tales como tener autonomía en el cuidado personal y doméstico, o ser capaz de seguir las normas de la comunidad, al igual que las habilidades motoras finas, sí correlacionaron de forma significativa con la edad. Dicho resultado refuerza la importancia de la terapia ocupacional, centrada en el desarrollo de las habilidades necesarias para el desempeño en las actividades cotidianas, promoviendo así la autonomía e independencia de las personas afectadas.

Los artículos que conforman esta tesis pretenden ser un marco de referencia para los profesionales sanitarios a partir de los cuales tener información sobre el cuadro clínico de la enfermedad y poder ofrecer mejores tratamientos y abordajes terapéuticos a los/las afectados/as. Además, se propone un protocolo de evaluación específico para el síndrome CTNNB1 y EEN análogas, teniendo en cuenta las especificidades de la enfermedad, posibilitando así un mejor abordaje de las consecuencias asociadas. Futuras investigaciones deberían centrarse en el estudio de la progresión de los síntomas a fin de poder establecer el perfil fenotípico del síndrome CTNNB1 siguiendo el modelo de historia natural de la enfermedad. Asimismo, es necesaria la descripción del curso de la enfermedad en población adulta dado que la información disponible es significativamente escasa. Otra línea de investigación aún desconocida es la posible correlación fenotipo genotipo en el síndrome CTNNB1. Hasta la fecha, ningún estudio ha demostrado con resultados estadísticos dicha relación, aunque se han publicado varias aproximaciones teóricas (Mirošević et al., 2022; Žakelj et al., 2025).

En resumen, caracterizar el perfil clínico, psicológico y neuropsicológico del síndrome CTNNB1 a partir de un protocolo de evaluación estandarizado y replicable es útil y necesario para conocer la expresión de la enfermedad. Los hallazgos obtenidos en esta tesis permiten mejorar su comprensión y alcance, al igual que favorecen el

establecimiento de las bases para la creación de estrategias de intervención personalizadas. Sin embargo, todavía existen importantes retos por afrontar y una clara necesidad de promover la investigación multidisciplinar del síndrome CTNNB1.

VII. Conclusions

7. Conclusions

The key findings of this thesis, based on the three studies presented, can be summarised as follows:

- The literature review of the previous studies published related to CTNNB1 syndrome revealed that most articles had a medical approach, leaving behind aspects related to the cognitive and behavioural profile, which were only described as additional symptoms of the clinical examination. Therefore, little was known about the psychological and neuropsychological profile of the syndrome. Additionally, only a few articles had used standardised methods to assess these clinical manifestations with heterogeneous methodological approaches. Some of the instruments used did not take into consideration the clinical specificities of CTNNB1 syndrome patients, which lead to biased and inconclusive results. Finally, another major improvement needed to characterise the cognitive and behavioural profile is to study its progression using large samples and a longitudinal research design.
- The main clinical manifestations related to CTNNB1 syndrome include speech and motor milestones delay, microcephaly, abnormal muscle tone, sight problems and intellectual disability. It is worth mentioning that even though these symptoms are present in the vast majority of patients, its severity varies. However, some previous underrated behavioural symptoms that directly interfere with the well-being of the patients and their family would be sleep problems, impaired adaptive skills, maladaptive behaviour and autism spectrum disorder symptoms.
- There is a significant correlation between early onset of motor and language milestones achievement and current level of performance. Therefore, it is crucial that CTNNB1 syndrome patients benefit from early care therapies to stimulate the

development of motor and cognitive variables, even when that patient is no longer expected to achieve that developmental milestone anymore.

- CTNNB1 syndrome shares many clinical manifestations with analogous diseases that are more prevalent, such as autism spectrum disorder or cerebral palsy, but at the same time differs in some cognitive and adaptive functioning aspects. On one hand, autism spectrum disorder patients may have had generally better cognitive and adaptive functioning, as well as absence of motor difficulties. However, both presented challenges in social interaction and a heterogenous expressive language profile. On the other hand, CTNNB1 syndrome patients may present deficits in visuospatial and logical reasoning, and display better adaptive functioning compared to cerebral palsy patients, given that their motor impairments are less severe.
- It is essential that future research implement natural history studies in order to characterise the progression of symptoms, using standardised methodologies and a representative sample, which will have a major impact on the development of targeted therapeutic interventions.

Conclusiones

A continuación, se presentan las principales conclusiones extraídas a partir de los tres artículos científicos que conforman la tesis doctoral:

- La revisión de la literatura publicada sobre el síndrome CTNNB1 reflejó que los artículos adoptan un enfoque principalmente médico, dejando de lado aspectos relacionados con el perfil cognitivo y conductual, descritos como un síntoma adicional del cuadro clínico. Así, la información referente a los aspectos psicológicos y neuropsicológicos específicos del síndrome CTNNB1 son escasos. Además, muy pocos estudios han utilizado métodos estandarizados para evaluar dichas manifestaciones clínicas, empleando estrategias metodológicas heterogéneas. Más concretamente, ciertos instrumentos utilizados no tenían en cuenta las especificidades clínicas de los pacientes con el síndrome CTNNB1, por lo que dichos resultados podrían estar sesgados y no ser fiables. Finalmente, es necesario que futuras investigaciones caractericen la progresión de los síntomas a partir de muestras más amplias y siguiendo un diseño longitudinal.
- Las principales manifestaciones clínicas asociadas al síndrome CTNNB1 son; retraso en el desarrollo del habla y de las habilidades motoras, microcefalia, tono muscular anormal, problemas de visión y discapacidad intelectual. Aunque estas manifestaciones están presentes en la mayoría de los/las afectados/as, la severidad de los síntomas varía en cada caso. No obstante, este trabajo destaca la presencia de algunos síntomas conductuales previamente subestimados y con un alto impacto en el bienestar de los/las afectados/as y sus familias, tales como problemas de sueño, déficits en las habilidades adaptativas, problemas de conducta externalizantes e internalizantes y síntomas compatibles con el TEA.

- Existe una correlación estadísticamente significativa entre la adquisición de los hitos del desarrollo motores y lingüísticos en edades tempranas y el rendimiento actual en dichas áreas. Es fundamental que los pacientes con el síndrome CTNNB1 inicien terapias desde etapas tempranas para estimular el desarrollo motor y cognitivo, incluso cuando la persona afectada haya superado la ventana de desarrollo para esa habilidad.
- El síndrome CTNNB1 comparte manifestaciones clínicas con enfermedades análogas, siendo las más prevalentes el TEA y la PC, aunque se han podido establecer ciertas diferencias en relación a su desempeño cognitivo y su funcionamiento adaptativo. Por un lado, los pacientes con TEA suelen presentar mejor funcionamiento cognitivo y adaptativo, además de no manifestar dificultades motoras notables. Sin embargo, ambos grupos presentan dificultades en la interacción social y un perfil heterogéneo del lenguaje expresivo. Por otro lado, en comparación con los pacientes con PC, los pacientes con síndrome CTNNB1 obtuvieron un rendimiento inferior en razonamiento visuoespacial y lógico, aunque mostraron mejor funcionamiento adaptativo ya que presentan alteraciones motoras más leves.
- Es necesario que futuras investigaciones implementen estudios de historia natural para caracterizar la progresión de los síntomas, a partir de una metodología replicable y con una muestra representativa, lo cual tendrá un impacto sustancial en el desarrollo de intervenciones terapéuticas específicas.

VIII. Referencias

8. Referencias

- Abad-Mas, L., Ruiz-Andrés, R., Moreno-Madrid, F., Herrero, R. y Suay, E. (2013). Intervención psicopedagógica en el trastorno por déficit de atención/hiperactividad. *Revista de Neurología*, 57 (Suplemento 1), 193-203. <https://doi.org/10.33588/rn.57s01.2013290>
- Alexander, J. M., Vazquez-Ramirez, L., Lin, C., Antonoudiou, P., Maguire, J., Wagner, F. y Jacob, M. H. (2024). Inhibition of GSK3 α,β rescues cognitive phenotypes in a preclinical mouse model of CTNNB1 syndrome. *EMBO Molecular Medicine*, 16(9), 2109–2131. <https://doi.org/10.1038/s44321-024-00110-5>
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. American Psychiatric Publishing.
- Andersen, G. L., Irgens, L. M., Haagaas, I., Skranes, J. S., Meberg, A. E. y Vik, T. (2008). Cerebral palsy in Norway: Prevalence, subtypes and severity. *European Journal of Paediatric Neurology*, 12(1), 4–13. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2007.05.001>
- Asociación CTNNB1. (s.f.). *Asociación CTNNB1*. Recuperado el 2 de abril de 2025, de <https://asociacionctnnb1.org/>
- Baker, B. L. y Blacher, J. (2020). Brief report: Behavior disorders and social skills in adolescents with autism spectrum disorder: Does IQ matter? *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 50(6), 2226–2233. <https://doi.org/10.1007/s10803-019-03954-w>
- Ballester-Plané, J., Laporta-Hoyos, O., Macaya, A., Póo, P., Meléndez-Plumed, M., Vázquez, É., Delgado, I., Zubiaurre-Elorza, L., Narberhaus, A., Toro-Tamargo, E., Russi, M. E., Tenorio, V., Segarra, D. y Pueyo, R. (2016). Measuring

- intellectual ability in cerebral palsy: The comparison of three tests and their neuroimaging correlates. *Research in Developmental Disabilities*, 56, 83–98.
<https://doi.org/10.1016/j.ridd.2016.04.009>
- Barrón, F. (2010). *Sistema de Clasificación de la Habilidad Manual para niños con Parálisis Cerebral (MACS)*. Manual Ability Classification System for children with cerebral palsy 1-18 years. <https://www.macs.nu/index.php>
- Barrón, F. y Palomino, R. (2013). *Sistema de Clasificación de la Habilidad Manual para niños con Parálisis Cerebral de 1-4 años de edad (mini-MACS)*. Manual Ability Classification. System for children with cerebral palsy 1-4 years.
<https://www.macs.nu/index.php>
- Bawor, M., Dennis, B. B., Bhalerao, A., Plater, C., Worster, A., Varenbut, M., Daiter, J., Marsh, D. C., Desai, D., Steiner, M., Anglin, R., Pare, G., Thabane, L. y Samaan, Z. (2015). Sex differences in outcomes of methadone maintenance treatment for opioid use disorder: a systematic review and meta-analysis. *Canadian Medical Association Journal* open, 3(3), E344–E351.
<https://doi.org/10.9778/cmajo.20140089>
- Bedoukian, E. C., Forbes, G. y Scoles, D. (2024). Vitreoretinopathy in asymptomatic children with CTNNB1 Syndrome. *JAMA Ophthalmology*, 142(9), 874-878.
<https://doi.org/10.1001/jamaophthalmol.2024.2847>
- Blesson, A. y Cohen, J. S. (2020). Genetic counseling in neurodevelopmental disorders. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine*, 10(4), a036533.
<https://doi.org/10.1101/cshperspect.a036533>
- Bruni, O., Ottaviano, S., Guidetti, V., Romoli, M., Innocenzi, M., Cortesi, F. y Giannotti, F. (1996). The sleep disturbance scale for children (SDSC): Construction and

- validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *Journal of Sleep Research*, 5, 251-261. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1996.00251.x>
- Bulot, V., Ramond, F., Mauguière, F. y Mazzola, L. (2022). Startle disease: an overlooked symptom of CTNNB1-Related neurodevelopmental disorder with spastic diplegia and visual defects. *Neurology Genetics*, 8(6), e200039. <https://doi.org/10.1212/NXG.0000000000200039>
- Camacho-Conchucos, H. T., Matheus-Berrocal, F., Valdez-Maguiña, G. y Cartolin-Principe, R. (2014). Efecto de la terapia física y terapia ocupacional en una paciente con Síndrome de West. Reporte de un caso. *Revista Medica Herediana*, 25, 227-231.
- Cano-Villagrasa, A., López-Zamora, M. y González-Valles, B. (2024). *Abordaje logopédico en los trastornos del neurodesarrollo*. Editorial Tirant Lo Blanch.
- Cans, C., Dolk, H., Platt, M. J., Colver, A., Prasauskiene, A., Krägeloh-Mann, I. y SCPE Collaborative Group (2007). Recommendations from the SCPE collaborative group for defining and classifying cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology. Supplement*, 109, 35–38. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.tb12626.x>
- Cardoso, A. R., Lopes-Marques, M., Silva, R. M., Serrano, C., Amorim, A., Prata, M. J. y Azevedo, L. (2019). Essential genetic findings in neurodevelopmental disorders. *Human Genomics*, 13(1), 31. <https://doi.org/10.1186/s40246-019-0216-4>
- Chandran, J., Chowdhury, E. A., Perkinson, M., Jamier, T., Sutton, D., Wu, S., Dobson, C., Shah, D. K., Chessell, I. y Meno-Tetang, G. M. L. (2023). Assessment of AAV9 distribution and transduction in rats after administration through

Intrastriatal, Intracisterna magna and Lumbar Intrathecal routes. *Gene Therapy*, 30(1-2), 132–141. <https://doi.org/10.1038/s41434-022-00346-1>

Chauvet-Piat, E., François-Heude, M. C., Manes, G., Coget, A., Leboucq, N., Lecardonnel, B., Baide-Mairena, H., Allais, M., Touati, S., Sanchez, S., Khalil, M., Chevassus, H., Willems, M., Geneviève, D., Serrand, M., Mazzola, L., Dubard, V., Renaud, M., Le Camus, C., ... Roubertie, A. (2026). *CTNNB1*-related disorders: clinical and radiological contributions from a French cohort. *Frontiers in Neurology*, 17, 1754143. <https://doi.org/10.3389/fneur.2026.1754143>

Christine, C., Dolk, H., Platt, M. J., Colver, A., Prasauskiene, A., Krägeloh-Mann, I. y SCPE Collaborative Group (2007). Recommendations from the SCPE collaborative group for defining and classifying cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology. Supplement*, 109, 35–38. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.tb12626.x>

Ciani, L. y Salinas, P. C. (2005). WNTs in the vertebrate nervous system: from patterning to neuronal connectivity. *Nature Reviews. Neuroscience*, 6(5), 351–362. <https://doi.org/10.1038/nrn1665>

Conrad, D. F., Keebler, J. E., DePristo, M. A., Lindsay, S. J., Zhang, Y., Casals, F., Idaghdour, Y., Hartl, C. L., Torroja, C., Garimella, K. V., Zilversmit, M., Cartwright, R., Rouleau, G. A., Daly, M., Stone, E. A., Hurles, M. E., Awadalla, P. y 1000 Genomes Project (2011). Variation in genome-wide mutation rates within and between human families. *Nature Genetics*, 43(7), 712–714. <https://doi.org/10.1038/ng.862>

- Cotrina-Vinagre, F.J. (2023). *Medicina personalizada de enfermedades raras: del diagnóstico genético al fármaco*. [Tesis doctoral, Universidad Autónoma de Madrid]. Dialnet plus.
- Darling-White, M., Sakash, A. y Hustad, K. C. (2018). Characteristics of speech rate in children with cerebral palsy: a longitudinal study. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, 61(10), 2502-2515. https://doi.org/10.1044/2018_JSLHR-S-17-0003
- Dashti, S., Salehpour, S., Ghasemi, M. R., Sadeghi, H., Rostami, M., Hashemi-Gorji, F., Mirfakhraie, R., Yassaee, V. R. y Miryounesi, M. (2022). Identification of a novel de novo mutation in the CTNNB1 gene in an Iranian patient with intellectual disability. *Neurological Sciences*, 43(4), 2859-2863. <https://doi.org/10.1007/s10072-022-05904-4>
- Daunhauer, L. A., Fidler, D. J., Hahn, L., Will, E., Lee, N. R. y Hepburn, S. (2014). Profiles of everyday executive functioning in young children with down syndrome. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*, 119(4), 303–318. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-119.4.303>
- Devanna, P., Chen, X. S., Ho, J., Gajewski, D., Smith, S. D., Gialluisi, A., Francks, C., Fisher, S. E., Newbury, D. F. y Vernes, S. C. (2018). Next-gen sequencing identifies non-coding variation disrupting miRNA-binding sites in neurological disorders. *Molecular Psychiatry*, 23(5), 1375–1384. <https://doi.org/10.1038/mp.2017.30>
- Dixon, M. W., Stem, M. S., Schuette, J. L., Keegan, C. E. y Besirli, C. G. (2016). CTNNB1 mutation associated with familial exudative vitreoretinopathy (FEVR)

phenotype. *Ophthalmic Genetics*, 37(4), 468-470.
<https://doi.org/10.3109/13816810.2015.1120318>

Dixon-Salazar, T. J., Silhavy, J. L., Udpa, N., Schroth, J., Bielas, S., Schaffer, A. E., Olvera, J., Bafna, V., Zaki, M. S., Abdel-Salam, G. H., Mansour, L. A., Selim, L., Abdel-Hadi, S., Marzouki, N., Ben-Omran, T., Al-Saana, N. A., Sonmez, F. M., Celep, F., Azam, M.,... Gleeson, J. G. (2012). Exome sequencing can improve diagnosis and alter patient management. *Science Translational Medicine*, 4(138), 138ra78. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3003544>

Doeller, C., King, J. A. y Burgess, N. (2008). Parallel striatal and hippocampal systems for landmarks and boundaries in spatial memory. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(15), 5915-5920.
<https://doi.org/10.1073/pnas.0801489105>

Domínguez-Jiménez, I. y Calvo-Arenillas, J. I. (2015). Terapia ocupacional y su papel en atención temprana: revisión sistemática. *TOG (A Coruña)*, 12, 1-22.
<http://www.revistatog.com/num21/pdfs/revision3.pdf>

Dubruc, E., Putoux, A., Labalme, A., Rougeot, C., Sanlaville, D. y Edery, P. (2014). A new intellectual disability syndrome caused by CTNNB1 haploinsufficiency. *American Journal of Medical Genetics Part A*, 146A(6), 1571-1575.
<https://doi.org/10.1002/ajmg.a.36484>

Dunn, Ll, M. y Dunn, L. M. (1997). *Peabody Picture Vocabulary Test (PPVT-III)*. American Guidance Service.

Dunn, Ll. M., Dunn, L. M. y Arribas, D. (2010). *PPVT-III Peabody Test de Vocabulario en imágenes*. TEA Ediciones.

- Edgar, V., Dorsman, K. A., Horton, D., Messahel, S. y MacDonald, B. (2024). Neuropsychological assessment in rare pediatric neurogenetic disorders: considerations for cross-cultural clinical research. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 30(6), 900–917. <https://doi.org/10.1080/09297049.2023.2283939>
- Eliasson, A. C., Krumlinde-Sundholm, L., Rösblad, B., Beckung, E., Arner, M., Ohrvall, A. M. y Rosenbaum, P. (2006). The Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: Scale development and evidence of validity and reliability. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 48(7), 549–554. <https://doi.org/10.1017/S0012162206001162>
- Ellerbeck, K., Smith, C. y Courtemanche, A. (2015). Care of children with autism spectrum disorder. *Primary Care*, 42(1), 85–98. <https://doi.org/10.1016/j.pop.2014.09.004>
- Ferre-Fernández, M., Murcia-González, M. y Ríos-Díaz, J. (2020). Traducción y adaptación transcultural del Gross Motor Function Measure a la población española de niños con parálisis cerebral. *Revista de Neurología*, 71(5), 177-185. <https://doi.org/10.33588/rn.7105.2020087>
- Fortress, A. M., Schram, S. L., Tuscher, J. J. y Frick, K. M. (2013). Canonical Wnt signaling is necessary for object recognition memory consolidation. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 33(31), 12619–12626. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0659-13.2013>
- Frye R. E. (2018). Social skills deficits in Autism Spectrum Disorder: Potential biological origins and progress in developing therapeutic agents. *CNS drugs*, 32(8), 713–734. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0556-y>

- Fung, J. L. F., Yu, M. H. C., Huang, S., Chung, C. C. Y., Chan, M. C. Y., Pajusalu, S., Mak, C. C. Y., Hui, V. C. C., Tsang, M. H. Y., Yeung, K. S., Lek, M. y Chung, B. H. Y. (2020). A three-year follow-up study evaluating clinical utility of exome sequencing and diagnostic potential of reanalysis. *NPJ Genomic Medicine*, 5(1), 37. <https://doi.org/10.1038/s41525-020-00144-x>
- Gandotra, A., Csaba, S., Sattar, Y., Cserényi, V., Bizonics, R., Cserjesi, R. y Kotyuk, E. (2021). A Meta-analysis of the relationship between motor skills and executive functions in typically-developing children. *Journal of Cognition and Development*, 23(1), 83–110. <https://doi.org/10.1080/15248372.2021.1979554>
- García-Ron, A., Arriola-Pereda, G., Machado-Casas, I. S., Pascual-Pascual, I., Garriz-Luis, M., García-Ribes, A., Paredes-Mercado, C., Aguilera, S. y Peña-Segura, J. L. (2022). Parálisis cerebral. En Asociación Española de Pediatría (Ed.), *Protocolo diagnósticos y terapéuticos en pediatría* (pp. 103-114). <https://www.aeped.es/protocolos/>
- Garone, G., Innocenti, A., Grasso, M., Mandarino, A., Capuano, A., Della Bella, G., Frascarelli, F., Diodato, D., Onesimo, R., Zampino, G., Novelli, A., Digilio, M. C., Bartuli, A., Dentici, M. L., Parisi, P., Galosi, S., Tonduti, D., Bertini, E., Sinibaldi, L. y Specchio, N. (2024). Movement disorder phenotype in CTNNB1-syndrome: A complex but recognizable phenomenology. *Parkinsonism & Related Disorders*, 126, 107057. <https://doi.org/10.1016/j.parkreldis.2024.107057>
- Ghatak, S. y Raha, S. (2015). Micro RNA-214 contributes to proteasome independent downregulation of beta catenin in Huntington's disease knock-in striatal cell model STHdhQ111/Q111. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 459(3), 509–514. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2015.02.137>

- Gilissen, C., Hehir-Kwa, J. Y., Thung, D. T., van de Vorst, M., van Bon, B. W., Willemsen, M. H., Kwint, M., Janssen, I. M., Hoischen, A., Schenck, A., Leach, R., Klein, R., Tearle, R., Bo, T., Pfundt, R., Yntema, H. G., de Vries, B. B., Kleefstra, T., Brunner, H. G., ... Veltman, J. A. (2014). Genome sequencing identifies major causes of severe intellectual disability. *Nature*, *511*(7509), 344–347. <https://doi.org/10.1038/nature13394>
- Girard, S. L., Bourassa, C. V., Lemieux-Perreault, L. P., Legault, M. A., Barhdadi, A., Ambalavanan, A., Brendgen, M., Vitaro, F., Noreau, A., Dionne, G., Tremblay, R. E., Dion, P. A., Boivin, M., Dubé, M. P. y Rouleau, G. A. (2016). Paternal age explains a major portion of de novo germline mutation rate variability in healthy individuals. *PloS One*, *11*(10), e0164212. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0164212>
- Hall, A. C., Lucas, F. R. y Salinas, P. C. (2000). Axonal remodeling and synaptic differentiation in the cerebellum is regulated by WNT-7a signaling. *Cell*, *100*(5), 525–535. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80689-3](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80689-3)
- Hamdan, F. F., Srour, M., Capo-Chichi, J. M., Daoud, H., Nassif, C., Patry, L., Massicotte, C., Ambalavanan, A., Spiegelman, D., Diallo, O., Henrion, E., Dionne-Laporte, A., Fougerat, A., Pshezhetsky, A. V., Venkateswaran, S., Rouleau, G. A. y Michaud, J. L. (2014). De novo mutations in moderate or severe intellectual disability. *PLoS Genetics*, *10*(10), e1004772. <https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1004772>
- Hidecker, M. J. C., Paneth, N., Rosenbaum, P. L., Kent, R. D., Lillie, J., Eulenberg, J. B., Chester, K., Johnson, B., Michalsen, L., Evatt, M. y Taylor, K. (2011). Developing and validating the Communication Function Classification System (CFCFS) for

- individuals with cerebral palsy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 53(8), 704-710. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2011.03996>
- Ho, S. K. L., Tsang, M. H. Y., Lee, M., Cheng, S. S. W., Luk, H. L., Lo, I. F. M. y Chung, B. H. Y. (2022a). CTNNB1 Neurodevelopmental Disorder. *Gene Reviews* [Internet]. University of Washington.
- Ho, S., Tsang, M. H., Fung, J. L., Huang, H., Chow, C. B., Cheng, S. S., Luk, H. M., Chung, B. H. Y. y Lo, I. F. (2022b). CTNNB1-related neurodevelopmental disorder in a Chinese population: A case series. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 188(1), 130–137. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62504>
- Hodges, H., Fealko, C. y Soares, N. (2020). Autism spectrum disorder: definition, epidemiology, causes, and clinical evaluation. *Translational Pediatrics*, 9 (Suppl 1), S55–S65. <https://doi.org/10.21037/tp.2019.09.09>
- Houwen, S., Visser, L., van der Putten, A. y Vlaskamp, C. (2016). The interrelationships between motor, cognitive, and language development in children with and without intellectual and developmental disabilities. *Research in Developmental Disabilities*, 53-54, 19–31. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2016.01.012>
- Huber, A. H., Nelson, W. J. y Weis, W. I. (1997). Three-dimensional structure of the armadillo repeat region of beta-catenin. *Cell*, 90(5), 871-882. [https://doi.org/10.1016/s0092-8674\(00\)80352-9](https://doi.org/10.1016/s0092-8674(00)80352-9).
- Huerta, M. y Lord, C. (2012). Diagnostic evaluation of autism spectrum disorders. *Pediatric Clinics of North America*, 59(1), 103–111. <https://doi.org/10.1016/j.pcl.2011.10.018>

- Human Gene Mutation Database (2025). *The Human Gene Mutation Database at the Institute of Medical Genetics in Cardiff*. <https://www.hgmd.cf.ac.uk/ac/index.php>
- Hyman, S. L., Levy, S. E. y Myers, S. M. (2020). Identification, evaluation, and management of children with autism spectrum disorder. *Pediatrics*, 145(1), e20193447. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3447>
- Hsu, W. L., Ma, Y. L., Liu, Y. C., Tai, D. J. C. y Lee, E. H. Y. (2020). Restoring Wnt6 signaling ameliorates behavioral deficits in MeCP2 T158A mouse model of Rett syndrome. *Scientific Reports*, 10(1074). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-57745-w>
- Ji, Y., Xia, Q., Zhang, H., Huo, H., Cao, X., Wang, W. y Gu, Q. (2023). Whole exome sequencing identified two novel truncation mutations in the CTNNB1 gene associated with neurodevelopmental disorder, language dysfunction, and microcephaly in Chinese children. *Child Neurology Open*, 10. <https://doi.org/10.1177/2329048X231184184>
- Jia, L., Piña-Crespo, J. y Li, Y. (2019). Restoring Wnt/ β -catenin signaling is a promising therapeutic strategy for Alzheimer's disease. *Molecular Brain*, 12(1), 104. <https://doi.org/10.1186/s13041-019-0525-5>
- Johnson, C. P., Myers, S. M. y American Academy of Pediatrics Council on Children With Disabilities (2007). Identification and evaluation of children with autism spectrum disorders. *Pediatrics*, 120(5), 1183–1215. <https://doi.org/10.1542/peds.2007-2361>
- Kanne, S. M., Gerber, A. J., Quirnbach, L. M., Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V. y Saulnier, C. A. (2011). The role of adaptive behavior in autism spectrum disorders:

- implications for functional outcome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 41(8), 1007–1018. <https://doi.org/10.1007/s10803-010-1126-4>
- Kaplan, E., Goodglass, H. y Weintraub, S. (2001). *Boston Naming Test*. Lippincott Williams and Wilkins.
- Kaplan, E., Goodglass, H. y Weintraub, S. (2005). *Test de Denominación de Boston*. Panamericana.
- Keith, D. y Arellano, I. T. (2012). *Sistema de Clasificación de Comunicación Funcional (CFCS) para Personas con Parálisis Cerebral*. Instituto Nacional de Rehabilitación.
- Keeratisitroj, O., Thawinchai, N., Siritaratiwat, W., Buntragulpoontawee, M. y Pratoomsot, C. (2018). Prognostic predictors for ambulation in children with cerebral palsy: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Disability and Rehabilitation*, 40(2), 135-143. <https://doi.org/10.1080/09638288.2016.1250119>
- Kenworthy, L., Case, L., Harms, M. B., Martin, A. y Wallace, G. L. (2010). Adaptive behavior ratings correlate with symptomatology and IQ among individuals with high-functioning autism spectrum disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 40(4), 416–423. <https://doi.org/10.1007/s10803-009-0911-4>
- Kharbanda, M., Pliz, D. T., Tomkins, S., Chandler, K., Saggar, A., Fryer, A., McKay, V., Louro, P., Smith, J. C., Burn, J., Kini, U., De Bruca, A., FitzPatrick, D. R., Kinning, E. y Study, D. D. D. (2017). Clinical features associated with CTNNB1 de novo loss of function mutations in ten individuals. *European Journal Medical Genetics*, 60(2), 130-135. <https://doi.org/10.1016/j.ejmg.2016.11.008>

- Kim, S. y Jeong, S. (2019). Mutation Hotspots in the β -Catenin Gene: Lessons from the Human Cancer Genome Databases. *Molecules and cells*, 42(1), 8–16. <https://doi.org/10.14348/molcells.2018.0436>
- Korkman, M., Kirk, U. y Kemp, S. (2014). *NEPSY-II: Evaluación neuropsicológica infantil*. Pearson Educación.
- Krupp, D. R., Barnard, R. A., Duffourd, Y., Evans, S. A., Mulqueen, R. M., Bernier, R., Rivière, J. B., Fombonne, E. y O’Roak, B. J. (2017). Exonic mosaic mutations contribute risk for autism spectrum disorder. *The American Journal of Genetics*, 101(3), 369-390. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.07.016>
- Kuechler, A., Willemsen, M. H., Albrecht, B., Bacino, C. A., Bartholomew, D. W, van Bokhoven, H., van den Boogaard, M. J. H., Bramswig, N., Büttner, C., Cremer, K., Czeschik, J. C., Engels, H., van Gassen, K., Graf, E., van Haelst, M., He, W., Hogue, J. S., Kempers, M., Koolen, D.... Wieczorek, D. (2015). De novo mutations in beta-catenin (CTNNB1) appear to be a frequent cause of intellectual disability: expanding the mutational and clinical spectrum. *Human Genetics*, 134(1), 97-109. <https://doi.org/10.1007/s00439-014-1498-1>.
- Lee, E., Choi, J. Y. y Yang, S. S. (2025). Case report: Discovery of novel CTNNB1 mutations and comparison of clinical characteristics in two patients with NEDSDV. *Frontiers in Genetics*, 16, 1502756. <https://doi.org/10.3389/fgene.2025.1502756>
- Lee, S., Jang, S. S., Park, S., Yoon, J. G., Kim, S. Y., Lim, B. C. y Chae, J. H. (2022). The extended clinical and genetic spectrum of CTNNB1-related neurodevelopmental disorder. *Frontiers in Pediatrics*, 10, 960450. <https://doi.org/10.3389/fped.2022.960450>

- Lee, S. A. y Spelke, E. S. (2010). Two systems of spatial representation underlying navigation. *Experimental Brain Research*, 206(2), 179-188.
<https://doi.org/10.1007/s00221-010-2349-5>
- Lee, S. A., Tucci, V. y Vallortigara, G. (2017). Spatial impairment and memory in genetic disorders: Insight from mouse models. *Brain Sciences*, 7(17), 1-8.
<https://doi.org/10.3390/brainsci7020017>
- Lee, J., Yoo, J., Lee, S. y Jang, D.H. (2023). CTNNB1-related neurodevelopmental disorder mimics cerebral palsy: case report. *Frontiers in Pediatrics*, 11.
<https://doi.org/10.3389/fped.2023.1201080>
- Lesnyak, O., Marini, F., Sokolnikova, P., Sorokina, M., Sukhareva, K., Artamonova, I., Kenis, V., Tkach, O., Kostareva, A. y Brandi, M.L. (2024). Skeletal abnormalities, pediatric-onset severe osteoporosis, and multiple fragility fractures in a patient with a novel CTNNB1 de novo variant. *Bone Reports*, 21, 101777.
<https://doi.org/10.1016/j.bonr.2024.101777>
- Levy, D., Ronemus, M., Yamrom, B., Lee, Y. H., Leotta, A., Kendall, J., Marks, S., Lakshmi, B., Pai, D., Ye, K., Buja, A., Krieger, A., Yoon, S., Troge, J., Rodgers, L., Iossifov, I. y Wigler, M. (2011). Rare de novo and transmitted copy-number variation in autistic spectrum disorders. *Neuron*, 70(5), 886–897.
<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.05.015>
- de Ligt, J., Willemsen, M. H., van Bon, B. W. M., Kleefstra, T., Yntema, H. G., Kroes, T., Vulto-van Silfhout, A. T., Koolen, D. A., de Vries, P., Gilissen, C., del Rosario, M., Hoischen, A., Scheffer, H., de Vries, B. B. A., Brunner, H. G., Veltman, J. A. y Vissers, L. E. L. M. (2012). Diagnostic exome sequencing in persons with severe

intellectual disability. *New England Journal of Medicine*, 367(20), 1921-1929.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa1206524>.

Locatelli, C., Onnivello, S., Antonaros, F., Feliciello, A., Filoni, S., Rossi, S., Pulina, F., Marcolin, C., Vianello, R., Toffalini, E., Ramacieri, G., Martelli, A., Procaccini, G., Sperti, G., Caracausi, M., Pelleri, M. C., Vitale, L., Pirazzoli, G. L., Strippoli, P., Cocchi, G., ... Lanfranchi, S. (2021). Is the age of developmental milestones a predictor for future development in down syndrome? *Brain Sciences*, 11(5), 655.
<https://doi.org/10.3390/brainsci11050655>

Loomes, R., Hull, L. y Mandy, W. P. L. (2017). What is the male-to-female ratio in Autism Spectrum Disorder? A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 56(6), 466–474.
<https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.03.013>

Lopes-Marques, M., Mort, M., Carneiro, J., Azevedo, A., Amaro, A. P., Cooper, D. N. y Azevedo, L. (2024). Meta-analysis of 46,000 germline de novo mutations linked to human inherited disease. *Human Genomics*, 18(1), 20.
<https://doi.org/10.1186/s40246-024-00587-8>

López-Rivera, J. A., Pérez-Palma, E., Symonds, J., Lindy, A. S., McKnight, D. A., Leu, C., Zuberi, S., Brunklaus, A., Møller, R. S. y Lal, D. (2020). A catalogue of new incidence estimates of monogenic neurodevelopmental disorders caused by de novo variants. *Brain: A Journal of Neurology*, 143(4), 1099–1105.
<https://doi.org/10.1093/brain/awaa051>

Luo, Y., Shan, G., Guo, W., Smrt, R. D., Johnson, E. B., Li, X., Pfeiffer, R. L., Szulwach, K. E., Duan, R., Barkho, B. Z., Li, W., Liu, C., Jin, P. y Zhao, X. (2010). Fragile x mental retardation protein regulates proliferation and differentiation of adult

- neural stem/progenitor cells. *PLoS Genetics*, 6(4), e1000898.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1000898>
- MacDonald, M., Lord, C. y Ulrich, D. (2013). The relationship of motor skills and adaptive behavior skills in young children with autism spectrum disorders. *Research in Autism Spectrum Disorders*, 7(11), 1383–1390.
<https://doi.org/10.1016/j.rasd.2013.07.020>
- MacLennan A. (1999). A template for defining a causal relation between acute intrapartum events and cerebral palsy: international consensus statement. *BMJ (Clinical Research ed.)*, 319(7216), 1054–1059.
<https://doi.org/10.1136/bmj.319.7216.1054>
- Magraner, X. (2024, 5 de diciembre). Genética nace como especialidad fechando en 2026 sus primeras plazas MIR. *Redacción Médica*.
<https://www.redaccionmedica.com/secciones/medicina/genetica-nace-como-especialidad-fechando-en-2026-sus-primeras-plazas-mir-4607>
- Maguschak, K. A. y Ressler, K. J. (2012). The dynamic role of beta-catenin in synaptic plasticity. *Neuropharmacology*, 62(1), 78–88.
<https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2011.08.032>
- Mantilla, C., Suárez-Medallo, I., Duque-Jaramillo, A. y Navas, M. C. (2015). Mecanismos de señalización por β -catenina y su papel en la carcinogénesis. *CES Medicina*, 29(1), 109-128.
- Martín del Valle, F., García-Pérez, A. y Losada del Pozo, R. (2022). Trastornos del espectro del autismo. En Asociación Española de Pediatría (Ed.), *Protocolo diagnósticos y terapéuticos en pediatría* (pp. 75-83).
<https://www.aeped.es/protocolos/>

- Mastrogiuseppe, M., Bertelsen, N., Bedeschi, M. F. y Lee, S. A. (2019). The spatiotemporal organization of episodic memory and its disruption in a neurodevelopmental disorder. *Scientific Reports*, 9(1), 18447. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-53823-w>
- Mayer-Benarous, H., Benarous, X., Vonthron, F. y Cohen, D. (2021). Music therapy for children with Autistic Spectrum Disorder and/or other neurodevelopmental disorders: A systematic review. *Frontiers in Psychiatry*, 12, 643234. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2021.643234>
- Mills, J. D., Iyer, A. M., van Scheppingen, J., Bongaarts, A., Anink, J. J., Janssen, B., Zimmer, T. S., Spliet, W. G., van Rijen, P. C., Jansen, F. E., Feucht, M., Hainfellner, J. A., Krsek, P., Zamecnik, J., Kotulska, K., Jozwiak, S., Jansen, A., Lagae, L., Curatolo, P., ... Aronica, E. (2017). Coding and small non-coding transcriptional landscape of tuberous sclerosis complex cortical tubers: implications for pathophysiology and treatment. *Scientific Reports*, 7(1), 8089. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-06145-8>
- Mirošević, Š., Khandelwal, S., Amerson, E., Parks, E., Parks, M., Cochran, L., González-Hernández, A., Ferraro, M., Lisowski, L., Perez-Iturralde, A., Chung, W., Jacob, M. H., Žakelj, N., Lainšček, D., Forstnerič, V., Sušjan, P., Maruna, M., Jerala, R. y Osredkar, D. (2025). Paving the way toward treatment solutions for CTNNB1 syndrome: A patient organization perspective. *Therapeutic Advances in Rare Disease*, 6. <https://doi.org/10.1177/26330040251318355>
- Mirošević, S., Khandelwal, S., Sušjan, P., Žakelj, N., Gosar, D., Forstnerič, V., Lainšček, D., Jerala, R. y Osredkar, D. (2022). Correlation between phenotype and genotype

- in CTNNB1 syndrome: A systematic review of literature. *Molecular Sciences*, 23(20). <https://doi.org/10.3390/ijms232012564>
- Moeinafshar, A., Tehrani-Fateh, S., Sadeghi, H., Karimzadeh, P., Mirfakhraie, R., Hashemi-Gorji, F., Larki, P., Miryounesi, M. y Ghasemi, M. R. (2023). Alopecia areata-like pattern of baldness: the most recent update and the expansion of novel phenotype and genotype in CTNNB1 gene. *Neurological Sciences*, 44(11), 4041-4048. <https://doi.org/10.1007/s10072-023-06922-6>
- Moeschler, J. B., Shevell, M. y Committee on Genetics (2014). Comprehensive evaluation of the child with intellectual disability or global developmental delays. *Pediatrics*, 134(3), e903–e918. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-1839>
- Moreno-De-Luca, A., Myers, S. M., Challman, T. D., Moreno-De-Luca, D., Evans, D. W. y Ledbetter, D. H. (2013). Developmental brain dysfunction: revival and expansion of old concepts based on new genetic evidence. *The Lancet. Neurology*, 12(4), 406–414. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70011-5](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70011-5)
- Moreno-Gelis, H., Sánchez-Mora, A., Sesé-Martínez, P., el Kaadouchi-Talhaoui, L. y Alcantud-Marín, F. (2023). SRS-2 (Escala de Capacidad de Respuesta Social): Resultados preliminares de la adaptación española en la versión preescolar. En A. Ygual y B. Roselló (Eds.), *Actas del XI Congreso Internacional de Psicología y Educación: Bienestar psicológico y digitalización: El gran reto de la psicología hoy* (pp. 144–150). Universitat de València.
- Mouga, S., Almeida, J., Café, C., Duque, F. y Oliveira, G. (2015). Adaptive profiles in autism and other neurodevelopmental disorders. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 45(4), 1001–1012. <https://doi.org/10.1007/s10803-014-2256-x>

- Mroch, A. R., Flanagan, J. D. y Stein, Q. P. (2012). Solving the puzzle: case examples of array comparative genomic hybridization as a tool to end the diagnostic odyssey. *Current Problems in Pediatric and Adolescent Health Care*, 42(3), 74–78. <https://doi.org/10.1016/j.cppeds.2011.10.003>
- Muhle, R. A., Reed, H. E., Vo, L. C., Mehta, S., McGuire, K., Veenstra-VanderWeele, J. y Pedapati, E. (2017). Clinical diagnostic genetic testing for individuals with developmental disorders. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 56(11), 910–913. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2017.09.418>
- Nagy, N., Pál, M., Nagy, D., Bokor, B. A., Zimmermann, A., Gellén, B., Salamon, A., Sztriha, L., Klivényi, P. y Széll, M. (2024). A novel de novo truncating variant in a Hungarian patient with CTNNB1 neurodevelopmental disorder. *BMC Pediatrics*, 24(47), 1-6. <https://doi.org/10.1186/s12887-023-04509-w>
- Narcisa, V., Discenza, M., Vaccari, E., Rosen-Sheidley, B., Hardan, A. Y. y Couchon, E. (2013). Parental interest in a genetic risk assessment test for autism spectrum disorders. *Clinical Pediatrics*, 52(2), 139–146. <https://doi.org/10.1177/0009922812466583>
- National Human Genome Research Institute [NHGRI]. (2024). *Mutación sin sentido*. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health. <https://www.genome.gov/es/genetics-glossary/Mutacion-sin-sentido#:~:text=Definici%C3%B3n,que%20probablemente%20no%20sea%20funcional.>

- National Library of Medicine [NIH]. (2025). *CTNNB1 Neurodevelopmental Syndrome – Natural History Study (Dragonfly)*. Clinical Trials. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT07167732>
- New York State Department of Health [NYSDOH]. (2005). *Guía rápida de consulta: Trastornos de la motricidad. Evaluación e intervención para niños pequeños (de 0 a 3 años)*. New York State Department of Health.
- Niguidula, N., Alamillo, C., Shahmirzadi Mowlavi, L., Powis, Z., Cohen, J. S. y Farwell Hagman, K. D. (2018). Clinical whole-exome sequencing results impact medical management. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 6(6), 1068–1078. <https://doi.org/10.1002/mgg3.484>
- Nip, I. S., Green, J. R. y Marx, D. B. (2011). The co-emergence of cognition, language, and speech motor control in early development: a longitudinal correlation study. *Journal of Communication Disorders*, 44(2), 149–160. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2010.08.002>
- Novak, I., Morgan, C., Adde, L., Blackman, J., Boyd, R. N., Brunstrom-Hernandez, J., Cioni, G., Damiano, D., Darrah, J., Eliasson, A. C., de Vries, L. S., Einspieler, C., Fahey, M., Fehlings, D., Ferriero, D. M., Fethers, L., Fiori, S., Forssberg, H., Gordon, A. M., ... Badawi, N. (2017). Early, accurate diagnosis and early intervention in Cerebral Palsy: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA Pediatrics*, 171(9), 897–907. <https://doi.org/10.1001/jamapediatrics.2017.1689>
- Nunes-Xavier, C. E., Pallarès-Sastre, M., Rodríguez-Ramos, A., Bañuelos, S., Cortajarena, I., Cavaliere, F., Ruiz-Espinoza, C., Llano-Rivas, I., García, M., Amayra, I. y Pulido, R. (2025). Genotype-phenotype characterization and functional reconstitution of pathogenic β -catenin variants from CTNNB1

syndrome patients. *PLoS Genetics*, 21(10), e1011907.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1011907>

Nunes-Xavier, C.E., Rodríguez-Ramos, A. y Pulido, R. β -catenin at the crossroads of cancer and neurodevelopment. *Trends in Cancer*. (en revisión).

Onesimo, R., Sforza, E., Trevisan, V., Leoni, C., Giorgio, V., Rigante, D., Kuczynska, E.M., Proli, F., Agazzi, C., Limongelli, D., Digilio, M. C., Dentici, M. L., Macchiaiolo, M., Novelli, A., Bartuli, A., Sinibaldi, L., Tartaglia, M. y Zampino, G. (2023). From feeding challenges to oral-motor dyspraxia: A comprehensive description of 10 new cases with CTNNB1 syndrome. *Genes*, 14(10).
<https://doi.org/10.3390/genes14101843>

Orphanet. (2024). *Síndrome de discapacidad intelectual grave-diplejía espática progresiva*. Orphanet.
<https://www.orpha.net/es/disease/detail/404473?name=ctnnb1%20s%C3%ADndrome&mode=name>

Ortiz, A., Robayo, V. y Alejo de Paula, L. A. (2014). Revisión sistemática de las intervenciones para la estimulación en niños con retraso motor de 0 a 12 meses de edad. *Movimiento Científico*, 8(1), 118-130.

Oskoui, M., Coutinho, F., Dykeman, J., Jetté, N. y Pringsheim, T. (2013). An update on the prevalence of cerebral palsy: A systematic review and meta-analysis. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 55(6), 509–519.
<https://doi.org/10.1111/dmcn.12080>

O'Roak, B. J., Deriziotis, P., Lee, C., Vives, L., Schwartz, J. J., Girirajan, S., Karakoc, E., Mackenzie, A. P., Ng, S. B., Baker, C., Rieder, M. J., Nickerson, D. A., Bernier,

- R., Fisher, S. E., Shendure, J. y Eichler, E. E. (2011). Exome sequencing in sporadic autism spectrum disorders identifies severe de novo mutations. *Nature Genetics*, 43(6), 585–589. <https://doi.org/10.1038/ng.835>
- Pagerols, M., Bosch, R., Prat, R., Pagespetit, È., Cilveti, R., Chaparro, N., Esteve, A. y Casas, M. (2023). The sleep disturbances for children: psychometric properties and prevalence of sleep disorders in Spanish children aged 6-16 years. *Journal of Sleep Research*, 32(4), e13871. <https://doi.org/10.1111/jsr.13871>
- Panagiotou, E. S., Sanjuro-Soriano, C., Poulter, J. A., Lord, E. C., Dzulova, D., Kondo, H., Hiyoshi, A., Chung, B. H., Chu, Y. W., Lai, C. H. Y., Tafoya, M. E., Karjosukarso, D., Collin, R. W. J., Topping, J., Downey, L. M., Ali, M., Inglehearn, C. F. y Toomes, C. (2017). Defects in the cell signaling mediator β -catenin cause the retinal vascular condition FEVR. *The American Journal of Human Genetics*, 100(6), 960-968. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2017.05.001>.
- Paparella, A., Squeo, G. M., Di Venere, E., Cardea, E., Mazza, T., Castellana, S., Kerkhof, J., McConkey, H., Sadikovic, B., Sinibaldi, L., Digilio, M. C. y Merla, G. (2022). Genome-wide DNA methylation profiling and exome sequencing resolved a long-time misdiagnosed case. *Journal of Human Genetics*, 67(9), 547-551. <https://doi.org/10.1038/s10038-022-01043-y>
- Parenti, I., Rabaneda, L. G., Schoen, H. y Novarino, G. (2020). Neurodevelopmental Disorders: From genetics to functional pathways. *Trends in Neurosciences*, 43(8), 608–621. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2020.05.004>
- Parichha, A., Datta, D., Singh, A., Talwar, I., Yadav, S., Bose, M., Suresh, V., Mirošević, Š., Žakelj, N., Gosar, D., Osredkar D. y Tole, S. (2025). An evolutionarily conserved role for CTNNB1/ β -catenin in regulating the development of the

corpus callosum. *iScience*, 28(9), 113335.
<https://doi.org/10.1016/j.isci.2025.113335>

Parner, E. T., Baron-Cohen, S., Lauritsen, M. B., Jørgensen, M., Schieve, L. A., Yeargin-Allsopp, M. y Obel, C. (2012). Parental age and autism spectrum disorders. *Annals of Epidemiology*, 22(3), 143–150.
<https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2011.12.006>

Pennington, L., Mjøen, T., Andrada, M. G., & Murray, J. (2010). *Viking Speech Scale* (versión en español) [Documento PDF]. SCPE – Surveillance of Cerebral Palsy in Europe. <https://scpe.edu.eacd.org/sites/default/files/SCPE-NET-Annexes-WP4-Viking-Speech-Scale-ES.pdf>

Pennington, L., Virella, D., Mjøen, T., da Graça Andrada, M., Murray, J., Colver, A., Himmelmann, K., Rackauskaite, G., Greitane, A., Prasauskiene, A., Andersen, G. y de la Cruz, J. (2013). Development of the Viking Speech Scale to classify the speech of children with cerebral palsy. *Research in Developmental Disabilities*, 34(10), 3202–3210. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.06.035>

Percy, A. K., Lane, J., Annese, F., Warren, H., Skinner, S. A. y Neul, J. L. (2018). When Rett syndrome is due to genes other than MECP2. *Translational Science of Rare Disease*, 3(1), 49-53. <https://doi.org/10.3233/TRD-180021>.

Pereña, J. y Santamaría, P. (2005). *Cuestionario de Comunicación Social (SCQ)*. TEA Ediciones.

Pérez, R., Santamaría, O. y Berges, L. (2006). Terapia ocupacional en atención temprana. En Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud de Zaragoza (Ed.), *Anales de la Escuela Universitaria de Ciencias de la Salud de Zaragoza* (pp. 41-66). Servicio de Publicaciones. Universidad de Zaragoza.

- Perrin, E. C. y Sheldrick, R. C. (2013). *The Survey of Well-being of Young Children (SWYC)*. Tufts Medical Center. <https://www.tuftsmedicine.org/medical-professionals-trainees/academic-departments/department-pediatrics/survey-well-being-young-children>
- Pietersz, K. L., Martier, R. M., Baatje, M. S., Liefhebber, J. M., Brouwers, C. C., Pouw, S. M., Fokkert, L., Lubelski, J., Petry, H., Martens, G. J. M., van Deventer, S. J., Konstantinova, P. y Blits, B. (2021). Transduction patterns in the CNS following various routes of AAV-5-mediated gene delivery. *Gene Therapy*, 28(7-8), 435–446. <https://doi.org/10.1038/s41434-020-0178-0>
- Pipo-Deveza, J., Fehlings, D., Chitayat, D., Yoon, G., Sroka, H. y Tein, I. (2018). Rationale for dopa-responsive CTNNB1/ β -catenin deficient dystonia. *Movement Disorders*, 33(4), 656-657. <https://doi.org/10.1002/mds.27320>
- Pistoia, M., Abad-Mas, L. y Etchepareborda, M. C. (2004). Abordaje psicopedagógico del trastorno por déficit de atención con hiperactividad con el modelo de entrenamiento de las funciones ejecutivas. *Revista de Neurología*, 38 (Suplemento 1), 149-155. <https://doi.org/10.33588/rn.38S1.2004059>
- Reddihough, D. S. y Collins, K. J. (2003). The epidemiology and causes of cerebral palsy. *The Australian Journal of Physiotherapy*, 49(1), 7–12. [https://doi.org/10.1016/s0004-9514\(14\)60183-5](https://doi.org/10.1016/s0004-9514(14)60183-5)
- Robins, D. L., Fein, D. y Barton, M. L. (2009). *Modified Checklist for Autism in Toddlers, Revised, with Follow-Up (M-CHAT-R/F)*. Self-published. <https://www.mchatscreen.com/>
- Rosenbaum, P., Paneth, N., Leviton, A., Goldstein, M., Bax, M., Damiano, D., Dan, B. y Jacobsson, B. (2007). A report: the definition and classification of cerebral palsy

April 2006. *Developmental Medicine and Child Neurology. Supplement, 109*, 8–14.

Rossetti, L. Z., Bekheirnia, M. R., Lewis, A. M., Mefford, H. C., Golden-Grant, K., Tarczy-Hornoch, K., Briere, L. C., Sweetser, D. A., Walker, M. A., Kravets, E., Stevenson, D. A., Bruenner, G., Sebastian, J., Knapo, J., Rosenfeld, J. A., Marcogliese, P. C. y Wrangler, M. F. (2020). Missense variants in CTNNB1 can be associated with vitreoretinopathy - Seven new cases of CTNNB1 - associated neurodevelopmental disorder including a previously unreported retinal phenotype. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 9 (1), e1542. <https://doi.org/10.1002/mgg3.1542>

de Rubeis, S., He, X., Goldberg, A. P., Poultney, C. S., Samocha, K., Cicek, A. E., Kou, Y., Liu, L., Fromer, M., Walker, S., Singh, T., Klei, L., Kosmicki, J., Shih-Chen, F., Aleksic, B., Biscaldi, M., Bolton, P. F., Brownfeld, J. M., Cai, J., ... Buxbaum, J. D. (2014). Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*, 515(7526), 209–215. <https://doi.org/10.1038/nature13772>

Russell, D. J., Rosenbaum, P. L., Avery, L. M. y Lane, M. (2002). *Gross Motor Function Measure (GMFM-66 and GMFM-88) User's Manual*. Mac Keith Press.

Rutter, M., Bailey, A. y Lord, C. (2003). *The Social Communication Questionnaire (SCQ)*. WPS Western Psychology Services.

Sadowska, M., Sarecka-Hujar, B. y Kopyta, I. (2020). Cerebral Palsy: Current opinions on definition, epidemiology, risk Factors, classification and treatment options. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 16, 1505–1518. <https://doi.org/10.2147/NDT.S235165>

- Saranti, A., Dragoumi, P., Papavasiliou, A. y Zafeiriou, D. (2024). Current approach to cerebral palsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, 51, 49–57. <https://doi.org/10.1016/j.ejpn.2024.05.015>
- Savatt, J. M. y Myers, S. M. (2021). Genetic testing in neurodevelopmental disorders. *Frontiers in Pediatrics*, 9, 526779. <https://doi.org/10.3389/fped.2021.526779>
- Schaefer, G. B. y Bodensteiner, J. B. (1992). Evaluation of the child with idiopathic mental retardation. *Pediatric Clinics of North America*, 39(4), 929–943. [https://doi.org/10.1016/s0031-3955\(16\)38381-x](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)38381-x)
- Sebat, J., Lakshmi, B., Malhotra, D., Troge, J., Lese-Martin, C., Walsh, T., Yamrom, B., Yoon, S., Krasnitz, A., Kendall, J., Leotta, A., Pai, D., Zhang, R., Lee, Y. H., Hicks, J., Spence, S. J., Lee, A. T., Puura, K., Lehtimäki, T., ... Wigler, M. (2007). Strong association of de novo copy number mutations with autism. *Science (New York, N.Y.)*, 316(5823), 445–449. <https://doi.org/10.1126/science.1138659>
- Sellers, D., Mandy, A., Pennington, L., Hankins, M. y Morris, C. (2013). Development and reliability of a system to classify eating and drinking ability of people with cerebral palsy. *Developmental Medicine Child Neurology*, 15(3), 245–251. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12352>.
- Short, P. J., McRae, J. F., Gallone, G., Sifrim, A., Won, H., Geschwind, D. H., Wright, C. F., Firth, H. V., FitzPatrick, D. R., Barrett, J. C. y Hurles, M. E. (2018). De novo mutations in regulatory elements in neurodevelopmental disorders. *Nature*, 555(7698), 611–616. <https://doi.org/10.1038/nature25983>
- Sinibaldi, L., Garone, G., Mandarino, A., Iarossi, G., Chioma, L., Dentici, M., Merla, G., Agolini, E., Micalizzi, A., Mancini, C., Niceta, M., Macchiaiolo, M., Diodato, D., Onesimo, R., Blandino, R., Delogu, A. B., de Rosa, G., Trevisan, V., Iademarco,

- M. y Calcagni, G. (2023). Congenital heart defects in CTNNB1 syndrome: raising clinical awareness. *Clinical Genetics*, 104(5), 528-541. <https://doi.org/10.1111/cge.14404>
- Skefos, J., Cummings, C., Enzer, K., Holiday, J., Weed, K., Levy, E., Yuce, T., Kemper, T. y Bauman, M. (2014). Regional alterations in purkinje cell density in patients with autism. *PloS One*, 9(2), e81255. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0081255>
- Spagnoli, C., Salerno, G. G., Rizzi, S., Frattini, D., Koskenvuo, J. y Fusco, C. (2022). Novel CTNNB1 variant leading to neurodevelopmental disorder with spastic diplegia and visual defects plus peripheral neuropathy: A case report. *American Journal of Medical Genetics*, 188 (10), 3118-3120. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.62902>
- Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V. y Balla, D. A. (2016). *Vineland 3. Spanish parent/caregiver form Comprehensive version*. Pearson Clinical.
- Sparrow, S. S., Cicchetti, D. V. y Saulnier, C. A. (2016). *Vineland Adaptive Behaviour Scales – Third Edition*. Pearson Clinical.
- Srivastava, S., Cohen, J. S., Vernon, H., Barañano, K., McClellan, R., Jamal, L., Naidu, S. y Fatemi, A. (2014). Clinical whole exome sequencing in child neurology practice. *Annals of Neurology*, 76(4), 473–483. <https://doi.org/10.1002/ana.24251>
- Stadskleiv, K., Jahnsen, R., Andersen, G. L. y von Tetzchner, S. (2018). Neuropsychological profiles of children with cerebral palsy. *Developmental Neurorehabilitation*, 21(2), 108–120. <https://doi.org/10.1080/17518423.2017.1282054>

- Stoodley, C. J., D'Mello, A. M., Ellegood, J., Jakkamsetti, V., Liu, P., Nebel, M. B., Gibson, J. M., Kelly, E., Meng, F., Cano, C. A., Pascual, J. M., Mostofsky, S. H., Lerch, J. P. y Tsai, P. T. (2017). Altered cerebellar connectivity in autism and cerebellar-mediated rescue of autism-related behaviors in mice. *Nature Neuroscience*, 20(12), 1744–1751. <https://doi.org/10.1038/s41593-017-0004-1>
- Sudnawa, K. K., Garber, A., Cohen, R., Calamia, S., Kanner, C. H., Montes, J., Bain, J. M., Fee, J. F. y Chung, W. K. (2024). Clinical phenotypic spectrum of CTNNB1 neurodevelopmental disorder. *Clinical Genetics*, 105(5), 523-532. <https://doi.org/10.1111/cge.14487>.
- Sun, W., Xiao, X., Li, S., Jia, X., Wang, P. y Zhang, Q. (2019). Germline mutations in CTNNB1 associated with syndromic FEVR or Norrie Disease. *Investigative Ophthalmology & Visual Science*, 60(1), 93-97. <https://doi.org/10.1167/iovs.18-25142>
- Tabatadze, N., Tomas, C., McGonigal, R., Lin, B., Schook, A. y Ruttenberg, A. (2012). Wnt transmembrane signaling and long-term spatial memory. *National Institutes of Health*, 22(6), 1228-1241. <https://doi.org/10.1002/hipo.20991>
- Takezawa, Y., Kikuchi, A., Haginoya, K., Niihori, T., Numata-Uematsu, Y., Inui, T., Yamamura-Suzuki, S., Miyabayashi, T., Anzai, M., Suzuki-Muromoto, S., Okubo, Y., Endo, W., Togashi, N., Kobayashi, Y., Onuma, A., Funayama, R., Shirota, M., Nakayama, K., Aoki, Y. y Kure, S. (2018). Genomic analysis identifies masqueraders of full-term cerebral palsy. *Annals of Clinical Translational Neurology*, 5(5), 538-551. <https://doi.org/10.1002/acn3.551>
- Thapar, A., Cooper, M. y Rutter, M. (2017). Neurodevelopmental disorders. *The Lancet Psychiatry*, 4(4), 339-346. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(16\)30376-5](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30376-5)

- Thevenon, J., Duffourd, Y., Masurel-Paulet, A., Lefebvre, M., Feillet, F., el Chehadeh-Djebbar, S., St-Onge, J., Steinmetz, A., Huet, F., Chouchane, M., Darmency-Stamboul, V., Callier, P., Thauvin-Robinet, C., Faivre, L. y Rivière, J. B. (2016). Diagnostic odyssey in severe neurodevelopmental disorders: toward clinical whole-exome sequencing as a first-line diagnostic test. *Clinical Genetics*, 89(6), 700-707. <https://doi.org/10.1111/cge.12732>
- Tomaszewski, B., Fidler, D., Talapatra, D. y Riley, K. (2018). Adaptive behaviour, executive function and employment in adults with Down syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 62(1), 41–52. <https://doi.org/10.1111/jir.12450>
- Tschirren, L., Bauer, S., Hanser, C., Marsico, P., Sellers, D. y van Hedel, H. J. A. (2018). The eating and drinking ability classification system: Concurrent validity and reliability in children with cerebral palsy. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 60(6), 611–617. <https://doi.org/10.1111/dmcn.13751>
- Tucci, V., Kleefstra, T., Hardy, A., Heise, I., Maggi, S., Willemsen, M. H., Hilton, H., Esapa, C., Simon, M., Buenavista, M. T., McGuffin, L. J., Vizer, L., Dodero, L., Tsiftaris, S., Romero, R., Nillesen, W. N., Vissers, L. E. L. M., Kempers, M. J., Bulto-van Silfhout, A. T.... Nolan, P. M. (2014). Dominant β -catenin mutations cause intellectual disability with recognizable syndromic features. *The Journal of Clinical Investigation*, 124(4), 1468-1482. <https://doi.org/10.1172/JCI70372>
- Valenta, T., Hausmann, G. y Basler, K. (2012). The many faces and functions of β -catenin. *The EMBO Journal*, 31(12), 2714-2736. <https://doi.org/10.1038%2Femboj.2012.150>
- Viale, B., Song, L., Petrenko, V., Wenger-Combremont, A. L., Contestabile, A., Bocchi, R., Salmon, P., Carleton, A., An, L., Vutskits, L. y Kiss, J. Z. (2019). Transient

- Deregulation of Canonical Wnt Signaling in Developing Pyramidal Neurons Leads to Dendritic Defects and Impaired Behavior. *Cell Reports*, 27(5), 1487–1502.e6. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2019.04.026>
- Verhoeven, W. M. A., Egger, J. I. M., Jongbloed, R. E., van Putten, M. M., de Bruin-van Zandwijk, M., Zwemer, A. S., Pfundt, R. y Willemsen, M. H. (2020). A de novo CTNNB1 novel splice variant in an adult female with severe intellectual disability. *International Medical Case Reports Journals*, 13, 487-492. <https://doi.org/10.2147/IMCRJ.S270487>
- Walsh, C. A., Morrow, E. M. y Rubenstein, J. L. (2008). Autism and brain development. *Cell*, 135(3), 396–400. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2008.10.015>
- Wang, C., Geng, H., Liu, W. y Zhang, G. (2017). Prenatal, perinatal, and postnatal factors associated with autism: A meta-analysis. *Medicine*, 96(18), e6696. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006696>
- Wang, S. H., Zhou, Q., Chen, K. Y., Ceng, C. Q., Zhan, G. D., You, C., Xing, Y., Zou, Y. Y. y Deng, H. Z. (2024). Cognitive-adaptive functioning gap and mediating factors that impact adaptive functioning in Chinese preschool-aged children with Autism Spectrum Disorder. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 54(8), 3107–3121. <https://doi.org/10.1007/s10803-023-06029-z>
- Wang, H., Zhao, Y., Yang, L., Han, S. y Qi, M. (2019). Identification of a novel splice mutation in CTNNB1 gene in a Chinese family with both severe intellectual disability and serious visual defects. *Neurological Sciences*, 40(8), 1701-1704. <https://doi.org/10.1007/s10072-019-03823-5>
- Wechsler, D. y Naglieri, J. A. (2011). *Escala No Verbal de Aptitud Intelectual de Wechsler. Medida no verbal de la inteligencia general*. Pearson Clinical.

- Whitehurst, G. J., Smith, M., Fischel, J. E., Arnold, D. S. y Lonigan, C. J. (1991). The continuity of babble and speech in children with specific expressive language delay. *Journal of Speech and Hearing Research*, 34(5), 1121–1129. <https://doi.org/10.1044/jshr.3405.1121>
- Winczewska-Wiktor, A., Badura-Stronka, M., Monies-Nowicka, A., Nowicki, M. M., Steinborn, B., Latos-Bieleńska, A. y Monies, D. (2016). A de novo CTNNB1 nonsense mutation associated with syndromic atypical hyperekplexia, microcephaly and intellectual disability: a case report. *BMC Neurology*, 16(35). <https://doi.org/10.1186/s12883-016-0554-y>
- Wiznitzer M. (2004). Autism and tuberous sclerosis. *Journal of child neurology*, 19(9), 675–679. <https://doi.org/10.1177/08830738040190090701>
- Yan, D., Sun, Y., Xu, N., Yu, Y. y Zhan, Y. (2022). Genetic and clinical characteristics of 24 mainland Chinese patients with CTNNB1 loss-of-function variants. *Molecular Genetics & Genomic Medicine*, 10 (11), e2067. <https://doi.org/10.1002/mgg3.2067>
- Žakelj, N., Gosar, D., Mirošević, Š., Sanders, S. J., Ljungdhal, A., Kohani, S., Huang, S., Leong, LI., An, Y., Teo, M. J., Moultrie, F., Jerala, R., Lainšček, D., Forstnerič, V., Sušjan, P., Lisowski, L., Perez-Iturralde, A., Mrak, J. O., Edwin-Chan, H. Y. y Osredkar D. (2025). Genotypic, functional, and phenotypic characterization in CTNNB1 neurodevelopmental syndrome. *Human Genetics and Genomics Advances*, 6(4), 100483. <https://doi.org/10.1016/j.xhgg.2025.100483>
- Zhuang, W., Ye, T., Wang, W., Song, W. y Tan, T. (2023). CTNNB1 in neurodevelopmental disorders. *Frontiers in Psychiatry*, 14(1143328). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2023.1143328>

IX. Anexos

9. Anexos

9.1 Cuestionario *ad hoc* del neurodesarrollo

1. IDENTIFICADORES:

- Nombre y apellidos de la madre/padre:
- Fecha actual:
- Ciudad y provincia de residencia:
- Nombre del niño@:
- Edad:
- Sexo:
- Edad en la que se le diagnosticó con el Síndrome CTNNB1:
- ¿Tiene algún otro diagnóstico significativo?
 - ¿Cuál?
 - ¿Qué tratamiento ha recibido?

2. EMBARAZO:

- Edad de la madre en el momento del embarazo:
- ¿Fue el primer embarazo?
- ¿Experimentó algún problema durante el embarazo?
 - ¿Cuáles?
 - ¿Tomó algún tipo de medicación o se le realizó algún procedimiento?

3. NACIMIENTO

- Fecha de nacimiento:
- ¿Fue atendido en un hospital?
- Duración del parto:
- ¿Fue un parto inducido? Razones:
- Periodo de gestación:
- Peso en el nacimiento:
- ¿Le fue practicada la cesárea? Razones:
- ¿Se emplearon fórceps?
- ¿Se le empleó anestesia?
- ¿Precisó incubadora? ¿Cuánto tiempo?

4. ÉPOCA NEONATAL

Actividad y reactividad:

- ¿Llanto débil?
- ¿Dormía más que otros niños?
- ¿Era menos activo que otros niños?
- ¿Era más irritable que otros niños?
- ¿Parecía sentirse molesto cuando se le cogía en brazos?
- ¿Se le diagnosticó microcefalia?
- ¿Tiene algún tipo de dimorfismo facial?

Trastornos de alimentación (en la época neonatal): responda SÍ o NO

- Cólicos:
- Dificultades de succión:
- Boca seca:
- Vómitos excesivos:
- Pérdida de peso:
- Otros:

Enfermedades:

- ¿Tuvo alguna otra enfermedad significativa durante la época neonatal?
 - ¿Cuál?
 - ¿Estuvo hospitalizado?

5. DESARROLLO SOMÁTICO

- ¿Talla o peso inferior en algún momento de su vida?
 - Edad:
 - Percentil en el que estaba según el año:

Desarrollo motor grueso: indique el mes/edad en la que alcanzó el hito.

- Responde con una sonrisa cuando se le habla y fija la mirada:
- Sostener la cabeza unos segundos:
- Se da la vuelta de boca abajo a hacia arriba:
- Sentarse con apoyo:
- Mantenerse de pie con apoyo:
- Balbucear/parlotear:
- Sentarse sin apoyo:
- Rastreo:

- Gatear:
- Coge un vaso con las dos manos/ tirar una pelota/ pasar páginas:
- Primeros pasos con apoyo:
- Primeros pasos sin apoyo:
- Andar más de 10 pasos:
- Garabatos en un papel:
- Encajar piezas:

Desarrollo sensorial:

- Problemas con la vista que requieran gafas:
 - Indique qué problemas:
- ¿Es sensible a la luz?
- ¿Es sensible a los sonidos fuertes?
- ¿Es sensible a los olores fuertes?
- ¿Es sensible a los sabores?
- Sensibilidad al dolor (escasa/excesiva/normal):

Vegetativos:

- ¿Tiene problemas persistentes de sueño o tuvo? Indique cuando:
- ¿Toma medicación para dormir?
 - ¿Cuál?
 - ¿Qué mejoras/cambios ha experimentado?

Alimentación:

- ¿Tiene actualmente problemas de alimentación?
 - Descríbalos:

Funciones visuoespaciales:

- ¿Se orienta bien dentro de casa? (conoce la distribución)
- ¿Tiene buena orientación en espacios no conocidos?
- ¿Se orienta bien en espacios conocidos (ej. ¿en el parque?)?
- ¿Reconoce los recorridos habituales (ej. de casa al parque)?

Control intestinal/vejiga:

- ¿Tiene control de vejiga?
 - ¿A qué edad/meses adquirió el control?
- ¿Tiene control intestinal?
 - ¿A qué edad/meses adquirió el control?

Lenguaje expresivo: indique el mes/año en el que alcanzo el hito.

- ¿Cuál es la principal forma de comunicación de su hij@? Gestual/Verbal/Ambas
- Primeros signos de intencionalidad de comunicación:
- Primeras palabras:
 - ¿Cuáles fueron?
- Combinación de dos palabras:
- Frases de tres palabras o más:
- ¿Tiene dificultades de pronunciación?

6. SÍNTOMAS MOTORES:

- ¿Dificultad para realizar tareas con las manos? ¿Con las dos por igual?
- ¿Dificultad de emplear utensilios o herramientas?
- ¿Dificultar para ordenar su ropa o vestirse?
- ¿Presenta espasticidad muscular actualmente o presentó en algún momento?
 - En qué parte del cuerpo:
- ¿Presenta hipotonía muscular o presentó en el algún momento?
 - En qué parte del cuerpo:
 - Usa DAFOS o algún tipo de soporte para desplazarse:

7. ESCOLARIZACIÓN:

- ¿En qué curso escolar está?
- ¿Asiste a una escuela ordinaria o va a un centro de necesidades especiales?

En caso de asistir a una escuela ordinaria:

- ¿Qué ayudas se le ofrecen y el tiempo?
- ¿De qué forma se le adapta el currículum académico?

En caso de asistir a un centro de necesidades especiales:

- ¿Cuáles son las competencias académicas que está trabajando?
- ¿Qué servicios se les ofrece desde el centro (ej. Fisioterapeuta, logopedia...)

8. TERAPIAS (Fisioterapia, equinoterapia, logopedia, terapia ocupacional, musicoterapia, fisioterapia acuática...)

Indique a continuación las terapias que ha realizado anterior y actualmente a partir de la siguiente tabla.

[illegible]

9.2 Trabajos adicionales

- Nunes-Xavier, C. E., **Pallarès-Sastre, M.**, Rodríguez-Ramos, A., Bañuelos, S., Cortajarena, I., Cavaliere, F., Ruiz-Espinoza, C., Llano-Rivas, I., García, M., Amayra, I. y Pulido, R. (2025). Genotype-phenotype characterization and functional reconstitution of pathogenic β -catenin variants from CTNNB1 syndrome patients. *PLoS Genetics*, 21(10), e1011907.
<https://doi.org/10.1371/journal.pgen.1011907>
 [IF: 3.7, Q2 Genetics & Heredity]



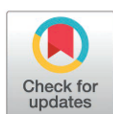
RESEARCH ARTICLE

Genotype-phenotype characterization and functional reconstitution of pathogenic β -catenin variants from CTNNB1 syndrome patients

Caroline E. Nunes-Xavier^{1,2,*}, Mercè Pallarès-Sastre³, Ana Rodríguez-Ramos^{1,2}, Sonia Bañuelos^{4,5}, Irun Cortajarena^{4,5}, Fabio Cavaliere^{6,7}, Cynthia Ruiz-Espinoza^{1,8}, Isabel Llano-Rivas^{1,9}, Maitane García³, Imanol Amayra³, Rafael Pulido^{1,2,10,*}

1 Biobizkaia Health Research Institute, Barakaldo, Spain, **2** CIBERER, ISCIII, Madrid, Spain, **3** Neuro-e-Motion Research Team, Department of Psychology, Faculty of Health Sciences. University of Deusto, Bilbao, Spain, **4** Department of Biochemistry and Molecular Biology, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain, **5** Biofisika Institute (UPV/EHU-CSIC), University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain, **6** Achucarro Basque Center for Neuroscience, The Basque Biomodels Platform for Human Research (BBioH), Leioa, Spain, **7** CIBERNED, ISCIII, Madrid, Spain, **8** Department of Pediatrics, Basurto University Hospital, Bilbao, Spain, **9** Department of Genetics, Cruces University Hospital, Barakaldo, Spain, **10** Ikerbasque, The Basque Foundation for Science, Bilbao, Spain

* rpulidomurillo@gmail.com, rafael.pulidomurillo@bio-bizkaia.eus (RP); carolinenunesxavier@gmail.com, carolineenlisabeth.nunes-xavier@bio-bizkaia.eus (CENX)



9.3 Dictamen del Comité de Ética



**DICTAMEN DEL COMITÉ DE ÉTICA EN LA INVESTIGACIÓN DE LA
UNIVERSIDAD DE DEUSTO**

Ref: ETK-24/23-24

Tras la evaluación del proyecto *Caracterización neuropsicológica del síndrome CTNBN1: implicaciones de la β -catenina en el funcionamiento cognitivo*, que presenta el Dr. D. Imanol Amayra Caro, en calidad de-investigador principal en la Universidad de Deusto, el Comité de Ética, tal y como se hace constar en el acta de la reunión del 19 de diciembre de 2023 en la que se tomó el acuerdo, emite un informe favorable.

El Comité de Ética en Investigación considera que desde el punto de vista ético el proyecto es adecuado en todo lo referente a la protección y evitación de riesgos a los participantes y el respeto a la autonomía. Asimismo, se ajusta a los principios metodológicos, éticos y jurídicos que debe tener este tipo de investigación. No se observan riesgos de ningún tipo para los participantes y se establecen medidas adecuadas que ofrecen suficientes garantías éticas durante su desarrollo.

El proyecto tiene en cuenta la regulación sobre de protección de datos personales (UE 2016/679) aprobada por la Comisión y el Consejo de la UE en abril de 2016 en relación al i) procedimiento de consentimiento informado; ii) acceso a datos personales; iii) el uso de datos para el interés público; y iv) las responsabilidades de los investigadores responsables del proyecto.

Y para que así conste,

DE LA
CRUZ
AYUSO
MARIA
CRISTINA -
30626305
B

Dra. Dña. Cristina de la Cruz Ayuso
Coordinadora del Comité de Ética en Investigación
Universidad de Deusto

