Michele Moreira Nunes

**Avaliação do funcionamento cognitivo de pacientes com
Síndrome de Williams-Beuren**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de: Pediatria

Orientadora: Dra: Chong Ae Kim

Co-orientador: Dr: Francisco B. A. Júnior

São Paulo
2010

Michele Moreira Nunes

**Avaliação do funcionamento cognitivo de pacientes com
Síndrome de Williams-Beuren**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Doutor em Ciências

Programa de: Pediatria

Orientadora: Dra: Chong Ae Kim

Co-orientador: Dr: Francisco B. A. Júnior

São Paulo
2010

Versão Original Corrigida

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Nunes, Michele Moreira

Avaliação do funcionamento cognitivo de pacientes com Síndrome de
Williams-Beuren / Michele Moreira Nunes. -- São Paulo, 2010.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pedriatria.

Orientadora: Chong Ae Kim.

Descritores: 1.Síndrome de Williams 2.Avaliação 3.Cognição 4.Déficit visuo-
espacial 5.Traços autísticos

USP/FM/DBD-410/10

Dedicatória

A minha filha Vitória, meu maior tesouro.

Aos meus queridos pais Antônio e Suzana, por todo incansável incentivo a minha carreira, por terem me ensinado o grande valor do respeito, da perseverança, da dedicação, da responsabilidade, pela valiosa oportunidade de ser sua filha.

Ao meu irmão Vinícius, pela amizade e pela certeza de poder contar sempre com ele.

AGRADECIMENTOS

A Deus, que é o meu orientador divino, e que me guia nesses caminhos, nem sempre fáceis, porém necessários de serem percorridos como parte do meu crescimento espiritual e pessoal.

Aos pacientes e seus familiares pelo exemplo de fé, humildade, carinho, respeito e disponibilidade que foram fundamentais para a realização deste trabalho.

A minha orientadora Dra Chong, pesquisadora incansável, pela confiança depositada em mim, pela motivação e disponibilidade durante a orientação.

Ao meu co-orientador Dr Francisco B. Assumpção Jr., pela confiança, paciência, respeito e competência.

A Presidente da Associação Brasileira de Síndrome de Williams-Beuren – Jô Nunes, mãe da Jéssica, quem eu pude conhecer e admirar pela sua incansável luta na busca pelo respeito e direitos dos portadores de SWB.

A Silvana Alves do Nascimento – Vice Presidente da Associação Brasileira de Síndrome de Williams-Beuren.

A Elizabeth Martins Campoy, secretária da Associação Brasileira de Síndrome de Williams-Beuren.

A Dra Adriana Bühler do Nascimento, médica geneticista e diretora científica da Associação Brasileira de Síndrome de Williams-Beuren.

A Dra Rachel Honjo, exemplo de competência e profissionalismo.

A bióloga Roberta Lelis Dutra.

As médicas do grupo de genética do Icr pelos esclarecimentos quanto aos termos médicos.

Ao Dr. Ullysses Dória Filho, pela paciência e auxílio na realização da análise estatística.

As funcionárias da Secretaria de Pós-Graduação, pelas orientações constantes ao longo da realização deste trabalho.

A Bibliotecária Marinalva Aragão da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP, pela elaboração da ficha catalográfica.

A Márcia Arruda (funcionária) e a bibliotecária Valéria Lombardi da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – FMUSP.

A Bibliotecária Mariza Kazue Umetsu do Instituto da Criança - FMUSP – pela elaboração da revisão bibliográfica.

As colegas Ester Vargem Rodrigues – Assistente Social e Vera Alice Alcântara dos Santos Amaral – Pedagoga.

A Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP, pelo auxílio financeiro desta pesquisa.

E, finalmente, a todos que, de alguma forma não se encontram aqui citados, mas que possuem minha consideração e reconhecimento para este estudo.

HOMENAGEM A JESSICA NUNES HERCULANO (in memória)

É Preciso Saber Viver

Composição: Erasmo Carlos / Roberto Carlos

Quem espera que a vida
Seja feita de ilusão
Pode até ficar maluco
Ou morrer na solidão
É preciso ter cuidado
Pra mais tarde não sofrer
É preciso saber viver
Toda pedra do caminho
Você pode retirar
Numa flor que tem espinhos
Você pode se arranhar
Se o bem e o mal existem
Você pode escolher
É preciso saber viver
É preciso saber viver
É preciso saber viver
É preciso saber viver
Saber viver, saber viver!

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: Adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com List of Journals Indexed in Index Medicus.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

INTRODUÇÃO 01

Considerações históricas 03

Incidência 04

Quadro Clínico 05

Etiologia e Diagnóstico da SWB 06

Fenótipo Neurocognitivo 13

Síndrome de Williams Beuren e Autismo 17

JUSTIFICATIVA 19

OBJETIVOS 21

METODOLOGIA 23

Procedimentos 24

Casuística 24

Crerérios de inclusão 25

Tratamento dos dados 25

Instrumentos de avaliação 25

WAIS - Wechsler adult intelligence scale 25

WISC - Wechsler intelligence scale children 25

Figuras complexas de Rey 29

Escala de traços autísticos – ATA 30

RESULTADOS 32

DISCUSSÃO 40

CONCLUSÕES 52

ANEXOS 54

BIBLIOGRAFIA 81

LISTA DE ABREVIATURAS

ATA - Escala de Traços Autísticos

CAPPesq - Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

FISH - Fluorescence In Situ Hybridisation

EAS – Estenose de aorta supravalvar

EAP – Estenose de artéria pulmonar

ELN - Genes da elastina

Icr - Unidade de Genética do Instituto da Criança

LIMK1 - LIM-KINASE 1

MLPA - Multiplex Ligationdependent Probe Amplification

QI - Quociente Intelectual

QIE - Quociente Intelectual de Executivo

QIT - Quociente Intelectual Total

QIV - Quociente Intelectual Verbal

SWB - Síndrome de Williams-Beuren

WAIS - Wechsler adult intelligence scale

WISC - Wechsler intelligence scale children

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - Descrição das variáveis do WISC – III: Função verbal

TABELA 2 - Descrição das variáveis do WISC – III: Função execução

TABELA 3 - Descrição das variáveis do QI verbal, execução e total (WISC – III).

TABELA 4 - Descrição dos índices de compreensão verbal, organização perceptual, resistência à distração e velocidade de processamento (WISC – III).

TABELA 5 - Descrição das variáveis do WAIS – III: Função verbal

TABELA 6 - Descrição das variáveis do WAIS – III: Função execução

TABELA 7 - Descrição das variáveis do QI verbal, execução e total (WAIS – III).

TABELA 8 - Descrição dos índices de compreensão verbal, organização perceptual, índice e memória operacional e velocidade de processamento (WAIS – III).

TABELA 9 - Descrição das variáveis do déficit visuo-espacial

TABELA 10 – Descrição das variáveis de sujeitos com presença de traços autísticos e sem traços autísticos, divididos por sexo.

TABELA 11- Descrição das variáveis de sujeitos com presença de traços autísticos e sem traços autísticos versus déficit visuo-espacial.

TABELA 12 – Descrição do tamanho da deleção com presença de traços autísticos e sem traços autísticos.

TABELA 13 - Descrição do resultado positivo e negativo materno/paterno

LISTA DE FIGURAS

FIGURA1: Cromossomo 7 do genótipo humano

FIGURA 2: a) FISH Positivo, b) FISH Negativo

FIGURA 3: Representação esquemática da região 7q11.23)

FIGURA 9.1: Frequência de traços autísticos

Nunes MM. Avaliação do funcionamento cognitivo de pacientes com Síndrome de Williams-Beuren. Tese (doutorado). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 88 p

Síndrome de Williams-Beuren (SWB) é caracterizada por fácies típico, estenose aórtica supravalvar, retardo mental, hiperacusia e anormalidades comportamentais com personalidade amigável e distúrbios de ansiedade. É causada por microdeleção de genes contíguos localizados na região 7q11.23.

Foram estudados 31 pacientes WBS (19 M e 12 F) a idade variou de 9 a 26 anos (mediana 14). O diagnóstico da SWB foi confirmado pelo FISH (Fluorescence In Situ Hybridisation) ou análise de marcadores microssatélites em todos os pacientes.

Os objetivos foram avaliar a capacidade cognitiva, o QI (Quociente de Inteligência) de execução, verbal e total, a frequência de déficits visuo-espaciais, traços autísticos e comparar os resultados encontrados com os moleculares. Os testes utilizados foram: WISC-III, WAIS-III, Figuras Complexas de Rey e Escala de Traços Autísticos (ATA).

O QI total variou de 51 a 86 (mediana de 63): 22 com deficiência mental leve, 4 com deficiência mental moderada; 4 limítrofes, 1 média inferior. Todos os pacientes apresentaram déficit visuo-espacial. A frequência de traços autísticos foi encontrada em 13/31 pacientes (41,94%) com predomínio no sexo masculino (10M: 3F). Não foi encontrada correlação entre a presença de traços autísticos em relação ao tamanho da deleção.

Nosso estudo reforça a importância da avaliação sistemática da função cognitiva em pacientes com SWB e alerta para a presença da alta frequência de traços autísticos encontrados em pacientes com SWB.

Estes últimos dados são preliminares e novos estudos serão necessários para confirmar esse achado específico na SWB.

Palavras-chave: Síndrome de Williams, avaliação, cognição, déficit visuoespacial, traços autísticos.

Nunes MM. Assessment of cognitive functioning of patients with Williams-Beuren Syndrome. Tese (doutorado). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010. 88 p.

Williams-Beuren syndrome (WBS) is characterized by typical facies, supravulvar aortic stenosis, mental retardation, hyperacusis and behavioral abnormalities with overfriendly personality and anxiety disorders. It is caused by a microdeletion of continuous genes located in 7q11.23 region.

We studied 31 WBS patients (19 M and 12 F) whose ages ranged from 9 to 26 years (median 14y). The diagnosis of WBS was confirmed by FISH or microsatellite markers analysis in all patients.

The objectives were to evaluate cognitive ability, IQ(Intelligence Quotient) execution, verbal and total, frequency of visual-spatial deficits and autistic traits and compare the results of molecular findings. The tests used were the WISC-III, WAIS-III, Rey Complex Figure and a scale of autistic traits (ATA).

The total IQ ranged from 51 to 86 (median 63): 22 with mild intellectual disability, 4 with moderate mental retardation, 4 limitrofe and 1 below the normal mean. All patients had marked visual-spatial deficit. The frequency of autistic traits were found in 13 of 31 patients (41.94%) with a predominance in males (10M:3F). There was no correlation with the incidence of autistic traits in relation to the size of the deletion.

Our study reinforces the importance of the systematic assessment of cognitive function in WBS patients, and alerts researchers to the presence of a high frequency of autistic traits found in patients with WBS. These latter data are preliminary and further studies are necessary to confirm this specific finding in WBS patients.

Keywords: Williams syndrome, assessment, cognition, visual-spatial deficits, autistic traits.

INTRODUÇÃO

Introdução

Williams et al. (1961) foram os primeiros a descrever a síndrome que será abordada na presente tese. Posteriormente, em 1962, Beuren et al. (1972) descobriram novas características que compõem o fenótipo da doença (cf. Elçioglu et al., 1998; McKusick, 1994).

Os indivíduos portadores da Síndrome de Williams-Beuren (SWB) apresentam microdeleção hemizigótica do braço longo do cromossomo 7, na região 7q11.23, que inclui o gene da elastina. A SWB é um distúrbio multissistêmico, com fenótipo complexo, que apresenta como principais características: aparência facial dismórfica, anormalidades cardiovasculares, baixa estatura, retardo mental, anormalidades do tecido conjuntivo, perfil cognitivo e personalidade amigável (Morris et al., 1993; Elçioglu et al., 1998).

O diagnóstico da SWB é feito através do reconhecimento das características clínicas típicas e, posteriormente, confirmado por testes laboratoriais. A base para esses testes confirmatórios é hemizigosidade do gene da elastina. O método para a detecção dessa anormalidade é a técnica de FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification) ou análise de marcadores microssatélites.

Dentre os diversos aspectos que caracterizam a SWB, salientam-se aqueles referentes às alterações moleculares responsáveis pelos traços fenotípicos. A correlação fenótipo-genótipo apresenta muitos pontos a serem elucidados, decorrendo daí o interesse dos autores em discorrer sobre essa síndrome, com abordagem voltada, principalmente, para os aspectos cognitivos.

Considerações históricas

A SWB é uma doença caracterizada por múltiplas anomalias associadas a retardo mental, descrita quase ao mesmo tempo por Williams et al. (1961) na Nova Zelândia e por Beuren et al. (1962) na Alemanha.

Em seu trabalho, Williams et al. (1961) descreveram quatro crianças com “fácies” peculiar e estenose aórtica supravalvular (EAS). No ano seguinte, Beuren et al. (1962) descreveram quatro pacientes com características clínicas semelhantes, somadas à presença de estenose da artéria pulmonar. Com base nas evidências, observaram tratar-se de uma síndrome não descrita previamente na literatura médica.

A etiologia desta doença permaneceu desconhecida até 1993, quando Ewart et al. (1993) demonstraram que a completa deleção de um dos alelos da elastina implicava a patogênese desta doença.

Figura: 1 - Cromossomo 7 do genótipo humano

Incidência

A incidência da SWB foi estimada em 1:25.000 a 1:40.000 (Morris et al., 1993). É considerada uma entidade rara pela maioria dos autores, não existindo predomínio por sexo, raça ou região geográfica (Lashkari et al., 1999). A ocorrência de casos familiares é rara, mas quando presente obedece a um padrão de herança autossômica dominante (Morris et al., 1993).

Quadro clínico

A SWB caracteriza-se pela presença de “fácies” dismórfico típico, cardiopatia congênita, baixa estatura, anomalias renais e genitourinárias, deficiência mental e, ocasionalmente, hipercalcemia na lactância (Pagon et al., 1987; Morris et al., 1998; Lashkari et al., 1999).

Os indivíduos com SWB tendem a exibir linguagem relativamente pobre, grande habilidade para reconhecer as pessoas e escassez de recursos intelectuais, como dificuldades para fazer cálculos matemáticos. Além destas características, podem apresentar redução da habilidade motora, da cognição espacial e outras (Lashkari et al., 1999; Sugayama, 2001). Ainda assim, frequentemente manifestam comportamentos emocionais distintos, como: hiperatividade, desinibição social, afabilidade, insegurança e baixa capacidade de concentração. Estas características podem contribuir para dificuldades de aprendizado, além de comprometer o relacionamento interpessoal e prejudicar a adaptação social (Preus, 1984; Gosch e Pankau, 1996).

Os principais critérios diagnósticos da SWB consistem em “fácies” peculiar, estenose aórtica supra-ventricular (EAS) ou estenose da artéria pulmonar (EAP), déficit de crescimento, anomalias dentárias, retardo mental e hipercalcemia infantil (Jones e Smith, 1975; Pagon et al., 1987). Outros achados, como hérnia inguinal e umbilical, contraturas articulares, sinostose radioulnar e estrabismo são frequentes e também devem ser considerados no diagnóstico.

A suspeita diagnóstica da SWB pode ser feita com base na presença do conjunto das anomalias citadas. No entanto, o diagnóstico clínico pode ser confirmado por meio da realização do estudo citogenético molecular, no qual se verifica a perda de um dos alelos do gene da elastina, pela técnica de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH), Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) ou análise de marcadores microssatélites.

Etiologia e diagnóstico da SWB

Desde os relatos iniciais da doença até o início da década de 90, o diagnóstico da SWB era feito com base nos sinais clínicos (Williams et al. 1961; Preus, 1984).

Contudo, o diagnóstico clínico tornava-se muito difícil em algumas situações, como durante os primeiros anos de vida e nos pacientes com fenótipo variável que também poderia se modificar com a vida adulta (Borg et al., 1995).

A maior contribuição para o diagnóstico da SWB ocorreu quando Ewart et al. (1993) estudaram nove casos de SWB, sendo cinco esporádicos e quatro familiares, e concluíram que esta é causada por deleções submicroscópicas do cromossomo 7 na região 7q11.23. Nestes nove casos, a deleção cromossômica no locus do gene da elastina foi identificada pela técnica da hibridização *in situ* com fluorescência (FISH), utilizando-se a sonda da elastina genômica pELN5-4.

A partir deste estudo, a SWB passou a ser considerada uma síndrome de deleção de genes contíguos da região 7q11.23 (braço longo do cromossomo 7), com padrão de herança autossômica dominante. Esta deleção encontra-se presente em 96 a 100% dos afetados (Ewart et al., 1993; Borg et al., 1995; Elçioglu et al., 1998). Este método, altamente sensível, confirma o diagnóstico nos afetados, possibilitando melhor abordagem terapêutica, aconselhamento genético precoce e adequado, e prevenção das complicações.

Além disso, este achado representou uma grande contribuição para o diagnóstico desta síndrome, principalmente em casos de dificuldade diagnóstica, especialmente nos primeiros anos de vida e naqueles com manifestações clínicas variadas e atípicas.

Borg et al. (1995) demonstraram concordância em 100% dos casos, ao avaliarem cinco pacientes com os achados clinicamente clássicos da SWB, onde todos apresentaram a deleção no locus da elastina, refletindo a alta sensibilidade e especificidade deste método diagnóstico.

Uma série de estudos moleculares identificou alguns genes individuais responsáveis pelo fenótipo da SWB. O gene da elastina fica localizado na região cromossômica afetada na SWB. Sua deleção parece ser a causa das alterações

cardiovasculares e do tecido conjuntivo que frequentemente ocorrem na SWB, além de hérnias da parede abdominal, envelhecimento precoce da pele, hiperextensibilidade articular, voz rouca, dismorfismos faciais, divertículos vesicais e outras anormalidades.

O segundo gene mais frequentemente deletado nos afetados pela SWB é o gene LIM-KINASE 1 (LIMK1). A deleção deste gene, expresso no sistema nervoso central (SNC), seria responsável pelo perfil cognitivo peculiar da SWB, caracterizado pela deficiência de integração visiomotora (Frangiskakis et al., 1996).

Já foram identificados mais de 15 genes na região 7q11.23, além dos genes da elastina (ELN) e LIM-KINASE 1 (LIMK1), cuja importância na SWB ainda esta sendo investigada.

Foram descritos, na literatura, dois sistemas de pontuação fenotípica (escores) para auxiliar o diagnóstico diante da suspeita clínica. Preus (1984) elaborou um sistema de pontuação com base em 50 características clínicas, incluindo anomalias menores. Este método foi considerado muito complexo, e o próprio autor admitiu a possibilidade de ocorrer discrepâncias no caso de um mesmo paciente ser avaliado por diferentes examinadores. Lowery et al. (1995), avaliando 110 pacientes portadores da SWB, elaboraram um sistema de pontuação fenotípica e demonstraram que 96% dos pacientes examinados com as características fenotípicas da SWB apresentavam o teste de FISH positivo.

Em nosso meio, para auxiliar na suspeita diagnóstica da SWB, Sugayama (2001) elaborou um sistema de pontuação fenotípica com base na presença ou ausência de 15 características clínicas. Neste estudo, envolvendo 20 afetados, realizou-se uma metanálise para definir quais características clínicas estariam associadas ao teste de FISH positivo, sendo que as mais significativas foram: “fácies” típico, retardo do crescimento intrauterino, dificuldades alimentares, obstipação, anomalias dentárias, EASV e personalidade amigável. Para cada indivíduo, a tabela foi aplicada e os pontos, somados. Os valores da pontuação nos 17/20 pacientes FISH positivos variaram de 19 a 28 pontos e os valores dos afetados FISH negativos, de 12 a 16. Utilizando este sistema de pontuação, a possibilidade do paciente com valor igual ou superior a 20 pontos ser FISH negativo foi zero. Portanto, este sistema de pontuação seria um recurso de triagem,

e o teste de FISH estaria indicado somente para os indivíduos com sinais de SWB e pontuação inferior a 20.

Apesar dos importantes e recentes avanços no diagnóstico genético da SWB, esta continua sendo considerada uma doença com sinais clássicos e de diagnóstico clínico. Várias técnicas estão disponíveis, entre elas o FISH (Fluorescence In Situ Hybridization), estudo de marcadores polimórficos de DNA e o MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification).

Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) na SWB

Embora os portadores da SWB apresentem um perfil fenotípico bastante característico, o diagnóstico de certeza só é possível com a realização de testes moleculares apropriados. A citogenética clássica pelo bandamento G (Giemsa) é muito útil para pesquisar as translocações. Todavia, o nível de resolução desta técnica não possibilita a detecção da microdeleção 7q11.23. A introdução das técnicas moleculares na citogenética clássica, como o método de hibridação *in situ* por fluorescência (FISH), solucionou este problema, pois consegue detectar deleções inferiores a 5 Mb. Vários pacientes com características clínicas da SWB começaram a ser diagnosticados com a deleção 7q11.23 (Hoovers et al., 1999; Igbal et al., 1999; Sugayama, 2001).

Hirota et al., em 1996, encontrou uma positividade de 100% no FISH de 32 pacientes estudados, assim como Brewer et al. (1996), em outros 16 casos. Elçioglu et al. (1998) realizou FISH em 16 pacientes com achados clínicos de SWB e encontrou deleção em 14 deles. Em tese de Doutorado desenvolvida na Unidade de Genética do ICr, Sugayama (2001) realizou FISH em 20 pacientes com diagnóstico clínico de SWB, encontrando uma confirmação (FISH positivo) em 17 pacientes (85%).

Embora atualmente seja o método “padrão-ouro” para o diagnóstico da SWB, o FISH tem um custo muito elevado, o que dificulta sua utilização na rotina laboratorial em hospitais públicos.

Figura 2: FISH

a) FISH Negativo

b) FISH Positivo

Marcadores polimórficos de DNA na SWB

Outra forma de diagnóstico menos dispendiosa para a detecção das deleções é o uso de marcadores polimórficos de DNA (Gilbert-Dussardier et al., 1995; Urban et al., 1996; Dutly e Schinzel, 1996), que tem se tornado uma ferramenta importante no estudo de microdeleções. Com essa técnica é possível definir a origem parental do cromossomo deletado e mapear os pontos de quebra cromossômica. Por isso, o uso de marcadores pode detectar deleções atípicas e pequenas deleções.

A grande maioria dos pacientes com SWB (90%) apresenta uma deleção de 1,55 Mb. Cerca de 8% dos pacientes apresenta uma deleção de 1,83 Mb (Bayés et al, 2003). Apenas 2% dos casos apresentam deleções maiores ou menores que afetam sempre o mesmo intervalo, com quadros clínicos atípicos, muitas vezes correlacionados com o tamanho da deleção. Os pacientes com deleções variáveis têm sido muito úteis para estudos de correlação clínico-molecular.

A deleção pode ser de origem materna ou paterna (Ewart et al., 1993; Dutly e Schinzel, 1996; Urban et al., 1996). Wu et al. (1998) não observou diferenças fenotípicas entre pacientes com deleção de origem parental distinta, mas Jurado et al. (1996) relacionou microcefalia e um atraso do crescimento mais marcante às deleções nos cromossomos de origem materna.

Figura 3: Representação esquemática da região 7q11.23.

Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification (MLPA) na SWB

Em 2002, Schouten et al. descreveram a técnica de MLPA, um método novo e relativamente fácil de detectar deleções e duplicações de sequências-alvo específicas, com hibridação simultânea e amplificação de mais de 40 sondas diferentes em uma única reação.

O MLPA pode ser utilizado para a avaliação molecular de pacientes que apresentem características clínicas da SWB. A deleção em 7q11.23 pode ter um tamanho variável (Bayés et al, 2003), envolvendo o gene da elastina (ELN) e outros genes adjacentes. Foi desenvolvido um kit para MLPA específico para a SWB, capaz de detectar deleções ou duplicações de um ou mais éxons dos seguintes genes: ELN, CYN2, TBL2, STX1A, LIMK1, RFC2 e FKBP6.

Em outras síndromes para as quais já haviam kits para MLPA, como a síndrome da deleção 22q11.2, existem trabalhos comparando essa técnica com outras, tais como FISH e marcadores polimórficos de DNA. Fernández et al, em 2005, comparou os resultados de 30 pacientes com síndrome 22q11.2. Todos os pacientes com diagnóstico prévio por FISH tiveram alterações quando analisados por MLPA. Além disso, os resultados pelo MLPA foram concordantes em todos os pacientes com análise de marcadores polimórficos no que diz respeito ao tamanho da deleção, e conseguiram resolver sete casos que estavam indeterminados pela análise dos marcadores.

Em 2007, Kirchhoff et al. estudaram 258 pacientes com deficiência mental e dismorfias com um kit de MLPA desenvolvido para um painel de síndromes com deficiência mental (síndromes da deleção 1p36, Sotos, Williams-Beuren, Prader-Willi, Angelman, Miller-Dieker, Smith-Magenis e deleção 22q11). Foi encontrado um paciente com SWB e outro com uma pequena duplicação 7q11.

Não há, até o presente momento, na literatura estudo específico para a SWB utilizando essa metodologia.

Fenótipo Neurocognitivo

A síndrome de Williams aparece frequentemente descrita por um perfil de “picos e vales”, em que uma preservação ou excelência de funcionamento social e da linguagem contrastam com profundos déficits em termos do funcionamento cognitivo global e visioespacial (e.x.: Bellugi, Korenberg e Klima, 2001). Por exemplo, as crianças diagnosticadas com síndrome de Williams são descritas como altamente socializáveis, com um alto nível de desenvolvimento verbal e revelando-se, no contexto da sua interação com os outros, verdadeiros “contadores de histórias”. No entanto, este aparentemente elevado nível de funcionamento social e linguístico não é de modo algum correlativo de um elevado funcionamento cognitivo geral. Muito pelo contrário, estas crianças têm frequentemente um QI na faixa de deficiência mental leve a moderado, com acentuadas dificuldades em termos de raciocínio espacial, aptidões de solução de problemas ou mesmo da motricidade fina.

O fenótipo neurocognitivo inclui também a facilidade para habilidades musicais e para o reconhecimento facial (Pagon et al., 1987; Udwin e Yule 1990; Jarrold et al., 1998; Mervis et al., 2000; Atkinson et al., 2001).

A característica de fala fluente, bem articulada e gramaticalmente correta, contrastando com prejuízos cognitivos, compuseram as primeiras e principais descrições sobre o fenótipo comportamental da SWB.

Segundo Galaburda et al. (2002) sob o ponto de vista neuroanatômico, os portadores desta síndrome apresentam uma redução no volume cerebral (cerca de 13%). Esta diminuição de volume não é, no entanto, homogênea, encontrando-se uma preservação proporcional de determinadas estruturas, contrastando com outras que se encontram claramente em déficit. Estes estudos tendem a sustentar a existência de uma preservação proporcional das áreas corticais anteriores e temporo-límbica (circunvolução temporal-superior) e, sobretudo, para a predominância do neocérebro.

Em termos cognitivos gerais, embora as investigações tendam a chamar a atenção para uma dispersão substancial das amostras e da possibilidade da existência de endofenotipos, a verdade é que se assiste, de um modo geral, a um acentuado déficit intelectual (QI médio de 55 com um desvio padrão de 11 pontos), associado a

dificuldades generalizadas na realização de tarefas conceituais e de solução de problemas (e.x.: conservação do número, peso ou substância). O perfil de disfuncionamento cognitivo é semelhante ao encontrado na Síndrome de Down, não existindo diferenças significativas entre estas duas síndromes em termos de QI verbal, QI de execução e QI total (Bellugi et al., 2000). Sob o ponto de vista visuoespacial, esses indivíduos apresentam profundos déficits, evidenciando grandes dificuldades quer nas tarefas de desenho livre quer nas cópias de figuras geométricas. Assiste-se, sobretudo, a uma grande dificuldade na integração e coesão da informação visuoespacial. Alguns estudos têm apontado para o fato destas dificuldades espaciais estarem ligadas às estratégias utilizadas no processamento, apontando para o fato de os sujeitos com Síndrome de Williams privilegiarem estratégias locais em detrimento de estratégias globais (Bellugi et al., 2000; Farran e Jarrold, 2003; Farran, Jarrold e Gathercole, 2001).

No entanto, estes déficits em termos cognitivos gerais e de processamento visuoespacial parecem contrastar claramente com aquilo que se passa em termos do desenvolvimento socioafetivo e linguístico. No domínio socioafetivo, a investigação aponta para uma significativa capacidade para reconhecer, discriminar e lembrar de faces familiares e não familiares, em várias condições de iluminação e orientação, e que estas capacidades contrastam com acentuados déficits nas mais diversas tarefas visuoespaciais (Rossen, Jones, Wang e Klima, 1995). Do mesmo modo, bebês com SWB demonstram uma excessiva atração pela face de adultos (Jones, Bellugi, Lai, Chiles, Reilly e Adolphs, 2000).

Quanto a linguagem expressiva, têm sido apresentados dados acerca da relativa preservação dos aspectos lexicais, sintáticos e semânticos, sobretudo em função do que seria de esperar tendo em conta os déficits de funcionamento cognitivo geral. Estudos realizados por Bellugi et al. (2001) apontam para três aspectos principais: Em primeiro lugar, estes pacientes apresentam resultados particularmente elevados, quer em termos de compreensão e produção, quer em testes da linguagem expressiva; esta capacidade acrescida é ainda extensiva a níveis metalinguísticos, permitindo-lhes a expressão correta de modos gramaticalmente complexos. Em segundo lugar, estes pacientes são

prolixos na produção vocabular corrente e ainda na produção de vocábulos invulgares. Finalmente, naquela que é talvez a sua característica narrativa mais distintiva, estes pacientes apresentam um significativo envolvimento afetivo nas suas histórias, manifestado por abundante prosódia (e.x.: modificações do ritmo e volume da voz), comentários acerca dos afetos das personagens, uso de discurso direto, efeitos de som e frases exclamatórias.

No entanto, alguns autores têm reclamado que esta dissociação presente no fenótipo cognitivo de indivíduos com Síndrome de Williams é mais aparente do que real, e que resulta de vários artefatos metodológicos, a partir dos quais destacam-se três situações problemáticas:

Em primeiro lugar, o fato de grande parte dos estudos utilizarem como populações controle outras perturbações genéticas ou o mero emparelhamento em termos de idade mental pode dar uma falsa ilusão da natureza intacta de determinadas funções (Mervis, 2003).

Em segundo lugar, é possível que alguns dos resultados encontrados sugerindo uma excelência no desenvolvimento da linguagem sejam falsamente induzidos pela boa memória verbal e pela utilização privilegiada das estratégias fonológicas em detrimento das semânticas (Kamirloff-Smith et al., 2003).

Em terceiro lugar, é no mínimo estranho que, sendo a narrativa uma tarefa neurocognitiva de grande complexidade – que envolve uma multiplicidade de funções executivas, linguísticas, atencionais, mnésicas e afetivas –, ela possa estar sequer preservada numa síndrome com características neurodesenvolvimentais implicando alterações ao nível de diferentes estruturas e mecanismos de funcionamento intercortical e córtico-subcortical.

Com efeito, estudos realizados com outros tipos de perturbações psicopatológicas, mesmo na ausência de etiologia genética definida, têm chamado a atenção para as possibilidades de alterações na estrutura, processo e conteúdos da narrativa; mostrando ser a narrativa um elemento particularmente sensível da qualidade do funcionamento neurocognitivo (Gonçalves et al., 2002; Gonçalves et al., 2000; Gonçalves et al., 2002).

Os estudos de revisão realizados por Meyer-Lindenberg et al. (2009) sobre as relações entre as funções psicológicas e o substrato estrutural neural na SWB, destacaram que, embora pessoas com esta síndrome relatem estados de bem-estar subjetivo, as avaliações psicológicas padronizadas indicam a presença de transtorno do humor e fobias específicas. Korenberg et al. (2008) realizaram um estudo de revisão sobre o fenótipo social e concluíram que os portadores desta síndrome apresentam: ausência de acanhamento, boa socialização, empatia e altos níveis de ansiedade e tensão.

Recentemente, Marini et al. (2010) investigaram a fluência verbal e a habilidade de narrativa oral de 9 indivíduos com a SWB, comparando-as às de um grupo com idade mental semelhante. A fluência verbal foi avaliada em situação de nomeação, sendo verificado desempenho semelhante aos controles. Já a narrativa oral foi obtida com o uso de pranchas de figuras em sequência e uma prancha única (prancha do roubo dos biscoitos). Os resultados mostraram que os indivíduos com a SWB apresentam desempenho diferente quanto aos aspectos macro e microlinguísticos da narrativa. Os autores verificaram que os indivíduos com esta síndrome eram capazes de produzir o mesmo número de palavras com velocidade de fala semelhante em relação aos controles, mas com prejuízo significativo quanto à coerência global da narrativa, principalmente, no instrumento de figuras em sequência. Esses achados sugeriram que o estímulo utilizado para avaliar a narrativa pode ter influenciado no desempenho dos mesmos, considerando que o uso de figuras em sequência requer uma narrativa mais elaborada, se comparada à figura única, que leva a uma descrição. Os autores concluíram que as dificuldades apresentadas pelos indivíduos com a SWB na narrativa oral utilizando instrumentos visuais devem-se aos prejuízos na organização e ao processamento das informações e não às dificuldades da análise perceptual do estímulo.

Podemos observar que estudos voltados para a caracterização do fenótipo neurocognitivo e linguístico desta síndrome, associados a estudos moleculares, poderão, num futuro próximo, trazer benefícios aos pacientes e a seus familiares, uma vez que esses resultados poderão auxiliar a conduta do aconselhamento genético e as perspectivas de intervenção.

Síndrome de Williams-Beuren e Autismo

A SWB é um distúrbio neurológico causado por uma deleção na região 7q11.23 que inclui pelo menos 17 genes. Segundo pesquisa realizada por Herguner e Mukaddes (2006), a presença de características autistas na SWB é uma questão controversa. Enquanto alguns autores descrevem um fenótipo oposto ao do autismo, estudos recentes indicam que ambos compartilham muitas características em comum. Estudos de genética molecular têm mostrado que a supressão do gene da elastina pode explicar as anomalias cardiovasculares vistas na SWB, mas que as características autistas são provavelmente causadas por outros genes que flanqueiam elastina.

Segundo pesquisas realizadas por Tager-Flusberg et al. (2006), o autismo e a SWB são entendidos geneticamente como perturbações do desenvolvimento neurológico e apresentam diferentes fenótipos sociais. Autismo envolve deficiências fundamentais na reciprocidade social e de comunicação, enquanto as pessoas com SWB são altamente sociáveis e cativantes. Neste artigo, os autores reveem a literatura comportamental e de neuroimagem, que explorou os mecanismos cognitivos que contribuem para estes fenótipos sociais, concentrando-se em estudos de processamento de rosto. O artigo é concluído com uma discussão de como os fenótipos sociais de ambas as síndromes podem ser caracterizadas pela deficiência de conectividade entre a amígdala e outras regiões críticas no “cérebro social”.

Pesquisa realizada no departamento de psiquiatria e psicoterapia do Institute of Mental Health ressaltou que faz-se necessário maiores investigações genéticas, visto que a medicina molecular vem apresentando grandes avanços acerca dos fenótipos comportamentais (Meyer-Lindenberg, 2009). Resultados de pesquisas sugerem que os déficits sociais de ambos os transtornos podem aumentar, ao invés de reduzir, a importância da música para os indivíduos com SWB (Heaton e Allen, 2009).

Outros estudos também reconhecem a relação do funcionamento da amígdala ao reconhecimento de faces e revelam um padrão atípico na ativação desta região cerebral dos autistas, principalmente na região da amígdala, durante o processamento visual de faces humanas (Adolphs et al., 2001; Pelphrey et al., 2007; Spezio et al., 2007; Dalton et al., 2007; Ashwina et al., 2007; Golarai et al., 2006; Schultz, 2005; Tirapu-Ustároz et

al., 2007). E apontam essa estrutura como tendo papel importante na sociabilidade, especificamente na relação com outras pessoas e na conduta social, e o envolvimento de áreas frontais (Valdizán, 2008).

JUSTIFICATIVA

Justificativa

Uma característica fundamental desta síndrome é a reprodução de cópias desordenada (Bellugi et al. 2000). As figuras são geralmente reproduções inexatas do modelo, e a severidade do distúrbio varia entre os sujeitos, a deficiência intelectual também está presente em todos os pacientes. O coeficiente de inteligência (QI) varia de 41 a 80 (Jones e Smith, 1975). Algumas crianças são mais afetadas que outras, porém a maioria encontra-se na faixa de DM leve a moderada (Jones e Smith, 1975; Udwin et al., 1996; Morris et al., 1988).

Com este estudo pretende-se trazer contribuições para uma compreensão abrangente, de forma a possibilitar uma visão mais integrada desta síndrome, visto que não foi realizado nenhum estudo deste tipo em nossa literatura.

OBJETIVOS

Objetivos

Avaliar a habilidade cognitiva – QI de execução, verbal e total; frequência de déficit visuoespacial; frequência de traços autísticos – e comparar os achados encontrados com os resultados moleculares nos pacientes com SWB.

METODOLOGIA

Metodologia

Procedimentos

A pesquisa foi realizada na Unidade de Genética do Instituto da Criança (ICr) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP). Este estudo foi submetido à Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa da diretoria clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq), em sessão de 11/10/2006, sendo aprovado o protocolo de pesquisa número: 805/06 (anexo: 1) e o consentimento livre e esclarecido (anexo: 2).

Os pacientes foram avaliados individualmente em sala adequada para isso. Iniciei explicando a forma de preenchimento de cada instrumento utilizado na pesquisa e a bateria de testes foi dividida em:

1^a WISC-III

2^a WAIS-III

3^a Figuras Complexas de Rey

4^a ATA

Casuística

Foram selecionados para esta pesquisa 31 crianças, adolescentes e adultos com síndrome de Williams-Beuren, sendo 19 (dezenove) do sexo masculino e 12 (doze) do sexo feminino.

Todos os participantes desta pesquisa estavam matriculados na Unidade de Genética do Instituto da Criança do HCFMUSP e, no caso dos menores de idade, os pais assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. O presente projeto tem apoio financeiro da FAPESP, processo n: 2008/55391-6.

Crterios de incluso

Pacientes ambulatoriais com o diagnstico confirmado de sndrome de Williams-Beuren.

Tratamento dos dados

As informaes coletadas foram submetidas estatstica descritiva. Para realizao dos clculos foi utilizado o software SPSS 13.0.

Esta anlise foi realizada sob orientao do Prof. Dr. Ullysses Dria Filho.

Instrumentos de avaliao

Escalas de Inteligncia: Wechsler intelligence scale children (WISC-III) (Wechsler D. 2002) e Wechsler adult intelligence scale (WAIS-III) (Wechsler D. 1997).

As escalas Wechsler de inteligncia so amplamente utilizadas, fazendo parte das baterias de avaliao neuropsicolgica. A correlao de seus resultados com a localizao cerebral vem sendo objeto de muito estudo e tem contribuído significativamente para o entendimento do crebro humano (Lezak, 1995; Spreen e Strauss, 1998).

A estrutura geral das escalas dividida em dois grupos de subtestes: os verbais e os no-verbais (ou execuo ou performance). Nas funes verbais, a soma dos escores ponderados dos subtestes: vocabulrio, semelhana, aritmtica, nmeros, informao e compreenso geram QI verbal. O QI performance decorrente da soma dos escores ponderados dos subtestes: cdigo, smbolos, cubos, matrizes, arranjo de histrias, armar objetos e labirintos.

A sobreposio das escalas para algumas faixas de idade permite ao examinador escolher qual a mais adequada para certas situaes. Quando um examinando de 6 anos j apresenta sinais de comprometimento das funes cognitivas mais conveniente utilizar a escala Wechsler Primary and Intelligence Scale for Children WPPSI, pois se

for utilizada a escala WISC III, a criança encontrará muitas dificuldades logo no início de cada subteste, ao passo que com a outra escala terá oportunidade de mostrar algumas de suas aquisições básicas. O mesmo pode ser utilizado na sobreposição entre WISC III e WAIS III (Wechsler Adult Intelligence Scale for Children) para a faixa de 16 anos. Um adolescente de 16 anos com excelente desempenho acadêmico pode ser avaliado pelo WAIS III, mas aquele com longo comprometimento escolar responderão melhor ao WISC III.

A seguir, descreveremos os subtestes das escalas WISC III; WAIS-III e suas principais funções:

O subteste **informação** contém questões referentes a conhecimentos gerais, incluindo nomes de objetos, data, fatos históricos e geográficos, entre outros. Avalia-se o conhecimento adquirido pelo indivíduo em experiências vividas, não dependendo exclusivamente de conhecimentos acadêmicos, em que a memória é um importante aspecto a ser considerado. Ressalta-se que indivíduos com alto desempenho nesse subteste não necessariamente possuem eficiência mental e competência – para isso é necessário que saibam utilizá-las.

No subteste **semelhança**, o examinador pede ao indivíduo para falar das semelhanças de cada par de palavras. São avaliados os conceitos verbais e habilidade para integrar objetos e eventos pertencentes ao mesmo grupo, em que as respostas podem ser concretas, referindo-se ao que pode ser visto ou tocado; funcionais ou condizentes com a função ou uso dos objetos; e abstrata, com propriedades mais universais ou restritas a uma classificação de um grupo. O desempenho do avaliado demonstra ser relacionado com suas oportunidades culturais e de acordo com o seu interesse, a memória também está envolvida.

Vocabulário é um subteste que avalia o conhecimento de palavras, incluindo a capacidade de aprendizagem, acúmulo de informação de conceitos e desenvolvimento da linguagem. Com o tempo, os resultados normalmente se apresentam estáveis e, de certa forma, resistentes a déficit neurológico e distúrbios psicológicos.

O subteste **compreensão** contém a questão com situações-problema, envolvendo conhecimento corporal, relações interpessoais e sociais. Indivíduos que possuam

habilidades para relacionar experiências vividas na obtenção de soluções terão melhor desempenho. Assim, as respostas são relacionadas a julgamento social, ou senso comum, e compreensão de padrões sociais.

A **aritmética** é um importante subteste que avalia o raciocínio numérico do indivíduo e sua capacidade para solucionar problemas, necessitando de atenção e concentração em partes selecionadas das questões e uso de operação numérica. Os itens são apresentados oralmente, sendo que somente no WISC III os primeiros e últimos itens são apresentados visualmente; não são fornecidos papel e lápis ao indivíduo a ser testado e esse é um teste com limite de tempo. A boa performance nesse subteste pode ser garantia de um adequado processamento da informação para compreender e integrar informações verbais presentes no contexto matemático.

O subteste **números** (ou **span de dígitos**) é aplicado oralmente e em duas diferentes etapas. Na primeira é apresentada uma sequência de números que variam de 3 a 8 dígitos, sendo solicitado ao indivíduo que repita cada série; são avaliadas a aprendizagem e a memória, em conjunto com habilidade em processos sequenciais. Na segunda etapa, a sequência de números varia de 2 a 8 dígitos e deve ser invocada inversamente; envolve processos cognitivos mais complexos. O entrevistado é avaliado segundo sua capacidade de inversão de sequência, flexibilidade, tolerância ao estresse e concentração.

Completar figuras é um subteste em que o examinador apresenta figuras com desenhos, sendo que falta um elemento importante em cada uma, e solicita que esse elemento seja identificado. São avaliados reconhecimento de objetivos, discriminação visual e habilidade para diferenciar detalhes.

No subteste **arranjo de histórias**, pede-se ao examinador que organize uma série de figuras em sequência lógica. É um teste não-verbal, por meio do qual se avalia a capacidade de organização, planejamento e sequências temporais, bem como se verifica se a ideia geral de cada história foi bem compreendida.

Há, ainda, o subteste de **cubos**, os quais apresentam dois lados brancos, dois vermelhos e dois bicolores. O indivíduo avaliado precisa fazer uma montagem com cubos idênticos ao modelo apresentado e, com isso, avalia-se sua habilidade de perceber

e analisar formas e seu raciocínio para questões visuoespaciais. É um teste não-verbal, que requer organização perceptual e visualização espacial; e que sofre interferência da atividade motora visual.

Armar objetos é um subteste com limite de tempo para cada tarefa, no qual se examina, principalmente, a capacidade de síntese. O examinado deve selecionar partes de objetos familiares para formar um único objeto. Para isto, é necessário ter habilidade visuomotora, organização perceptual e compreender o modelo por inteiro por antecipação, diante das partes individuais apresentadas.

Código consiste em uma etapa da Escala Weschler que requer cópias de símbolos acompanhados por números, envolvendo a discriminação e memória de modelos visuais. Avalia-se a habilidade para aprender combinações de símbolos e formas e a capacidade para fazer associações de forma rápida e precisa. Atenção, memória imediata, motivação, flexibilidade cognitiva, coordenação visuomotora também são importantes neste subteste, no qual o bom desempenho é influenciado, ainda, pela destreza com o lápis e o papel.

O último subteste é o **labirinto**, um teste complementar utilizado de acordo com o interesse do avaliador, podendo ser correlacionado com as respostas obtidas anteriormente. Mede a habilidade de planejamento e organização perceptual, necessitando de atenção e concentração, controle visuomotor e velocidade combinada com precisão.

Figuras complexas de Rey – Oliveira et al., 1999

O teste de figuras complexas de Rey foi idealizado por André Rey, em 1942, para auxiliar no “diagnóstico diferencial entre a debilidade mental constitucional e o déficit adquirido, em consequência de traumatismo crânio-encefálico” (Rey, 1999). Contudo, foi Osterrieth que, em 1945, desenvolveu o trabalho de estudo genético da prova (Osterrieth, 1945).

Trata-se de um instrumento composto de uma figura complexa, geométrica e abstrata, composta por várias partes. A aplicação é constituída por dois momentos: no primeiro deles pede-se ao sujeito que copie a figura com o maior número de detalhes possíveis. Posteriormente (após três minutos), pede-se ao sujeito que desenhe a mesma figura sem o estímulo, isto é, as partes que consegue lembrar-se do que realizou anteriormente.

As técnicas de screening neuropsicológicos popularizam-se inicialmente entre 1940 e 1950 (Caffarra et al., 2002), quando se acreditava que as perdas cerebrais poderiam ser identificadas por algumas manifestações gerais. Desde então, os testes neuropsicológicos têm se proposto a avaliar a cognição dos sujeitos em vários ambientes.

Este instrumento foi descrito como sendo um teste neuropsicológico bastante usado na prática clínica para investigar a memória visual, a habilidade visuoespacial e algumas funções de planejamento e execução de ações. Também avalia a organização, o planejamento e as habilidades de resolução de problemas (Fernando et al., 2003), bem como a memória imediata (Lu et al., 2003). É amplamente usado para explorar a memória não-verbal. Um aspecto interessante desse teste é que, criando-se uma ordem significativa durante a cópia da figura, consequentemente a evocação da memória será melhor do que se não tivesse sido feito nenhum esquema ou ordem.

Este teste é considerado um instrumento de extrema importância para o auxílio de dados na percepção visual e na memória imediata. Diante dos custos para realizar outros tipos de exames que avaliam tais funções, este teste mostra-se eficaz, fidedigno e de fácil aplicação.

Escala de Traços Autísticos (ATA) – Ballabriga et al., 1994 adapt. Assumpção et al., 1999

A escala ATA é composta por 23 subescalas, cada uma das quais dividida em diferentes itens. Sua construção foi realizada levando-se em conta os critérios diagnósticos do DSM-III, DSM-III-R e da CID-10 e, na nossa padronização, foram utilizadas também as correções de critérios decorrentes da publicação do DSM-IV (APA, 1995). Assim sendo, quinze das suas subescalas são representativas dos três critérios básicos e somente as subescalas 8, 10 e 15 são apontadas como itens adicionais nas escalas ERCN (Échelle d'évaluation resumée du comportement autistique), ERCA-III (Échelle d'évaluation resumée du comportement du nourrisson) e na escala de Rivière. As subescalas 1, 16 e 21 são aquelas que se apresentam com maior frequência nos instrumentos diagnósticos revisados pelos autores.

A ATA é um instrumento de fácil aplicação, acessível a profissionais que têm contato direto com a população autista, por exemplo, professores, bem como pais, informando o estado atual do paciente. Ela é aplicada por profissional conhecedor do quadro, embora não necessariamente médico, sendo ele o responsável pela avaliação das respostas dadas, em função de cada item. Não é, portanto uma entrevista diagnóstica, mas uma prova estandardizada que dá o perfil conductual da criança, embasada nos diferentes aspectos diagnósticos. Baseia-se na observação e permite fazer seguimentos longitudinais da evolução, tendo por base a sintomatologia autística, auxiliando também a elaboração de um diagnóstico mais confiável desses quadros. É administrada após informação detalhada dos dados clínicos e evolutivos da criança, podendo auxiliar no processo terapêutico, possibilitando a avaliação constante. Pode ser aplicada a partir dos dois anos de idade e, mesmo considerando-se que apresenta muitos itens específicos, os autores referem-se a tempo pequeno para sua aplicação (ao redor de 20 a 25 minutos). Na aplicação em nossa população, o tempo médio ficou entre 20 e 30 minutos, aproximadamente.

A escala se pontua com base nos seguintes critérios: cada subescala da prova tem um valor de 0 a 2; pontua-se a escala positiva no momento em que um dos itens for

positivo; a pontuação global da escala se faz a partir da soma aritmética de todos os valores positivos da subescala e seu ponto de corte é de 15 pontos.

RESULTADOS

Resultados

Os resultados obtidos para cada um dos testes foram descritos através de suas medianas e valores mínimos e máximos.

A mediana de idade deste grupo é de 14, com valor máximo de 26 e valor mínimo 9.

13/31 eram alfabetizados, sendo que 15 estavam matriculados em escola especial, 11 em escola comum e 5 estavam fora da escola.

Tabela 1: Descrição das variáveis do WISC-III: Função verbal

Variável (n: 31)	Mediana	Valor máximo	Valor mínimo
Informação	6,5	10	2
Semelhança	6,5	9	2
Aritmética	4	7	1
Vocabulário	5	9	1
Compreensão	6	9	2

Tabela 2: Descrição das variáveis do WISC: Função de execução

Variável (n: 31)	Mediana	Valor máximo	Valor mínimo
Completar figuras	6	12	1
Código	4	9	1
Arranjo de figuras	4	8	1
Cubos	2,5	6	1
Armar objetos	3	8	1

Tabela 3: Descrição das variáveis do QI verbal, de execução e total (WISC-III)

Variável (n:31)	Mediana	Valor máximo	Valor mínimo
Verbal	71	87	57
De execução	58	83	45
Total	62	85	50

Tabela 4: Descrição dos índices de compreensão verbal, organização perceptual, resistência à distração e velocidade de processamento (WISC-III)

Variável (n: 31)	Mediana	Valor máximo	Valor mínimo
Compreensão verbal	23	35	10
Organização perceptual	16,5	30	7
Resistência à distração	4	7	1
Velocidade de processamento	4	9	1

Tabela 5: Descrição das variáveis do WAIS-III: Função verbal

Variável (n: 31)	Mediana	Valor máximo	Valor mínimo
Informação	7	10	4
Semelhança	7	10	3
Aritmética	3	9	3
Dígitos	1	3	1
Vocabulário	6	8	5
Compreensão	6	8	3

Tabela 6: Descrição das variáveis do WAIS: Função de execução

Variável (n: 31)	Mediana	Valor máximo	Valor mínimo
Completar figuras	8	9	2
Código	5	9	2
Arranjo de figuras	5	9	3
Cubos	5	8	2
Raciocínio matricial	3	6	2
Armar objetos	3	6	1

Tabela 7: Descrição das variáveis do QI verbal, de execução e total (WAIS-III)

Variável (n:31)	Mediana	Valor máximo	Valor mínimo
Verbal	70	86	64
De execução	64	82	60
Total	67	86	61

Tabela 8: Descrição dos índices de compreensão verbal, organização perceptual, índice e memória operacional, e velocidade de processamento (WAIS-III)

Variável (n: 31)	Mediana	Valor máximo	Valor mínimo
Compreensão verbal	18	28	14
Organização perceptual	14	23	10
Índice e Memória Operacional	6	10	4
Velocidade de processamento	5	9	2

Tabela 9: Descrição das variáveis do déficit visuoespacial

Variável (n: 31)	Mediana	Valor máximo	Valor mínimo
Cópia	3,0	23,0	0,0
Memória	2,0	18,5	0,0

Figura 1. Frequência de traços autísticos

Tabela 10: Descrição das variáveis de sujeitos com presença de traços autísticos e sem traços autísticos, divididos por sexo

Variável (n: 31)	Sim	Não
Masculino	10 (52,6%)	9 (47,4%)
Feminino	9 (75,0%)	3 (25,0%)

Tabela 11: Descrição das variáveis de sujeitos com presença de traços autísticos e sem traços autísticos versus déficit visuoespacial

Variável (n: 31)	Mediana	Valor máximo	Valor mínimo
Cópia (com traços autísticos)	3,0	16,0	1,0
Cópia (sem traços autísticos)	3,0	23,0	0,0
Memória (com traços autísticos)	2,0	8,0	5,0
Memória (sem traços autísticos)	2,0	18,5	0,0

Tabela 12: Descrição do tamanho da deleção, com presença de traços autísticos e sem traços autísticos

Total	26
Deleção 1,55Mb (com traços autísticos)	9
Deleção 1,55Mb (sem traços autísticos)	14
Deleção 1,83Mb (com traços autísticos)	2
Deleção 1,83Mb (sem traços autísticos)	1

Tabela 13: Descrição da origem parental da deleção

Variável (n: 31)	
Materno	13
Paterno	13
Não determinado	5

DISCUSSÃO

Discussão

A investigação baseou-se na utilização de instrumentos padronizados que avaliam a função cognitiva (WISC-III e WAIS-III), déficit visuoespacial (figuras complexas de Rey) e escala de traços autísticos (ATA).

Após a descrição dos dados obtidos por meio de coletas, realizadas durante a composição deste estudo, faz-se necessário, estabelecer relações dos achados com a literatura consultada.

Os sujeitos estudados formam uma amostra composta por 31 indivíduos entre crianças, adolescentes e adultos com diagnóstico confirmado de Síndrome de Willians-Beuren; a idade variou entre 9 e 26 anos, sendo que a mediana deste grupo é de 14, variando em 26 (valor máximo) e 9 (valor mínimo).

Em nossa pesquisa foram encontrados 19 sujeitos do sexo masculino e 12 do sexo feminino, ou seja, houve um predomínio do sexo masculino, porém a literatura mostra que nesta síndrome não há relação entre sexo, cor ou região geográfica e a incidência estimada da Síndrome de Willians-Beuren é de 1:25.000 a 1:40.000 (Morris e Thomas, 1993).

• WISC-III

Com relação ao Quociente Intelectual Verbal (QIV) do WISC-III, a mediana dos sujeitos ficou entre 6,5 (informação) e 4 (aritmética).

Podemos inferir que o valor obtido pelo subteste informação apresentou maior resultado devido a seus conteúdos corresponderem a conhecimentos gerais, incluindo

nomes de objetos, fatos históricos, entre outros e ao fato dele avaliar o conhecimento adquirido pelo indivíduo em experiências vividas, não dependendo exclusivamente de conhecimentos acadêmicos.

Apresentou o menor valor no subteste a aritmética porque esta prova avaliar o raciocínio numérico e a capacidade para solucionar problemas, necessitando tanto de atenção quanto de concentração. Estudo longitudinal das dificuldades de aprendizagem comprovou que o aprendizado de leitura, escrita e aritmética, ocorre de forma bastante comprometida, sendo mais favorável nos primeiros anos escolares, passando a certa estagnação na idade adulta (Udwin et al., 1996).

Estudos revisados sobre as habilidades de linguagem mostraram achados divergentes, inclusive questionados por alguns autores. As habilidades de linguagem oral da SWB têm sido muito mais frequentemente descritas, se comparadas às habilidades da linguagem escrita. Até mesmo os estudos destinados às habilidades de linguagem oral ainda são escassos no que diz respeito à abordagem da habilidade pragmática e do uso de recursos comunicativos utilizados por esses sujeitos, nos diversos contextos comunicativos.

Em relação ao Quociente Intelectual de Execução (QIE) do WISC-III a mediana entre os sujeitos ficou entre 6 (completar figuras) e 2,5 (cubos). Ao compararmos os resultados destas duas provas (verbal e de execução), verificamos que o resultado na de execução é menor que o na verbal.

Nesta subprova podemos observar que os sujeitos apresentaram maiores dificuldades nas provas de cubos e armar objetos. Estes achados de certa forma

condizem com os achados literários, porque avaliam habilidade de perceber e analisar formas, raciocínio para questões visuoespaciais/visuomotoras e organização perceptual.

Estudos realizados por Jordan et al. (2002) mostraram que sujeitos com SWB apresentam dificuldade nas habilidades visuoespaciais, ou seja, demonstram prejuízo na relação parte/todo, sugerindo comprometimento para a integração de estímulos visuais.

O conceito de desempenho executivo se refere a uma coleção de habilidades cognitivas essenciais para a organização do funcionamento mental e comportamental. O desempenho cognitivo é constituído de dimensões múltiplas, como ocorre, por exemplo, com a memória e a linguagem. Conforme Souza et. al (2001), a expressão “desempenho executivo” denota a capacidade de planejar, organizar e efetuar ações e comportamentos de valor adaptativo. O desempenho executivo não é unitário, sendo possível desmembrá-lo em flexibilidade, aquisição de hábitos, habilidades e planejamento. Estas dimensões são mediadas por alças prefrontais-subcorticais.

No que diz respeito ao QI total (QIT) do WISC-III, podemos observar que os indivíduos analisados apresentaram mediana 62, com valor máximo 85 e mínimo 50. Estes dados comprovam os resultados até então mostrados pela literatura, cuja descrição aponta sujeitos com SWB que apresentam QI variando entre 41 e 80 (Jones e Smith, 1975).

Segundo Jones e Smith (1975), algumas crianças são mais afetadas que outras, porém a maioria encontra-se na faixa de DM leve a moderada.

Através dos dados coletados podemos observar que este estudo comprovou alguns achados da literatura em relação ao QI total e também mostrou achados iguais ao

da literatura que relata que QI verbal, embora abaixo da média, se sobressai em relação ao QI de execução.

Segundo Jarrold et al. (1998), alguns testes têm mostrado comprometimento significativo nas tarefas visuoespaciais, se comparadas às verbais, o que caracteriza dissociação dessas tarefas.

Em relação ao índice de compreensão verbal, apresentaram mediana 23, valor máximo 35 e mínimo 10. Estes valores mostram que a compreensão verbal destes sujeitos se sobressai em relação aos outros índices. Segundo Wechsler (2002), o fator compreensão verbal se alinha à escala verbal, podemos, portanto, comprovar através da nossa análise que os sujeitos com SWB apresentam maior desempenho na parte verbal do que na de execução.

Quanto ao índice de organização perceptual, embora tenham apresentado uma mediana com valor 16,5, podemos observar que estes sujeitos demonstram baixa capacidade de organização e planejamento, dificuldade de perceber e analisar formas e baixo desempenho nas questões visuoespaciais. Desta forma, podemos verificar que nossos resultados correspondem com os da literatura, que mostra que portadores desta síndrome apresentam baixo desempenho nas provas de execução, quando comparado ao verbal (Udwin e Yule, 1991; Jarrold et al., 1998). Porém, é necessário lembrar que alguns estudos demonstraram comprometimento equiparado para as tarefas verbais e executivas (Carrasco et al., 2005; Porter e Coltheart, 2005).

O estudo das habilidades visuoespaciais na SWB tem mostrado a presença de prejuízo na relação parte/todo, sugerindo comprometimento na integração de estímulos visuais (Jordan et al., 2002).

O sistema de controle da atenção regula o fluxo das informações para a alça fonológica e para o bloco de notas visuoespacial, mantendo-as na memória para uso temporário. A informação de um desses sistemas funcionais pode tornar-se uma memória de longo prazo (Kandel, Schwartz e Jessell, 2003).

Ao analisarmos a prova que avalia o índice de resistência à distração e velocidade de processamento, verificamos que a pontuação dos dois foi à mesma: mediana 4, valor máximo 7 e mínimo 1.

Ambas as provas avaliam atenção, memória em curto prazo, capacidade numérica, dificuldades essas inerentes aos sujeitos analisados.

- **WAIS-III**

No resultado do Quociente Intelectual Verbal (QIV) do WAIS-III, a mediana dos sujeitos ficou entre 7 (informação) e 1 (dígitos).

Podemos inferir disso que o valor obtido pelo subteste informação apresentou maior resultado devido a seus conteúdos corresponderem a conhecimentos gerais, ou seja, conhecimento adquirido pelo indivíduo em experiências vividas, não dependendo exclusivamente de conhecimentos escolares.

Apresentou o menor valor o subteste dígitos devido a esta prova avaliar processos cognitivos mais complexos (aprendizagem e memória) e, também, a capacidade de inversão de sequências, flexibilidade, tolerância ao estresse e concentração.

Estudos longitudinais comprovam este resultado, visto que portadores da SWB demonstram dificuldades de aprendizagem: leitura, escrita e aritmética (Udwin et al., 1996).

Em relação ao Quociente Intelectual de Execução (QIE) do WAIS-III, a mediana entre os sujeitos ficou entre 8 (completar figuras) e 3 (raciocínio matricial e armar objetos). Ao compararmos os resultados destas duas provas (verbal e de execução) verificamos que o resultado na de execução é menor que o na verbal.

Podemos inferir que o valor obtido pelo subteste completar figuras apresentou maior resultado devido a seus conteúdos corresponderem a reconhecimento de objetivos, discriminação visual e habilidade para diferenciar detalhes, características para as quais esta síndrome apresenta bom resultado.

Apresentaram o menor valor os subtestes raciocínio matricial e armar objetos devido a estas provas avaliarem habilidades visuomotoras e organização perceptual.

Sujeitos com SWB apresentam dificuldade nas habilidades visuomotoras, ou seja, demonstram prejuízo na relação parte/todo, sugerindo comprometimento para a integração de estímulos visuais e organização perceptual (Jordan et al., 2002).

No que diz respeito ao QI total (QIT) do WAIS-III, podemos observar que apresentaram mediana 67, com valor máximo 86 e mínimo 61. Estes dados comprovam os resultados até então mostrados pela literatura, cujos sujeitos com SWB apresentam QI que varia de 41 a 80 (Jones e Smith, 1975).

Em relação ao índice de compreensão verbal, apresentaram mediana 18, valor máximo 28 e mínimo 14, estes valores mostram que a compreensão verbal destes sujeitos se sobressai em relação aos outros índices. Sujeitos com SWB realmente

apresentam maior desempenho na parte verbal do que na de execução (Jarrold et al., 1998).

No índice de organização perceptual, apresentaram uma mediana com valor 14. Podemos observar que estes sujeitos demonstram baixa capacidade de organização e planejamento, dificuldade de perceber e analisar formas e baixo desempenho nas questões visuoespaciais. Logo, nossos resultados correspondem aos da literatura, a qual mostra que portadores desta síndrome apresentam baixo desempenho nas provas de execução, quando comparado ao das verbais (Udwin e Yule, 1991; Jarrold et al., 1998).

A prova que avalia o índice de memória operacional apresentou mediana 6, valor máximo 10 e mínimo 4. Esta prova está relacionada aos subtestes dígitos, aritmética, sequência de números e letras, em observação aos processos cognitivos mais complexos, tolerância ao estresse e concentração (Udwin et al., 1996).

O índice de velocidade de processamento apresentou mediana 5, valor máximo 90 e valor mínimo 2. Esta prova avalia: atenção, memória em curto prazo e capacidade numérica. Estes valores também coincidem com os dados da literatura (Porter e Coltheart, 2005).

• Figuras complexas de Rey

Na nossa pesquisa avaliamos o déficit visuoespacial através da figura complexa de Rey (Oliveira et al., 1999) e verificamos que tanto a cópia quanto a memória são muito comprometidas.

Segundo Farran et al. (2003), esta dificuldade integrativa ocorre quando tarefas de julgamento espacial são solicitadas. Na pesquisa realizada por Vicari et al. (2003), que investiga as habilidades de memória visual e espacial, mostrou-se que a falha na integração é decorrente do comprometimento espacial.

O conhecimento da diminuição da massa branca subcortical com aumento das pregas corticais e a redução do volume da massa cinzenta nos sulcos parieto-occipital, indicam que sejam responsáveis pelo déficit visuoespacial.

O déficit específico na cognição visuoespacial é mais aparente quando testado juntamente com portadores de Síndrome de Down. Tassabehji (2003) mostrou que tanto a Síndrome de Down quanto a Síndrome de Willians-Beuren apresentam déficit cognitivo em diferentes níveis, pois o portador de Síndrome de Down consegue desenhar a figura proposta sem dar ênfase a detalhes, enquanto o portador de síndrome de Willians-Beuren consegue apenas focar os detalhes, sem conseguir dar a forma real à figura.

Outros achados têm sido frequentemente descritos no que diz respeito às habilidades visuais que incluem a facilidade para reconhecimento facial e de julgamento de expressões emocionais (Bellugi et al., 2000).

• ATA

Ao avaliarmos traços autísticos percebemos que dos 31 sujeitos, 13 apresentaram traços autísticos (41,94%), também verificamos que este resultado independe do seu nível de comprometimento (QI total) com mediana no valor de 63, e que a interação

destes dois grupos (QI de execução e QI total) são homogêneos. Isto mostra que a característica intelectual não é fator determinante no resultado do traço autístico.

A construção das figuras complexas de Rey foi bem alterada nos dois grupos, porém o grupo com traços autísticos apresentou maior dificuldade. Este resultado parece que independe da interação, e pode estar associado a função executiva (estratégias de construção) e coerência central (influenciada por detalhes).

Apesar de a Síndrome de Williams-Beuren e o autismo serem fenotipicamente diferentes, partilham uma vulnerabilidade genética no cromossomo 7. Enquanto o genótipo SWB é caracterizado por uma deleção no locus 7q11.23, o do autismo tem sido associado a uma duplicação da mesma região crítica do SWB (Klein-Tasman et al., 2009). Isto sugere que diferentes rearranjos genéticos no cromossomo 7, especialmente neste locus, podem estar na base dos diferentes fenótipos socioemocionais. Além disso, alteração na atividade neural tem sido considerada importante mediadora na interação entre genes e ambiente, havendo evidências de diferenças no processamento neural de estímulos socioemocionais no autismo e na SWB (Meyer-Lindenberg, 2009).

Em nossa pesquisa podemos observar que a presença de traços autísticos predominou entre o sexo masculino, dos 13 sujeitos avaliados com traços autísticos, 10 eram meninos, este fato é justificado, pois este transtorno ocorre predominantemente em meninos, numa proporção de 8:1 (Fambonne, 2003).

É descrito na literatura que pacientes com SWB possuem características de sociabilização, porém ao investigar traços autísticos nesta população, verificamos que 41,94% apresentam traços autísticos. Talvez a característica de sociabilização esteja associada à falta de inibição social, e este fato parece estar associado a uma má ativação

da amígdala (centro do cérebro responsável pelo medo) ao ver faces estranhas ou agressivas.

O estudo comportamental realizado por Doyle et al. (2004), com 64 portadores de Síndrome de Williams-Beuren, 31 com Síndrome de Down e 27 crianças normais como grupo-controle, demonstrou que o comportamento social dos portadores de Síndrome de Williams-Beuren era significativamente elevado em relação ao dos demais grupos. Também demonstraram que a hipersociabilidade é maior nos portadores mais jovens acometidos pela microdeleção 7q11.23.

Comparamos as amostras das medianas entre os sujeitos com traços autísticos e sem traços autísticos através do teste Mann-Whitney, nos seguintes testes do WISC-III e WAIS-III, nas funções verbais, funções de execução, QI verbal, QI de execução, QI total, nos índices de compreensão verbal, organização perceptual, resistência à distração e velocidade de processamento, e verificamos que não foram encontradas diferenças significantes nestes grupos. Também realizamos o mesmo procedimento em relação ao déficit visuoespacial e verificamos que em todos os dados analisados não foram encontradas diferenças estatisticamente significantes entre estas medianas.

Ao compararmos o tamanho da deleção com traços autísticos, observamos que 9 apresentaram 1,55Mb, 2 apresentaram 1,83Mb e 2 não apresentaram resultados conclusivos. Através destes resultados podemos inferir que não houve correlação destes achados com traços autísticos.

Analisamos, também, os achados moleculares positivos materno/paterno e observamos que dos 31 sujeitos analisados, 21 apresentaram resultados negativos e 10 não apresentaram resultados conclusivos, portanto não houve correlação destes achados

com traços autísticos. Talvez se a amostra fosse maior, poderíamos ter um resultado significativo nos grupos analisados.

CONCLUSÕES

Conclusões

- O QI total variou de 51 a 86 (mediana de 63): 22 com deficiência mental leve, 4 com deficiência mental moderada, 4 limítrofes, 1 média inferior da normalidade. Todos os pacientes apresentaram déficit visuoespacial.
- A frequência de traços autísticos foi encontrada em 13/31 pacientes (41,94%), com predomínio no sexo masculino (10M: 3F).
- Não foi encontrada correlação entre o tamanho da deleção em relação à presença de autismo e nem com a origem parental.
- Nosso estudo reforça a importância da avaliação sistemática da função cognitiva em pacientes com SWB e alerta para a presença da alta frequência de traços autísticos, no lado oposto da personalidade amigável tipicamente encontrado em pacientes com SWB. Estes últimos dados são preliminares e novos estudos serão necessários para confirmar esse achado específico na SWB.

ANEXOS

ANEXO: 01

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA
DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

APROVAÇÃO

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 11.10.06, **APROVOU** o Protocolo de Pesquisa nº **805/06**, intitulado: "Avaliação do funcionamento cognitivo de pacientes com síndrome de Willians-Beuren" apresentado pelo Departamento de **PEDIATRIA**, inclusive o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10.10.1996, inciso IX. 2, letra "c")

Pesquisador(a) Responsável: Dr.(a): **Chong Ae Kim**

Pesquisador (a) Executante: Dr.(a): **Michele Moreira Nunes**

CAPPesq, 11 de outubro de 2006.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

ANEXO: 02

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA
FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
- DATA NASCIMENTO:/...../.....
- ENDEREÇO Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE :
- CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
- NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
- DOCUMENTO DE IDENTIDADE : SEXO: M ☐ F ☐
- DATA NASCIMENTO.:/...../.....
- ENDEREÇO: Nº APTO:
- BAIRRO: CIDADE:
- CEP: TELEFONE: DDD (.....)

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : "Avaliação do funcionamento cognitivo de pacientes com Síndrome de Williams-Beuren"
2. PESQUISADOR: Dra. Chong Ae Kim CARGO/FUNÇÃO: Médica
- INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL DE MEDICINA Nº: 40054
- UNIDADE DO HCFMUSP: Genética do Instituto da Criança do HC-USP
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
- SEM RISCO ☐ RISCO MÍNIMO X ☐ RISCO MÉDIO ☐
- RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐
- (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : setembro/06 a setembro de 2008 - 2 anos

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa: Pacientes com síndrome de Williams-Beuren apresentam uma rara desordem genética freqüentemente não diagnosticada e tem impacto sobre diversas áreas do desenvolvimento, incluindo a cognitiva, comportamental e motora. Portadores desta síndrome possuem, problemas cardiovasculares, rostos com características semelhantes, dificuldade para ler, escrever, efetuar operações matemáticas e apresentam um QI que não ultrapassa os 50 pontos, com acentuadas dificuldades em termos do raciocínio espacial e das aptidões de solução de problemas. Objetivo desta pesquisa é avaliar o QI e o déficit visuo-espacial dos pacientes com síndrome de Williams-Beuren e compará-los com um grupo controle
2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais: Será utilizado nesta pesquisa escalas para avaliação do quociente de inteligência e déficit visuo-espacial, através dos seguintes instrumentos: WPPIS; WISC-III; WAIS-III e Figuras Complexas de Rey.
3. Desconfortos e riscos esperados: Tendo em vista que as escalas de inteligência demandam algum tempo para a realização, estes instrumentos serão aplicados em três atendimentos, visando um melhor desempenho dos pacientes.
4. Benefícios que poderão ser obtidos: Pretendemos com este estudo, trazer contribuições tanto na parte intelectual, como pessoal, contribuindo para que os pacientes e seus familiares tenham uma visão integrada desta síndrome, possibilitando assim uma melhor qualidade de vida.
5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo. Este estudo irá trazer uma contribuição através da avaliação cognitiva, possibilitando um tratamento terapêutico mais adequado, visto que ainda não foi realizado nenhum estudo deste tipo em nossa literatura.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.
2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

**V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO
ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS
E REAÇÕES ADVERSAS.**

Dra Chong Ae Kim- Chefe da Unidade de Genética do ICr HC- FMUSP
Av. Dr Enéas de Carvalho Aguiar, CEP 05403-900 Fone: 3069-8671

ANEXO: 03

High frequency of autistic traits in Williams-Beuren patients

Authors: Nunes M M¹, Honjo R S², Dutra R L², Amaral V AS², Oh H K³, Bertola D R⁴, Albano L M J⁵, Assumpção Júnior F B⁶, Kim C A⁷

- 1- Aluna de pós-graduação nível doutorado do Instituto da Criança da FMUSP
- 2- Alunas de pós-graduação da Unidade de Genética do Instituto da Criança da FMUSP
- 3- Professor da Faculdade de Medicina Alternativa de Jeonju - Coréia do Sul
- 4- Médica assistente da Unidade de Genética do Instituto da Criança –FMUSP
- 5- Médica assistente aposentada da Unidade de Genética do Instituto da Criança – FMUSP
- 6- Professor associado do IP-USP
- 7- Prof Livre Docente responsável pela Unidade de Genética do Instituto da Criança-FMUSP

Trabalho realizado na Unidade de Genética do Instituto da Criança com o apoio financeiro de FAPESP número 2008/55391-6

Endereço para correspondência: Chong Ae Kim

Unidade de Genética do Instituto da Criança

Av Dr Enéas Carvalho de Aguiar 647 São Paulo, CEP 05403-000

Abstract

Williams-Beuren syndrome (WBS) is characterized by typical facies, supraaortic stenosis, mental retardation, hyperacusis and behavioral abnormalities with overfriendly personality and anxiety disorders. It is caused by a microdeletion of continuous genes located in 7q11.23 region.

We studied 31 WBS patients (19 M and 12 F) whose ages ranged from 9 to 26 years (median 14y). The diagnosis of WBS was confirmed by FISH or microsatellite markers analysis in all patients.

The objectives were to evaluate cognitive ability, IQ (Intelligence Quotient) execution, verbal and total, frequency of visual-spatial deficits and autistic traits and compare the results of molecular findings. The tests used were the WISC-III, WAIS-III, Rey Complex Figure and a scale of autistic traits (ATA).

Their total IQ scores ranged from 51 to 86 (median 63): 22 with mild mental retardation, 4 with moderate retardation, 4 classified as borderline and 1 as below average. All patients had marked visual-spatial deficit. The frequency of autistic traits were found in 13 of 31 patients (41.94%) with a predominance in males (10M:3F). There was no correlation with the incidence of autistic traits in relation to the size of the deletion.

Our study reinforces the importance of the systematic assessment of cognitive function in WBS patients, and alerts researchers to the presence of a high frequency of autistic traits, as opposed to the overfriendly personality traits typically exhibited by WBS patients. These latter data are preliminary and further studies are necessary to confirm this specific finding in WBS patients.

Keywords: Williams syndrome, assessment, cognition, visual-spatial deficits, autistic traits.

Resumo

Síndrome de Williams-Beuren (SWB) é caracterizada por fácies típico, estenose aórtica supravalvar, retardo mental, hiperacusia e anormalidades comportamentais com personalidade amigável e distúrbios de ansiedade. É causada por microdeleção de genes contíguos localizados na região 7q11.23.

Foram estudados 31 pacientes WBS (19 M e 12 F) a idade variou de 9 a 26 anos (mediana 14). O diagnóstico da SWB foi confirmado pelo FISH (Fluorescence In Situ Hybridisation) ou análise de marcadores microssatélites em todos os pacientes.

Os objetivos foram avaliar a capacidade cognitiva, o QI (Quociente de Inteligência) de execução, verbal e total, a frequência de déficits visuo-espaciais, traços autistas e comparar os resultados encontrados com os moleculares. Os testes utilizados foram: WISC-III, WAIS-III, Figuras Complexas de Rey e Escala de Traços Autísticos (ATA).

Todos os pacientes apresentaram déficit cognitivo em todos os testes, o QI total variou de 51 a 86 (mediana de 63): 22 com deficiência mental leve, 4 com deficiência mental moderada; 4 limítrofes, 1 média inferior. Todos os pacientes apresentaram déficit visuo-espacial. A frequência de traços autistas foi encontrada em 13/31 pacientes (41,94%) com predomínio no sexo masculino (10M: 3F). Não foi encontrada correlação entre a presença de traços autísticos em relação ao tamanho da deleção.

Nosso estudo reforça a importância da avaliação sistemática da função cognitiva em pacientes com SWB e alerta para a presença da alta frequência de traços autistas, oposto da personalidade amigável tipicamente encontrado em pacientes com SWB.

Estes últimos dados são preliminares e novos estudos serão necessários para confirmar esse achado específico na SWB.

Palavras-chave: Síndrome de Williams, avaliação, cognição, déficit visuo-espacial, traços autísticos.

Introduction

The Williams-Beuren syndrome (WBS) is a rare genomic disorder (1/7,500 – 1/20,000) caused by a hemizygous deletion of contiguous genes on chromosome 7q11.23¹. It was first described in the 1950s by Fanconi, Lightwood and Payne as “idiopathic infantile hypercalcaemia with failure to thrive”^{2,3}. WBS patients display a characteristic pattern of symptoms, including vascular stenosis (predominantly supravalvular aortic stenosis, SVAS), weakness of connective tissue, atypical facial features, short stature and mental retardation^{4,5}. Facial symptoms include a wide mouth with full lips, full and periorbital fullness with a broad forehead. The cardiovascular manifestations comprise SVAS and peripheral artery stenosis, which occur in 75% of affected children⁶.

Developmental delay in tasks that require complex visual analysis of incoming information is pronounced among WBS patients who instead perform better on tasks with auditory and verbal output⁷. The typical behavioral features, such as poor social relationships, overfriendliness, high sociability and empathy persist usually from childhood to adulthood^{7,8}. There is a clear deficiency in daily living skills and motor abilities in patients with WBS^{9,10}. The IQ range of these patients varies from severe mental retardation to a nearly normal level (mean value 57), and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is common¹¹. Typical cranial abnormalities are not frequent in WBS patients except for an unspecific decrease in parieto-occipital lobe volume^{12, 13}. Additional universal clinical symptoms are intermittent hypercalcaemia, hypertonia, renal anomalies, dental problems (malocclusion), scoliosis/kyphosis, and joint limitation^{14,15}. Studies on monozygotic twins suffering from WBS revealed that most clinical signs, such as cardiac defects and abnormal behavioral features, are concordant, whereas birth weight, stature and degree of mental retardation seem to be influenced by environmental factors as well¹⁶. Adults with WBS suffer predominantly from the consequences of cardiac defects and hypertension, sensorineural hearing loss, subclinical hypothyroidism, gastrointestinal problems and urinary tract abnormalities. Progressive joint limitation affects coordination and motor skills^{8,11,17}. Furthermore, a high frequency of psychiatric symptoms, such as anxiety and depression, are noticeable.

Independent living and employment are limited by their mental handicap and by their physical problems ^{11,18,19}.

In the current study, we assessed cognitive ability in 31 Brazilian WBS patients.

Materials and Methods

Patients

This study, approved by the Institutional Review Board at Hospital das Clínicas, São Paulo, Brazil, involved 31 WBS patients (19 M and 12 F) and their ages ranged from 9 to 26 years (with a median of 14 y).

The diagnosis of WBS was confirmed by Fluorescence In Situ Hybridization (FISH) or microsatellite markers analysis in all patients. Of the 31 subjects evaluated, 23 had a deletion of 1.55 Mb, and 3 had a deletion of 1.83 Mb; it was not possible to determine the size of the deletion for the remaining 5 because the tests were performed by FISH.

Tests

The objectives were to evaluate cognitive ability, execution IQ (verbal and total), frequency of visual-spatial deficits and autistic traits. The tests used were: Wechsler Intelligence Scale for Children - III (WISC-III) ²⁰, Wechsler Adult Intelligence Scale-III (WAIS-III) ²¹, Rey Complex Figure ²² and scale of autistic traits (ATA) ²³.

Patients were evaluated individually, and all tests were applied and corrected according to the evaluation system established by the manual of each instrument.

The results for each of the tests were described by their medians, maximum values and minimum values. The presence of autistic traits was described by its frequency. We used SPSS 13.0 software for performing calculations and adopted a significance level of 5%.

Results Discussion

The results for each of the tests were described by their medians and minimum and maximum values.

The median age of this group is 14 years, with maximum value of 26 and minimum value of 9.

Thirteen out of 31 patients were illiterate, while 15 were enrolled in special school, 11 in regular schools and five were out of school.

- **WISC-III**

Regarding Verbal Intellectual Quotient (VIQ) of the WISC-III, the median of the subjects was between 6.5 (Information) and 4 (arithmetic).

We can infer that the value obtained by the information subtest showed higher results due to its contents match the knowledge, including object names, historical facts, among others, and he assesses the knowledge acquired by individual experiences, not depending solely on academic knowledge.

The low value in the arithmetic subtest might have occurred because this test evaluates the numerical reasoning and problem-solving capacity, requiring both attention and concentration. Longitudinal study of learning disabilities has proven that the learning of reading, writing and arithmetic, is quite compromised, being more favorable in the early school years, going to certain stagnation through adulthood ²⁴.

Reviewing the literature studies on the language abilities showed divergent findings, including questioned by some authors. The oral language abilities in WBS have been described more frequently in the literature compared to those in regards to written language skills. Even studies intended for oral language skills are scarce in relation to the pragmatic approach of the skill and the use of communicative resources used by these subjects in different communicative contexts ²⁴.

Regarding the Intellectual Execution Quotient (IEQ) of the WISC-III, the median among the subjects was between 6 (complete figures) and 2.5 (cubes); comparing the

results of these two tests (verbal and performance) it can be shown that the result implementation is less than the verbal.

This subtest can be observed that the subjects had greater difficulty in tests of cubes and set objects. These findings in a way consistent with the literature findings, because they value the ability to perceive and analyze ways to issues visuospatial reasoning / visuomotor and perceptual organization.

Studies conducted by Jordan et al. showed that subjects with WBS have difficulty in visuo-constructive skills, or demonstrate prejudice in part / whole relationship, suggesting commitment to the integration of visual stimuli ²⁵.

The concept of executive behavior refers to a set of abilities essential to the organization of thought and behavior. The cognitive performance consists of many dimensions, as occurs, for example, memory and language. Souza et. al., the term "executive" denotes the ability to plan, organize and carry out actions and behaviors of adaptive value. The performance is not unitary executive, and you can break it into flexibility, acquisition of skills, and planning and that these dimensions are mediated by prefrontal-subcortical loops ²⁶.

With respect to total IQ (QIT) WISC-III we can see that with a median (62), with maximum (85) and minimum (50). These data confirm the results previously shown in literature, where subjects with WBS have IQs ranging from 41 to 80 ²⁷.

According to Jones et al., some children are more affected than others, but most is in the range of mild to moderate mental retardation ²⁷.

The data collected can be seen that this study confirmed some findings of the literature in relation to the total IQ and also showed similar findings to the literature where the verbal IQ below the average although it stands in relation to the execution IQ.

According to Jarrold et al., some tests have shown significant impairment in visuo-constructive tasks when compared to the verbal, which features between these tasks ²⁸.

Regarding the verbal comprehension index the median was 23 (ranging from 10 to 35). We confirmed through our analysis that subjects with WBS have higher performance on the verbal than in performance ²⁴.

Even though the index of perceptual organization had a median value of 16.5, we note that these subjects show low capacity for organization, planning, difficulties identifying and examining ways and low performance in visual-spatial issues, so we can verify that our results correspond with the literature which show that patients with this syndrome have a poor performance on tests of performance when compared to verbal ²⁹, ²⁸. However, some studies have demonstrated equivalent to the verbal and executive skills ^{30,31}.

The study skills visuoconstructive in WBS have shown the presence of losses in part-whole relationship, suggesting involvement in the integration of visual stimuli ²⁵.

The attention control system regulates the flow of information to the phonological and notepad, visuospatial keeping them in memory for temporary use. The information of one of these functional systems can become a long-term memory ³².

Analyzing test that evaluates the level of resistance to distraction and processing speed, we found that the scores of the two was the same: the median (4), maximum (7) and minimum (1).

Both tests assess attention, short-term memory, numerical ability, and these difficulties are inherent in these subjects.

Table 1: Description of variables in the WISC - III: verbal function, performance and verbal IQ, performance IQ and total IQ and indices

WISC-III: VERBAL FUNCTION			
Variable (n: 31)	Median	Maximum value	Minimum value
Information	6.5	10	2
Similarity	6.5	9	2
Arithmetic	4	7	1
Vocabulary	5	9	1
Understanding	6	9	2
WISC-III: PERFORMANCE FUNCTION			
	Median	Maximum value	Minimum value
Complete figures	6	12	1
Code	4	9	1
Arrangement of figures	4	8	1
Cubes	2.5	6	1
Assembling objects	3	8	1
WISC-III: QI VERBAL, IMPLEMENTATION AND TOTAL			

	Median	Maximum value	Minimum value
Verbal	71	87	57
Performance	58	83	45
Total	62	85	50
INDICES WISC-III			
	Median	Maximum value	Minimum value
Verbal comprehension	23	35	10
Perceptual organization	16.5	30	7
Resistance to distraction	4	7	1
Processing speed	4	9	1

• WAIS-III

On the evaluation of the Verbal Intellectual Quotient (VIQ) of the WAIS-III, the median of the subjects was between 7 (Information) and 1 (digits).

We can infer that the value obtained by the information subtest showed higher results due to its contents match the knowledge, e.g. knowledge acquired by individual experiences, not depending exclusively on school knowledge.

The lower result was due in the subtest digit evaluating this evidence more complex cognitive process.

A longitudinal study confirms this result, since patients with WBS demonstrate learning disabilities: reading, writing and arithmetic ²⁴.

Regarding Intellectual Execution Quotient (LL) of the WAIS-III the median among the subjects was between 8 (picture completion) and 3 (matrix reasoning and set objects). When the results of these two tests (verbal and performance) are compared the result in the execution is lower than the verbal.

We can infer that the value obtained by the picture completion subtest showed higher results due recognition to match your content objectives, visual discrimination and ability to distinguish details - characteristics of this syndrome which presents a good result.

The low value in matrix reasoning subtests and arranging objects occurs because these tests assess skills and visual-motor perceptual organization.

Individuals with WBS have difficulty in visual-motor skills, or demonstrate prejudice in part / whole relationship, suggesting commitment to the integration of visual and perceptual organization ²⁵.

With respect to total IQ (QIT) WAIS-III we can see that with a median (67), with maximum (86) and minimum (61). These data confirm the results previously shown in literature, where subjects with WBS have IQs ranging from 41 to 80 ²⁷.

Regarding the verbal comprehension index median 18, maximum 28 and minimum 14, these figures show that the verbal comprehension of subject stands in relation to other indices. Subjects with WBS have higher performance on the verbal than on performance ²⁸.

On the perceptual organization index, the median value was 14. We observe that these subjects show low capacity for organization, planning, difficulties identifying and examining ways and low performance in visual-spatial issues. Therefore we can verify that our results correspond to the literature which show that patients with this syndrome have a poor performance on tests of performance when compared to verbal ^{29, 28}.

By analyzing the test that assesses the working memory index, the median was 6, maximum, 10 and minimum, 4. This test is related to the subtests, digit arithmetic sequence of numbers and letters, both of these tests assess: cognitive processes more complex, stress tolerance and concentration ²⁴.

In the processing speed index, median (5), maximum (90 and minimum value (2), this test assesses attention, short-term memory, numerical ability, these values also coincide with the literature data ³¹.

Table 2: Description of variables in the WAIS - III: verbal function, performance and verbal IQ, performance IQ, total IQ and indices

WAIS-III: VERBAL FUNCTION			
Variable (n: 31)	Median	Maximum value	Minimum value
Information	7	10	4
Similarity	7	10	3
Arithmetic	3	9	3
Digits	1	3	1

Vocabulary	6	8	5
Understanding	6	8	3
WAIS-III: PERFORMANCE FUNCTION			
	Median	Maximum value	Minimum value
Complete figures	8	9	2
Code	5	9	2
Arrangement of figures	5	9	3
Cubes	5	8	2
Matrix reasoning	3	6	2
Arming objects	3	6	1
WAIS-III: QI VERBAL, IMPLEMENTATION AND TOTAL			
	Median	Maximum value	Minimum value
Verbal	70	86	64
Performance	64	82	60
Total	67	86	61
INDICES WAIS-III			
	Median	Maximum value	Minimum value
Verbal comprehension	18	28	14
Perceptual organization	14	23	10
Content and working memory	6	10	4
Processing speed	5	9	2

- **Visual-spatial deficit**

In the subtest which assessed their ability to copy a figure, the patients scored between 0 and 23 points, with a median of 3. Their memory test results ranged from 18.5 points, with a median of 2. Both results were much lower than expected; the normal score is 50 points (Table 3).

Table 3: Description of the variables of visual-spatial deficit

Variable	Median	Maximum	Minimum
Copy	3,0	23,0	0,0
Memory	2,0	18,5	0,0

Vicari ³³ revealed a failure to integrate results from the composite space among patients. Toga ³⁴ attempted to clarify the understanding of the cognitive profile of Down's syndrome using neuroimaging and observed a decrease in subcortical white matter, with increased cortical folds and reduced volume of gray matter in the parietal sulcus-occipital. Tassabehji ³⁵ evaluated the cognitive deficits in two groups of patients, Down syndrome and WBS, and found that individuals with Down syndrome could draw

the pictures without emphasizing the details, whereas patients with WBS could only focus on the details and were unable to give real shape to the figure.

The visual ability of facial recognition and the verbal ability to describe emotional expressions have been described in patients with WBS ³⁶.

- **Autistic traits**

By assessing autistic traits we realize that among the 31 subjects, 13 had autistic traits (41.94%). We also noticed that this result is independent of their level of cognitive impairment (total IQ) with a median value of 63. The interaction of these two groups (performance IQ and total IQ) are homogeneous; this shows that the intellectual profile is not a determinant in the outcome of autistic trait.

The construction of the Rey complex figure was much changed in both groups, but the group with autistic traits had more difficulty. This result seems to depend on the interaction, and may be associated with executive functions (strategies for construction) and central coherence (influenced by details.)

Despite the phenotypical difference between WBS and Autism, both share a genetic vulnerability in chromosome 7. While the genotype WBS is characterized by a deletion in the 7q11.23 locus, the Autism has been associated with a duplication of the same critical region of the WBS ³⁷. This suggests that different genetic rearrangements on chromosome 7, especially at this locus, may be the basis of different socio-emotional phenotypes. Moreover, changes in neural activity have been considered an important mediator in the interaction between genes and environment, with evidence of differences in neural processing socio-emotional stimuli in autism and WBS ³⁸.

In our research we observed that the presence of autistic traits predominated among males, the 13 evaluated subjects presented autistic traits. Ten were boys; this fact is justified because this disorder occurs predominantly in a ratio of 8M:1F (Table 4)

Table 4: Number of patients exhibiting autistic traits, divided by gender

Presence of autistic traits	Yes	No
Male	10 (52.6%)	9 (47.4%)
Female	3 (25.0%)	9 (75.0%)

We compare the samples of the medians between subjects with and without autistic traits by means of the Mann-Whitney, the following tests of the WISC-III and WAIS-III in verbal functions, executive, verbal IQ, performance IQ, IQ Overall, the indices of verbal comprehension, perceptual organization, resistance to distraction and processing speed, and found that there were no significant differences in these groups. We also performed the same procedure in relation to visuospatial deficits and found that in all analyzed data were not statistically significant differences between these medians (Table 5)

Table 5: Description of the variables of subjects with presence of autistic traits and without autistic traits versus visual-spatial deficit.

Variable	Median	Maximum	Minimum
Copy (with autistic traits)	3.0	16.0	1.0
Copy (without autistic traits)	3.0	23.0	0.0
Memory (with autistic traits)	2.0	8.0	5.0
Memory (without autistic traits)	2.0	18.5	0.0

By comparing the size of the deletion with autistic traits, found that 9 were 1.55 Mb, 2 were 1.83 Mb and 2 showed no conclusive results. Through these results we can infer that there was no correlation of these findings with autistic traits (Table 6)

Table 6: Description of the size of the deletion with the presence or absence of autistic traits.

Total	26
1.55 Mb deletion (with autistic traits)	9
1.55 Mb deletion (without autistic traits)	14
1.83Mb Mb deletion (with autistic traits)	2
1.83Mb Mb deletion (without autistic traits)	1

We also analyzed the molecular findings regarding the parental origin of the chromosome with the microdeletion (maternal / paternal) and noticed that among the 31 subjects analyzed, 21 tested negative and 10 showed no conclusive results. Therefore

there was no correlation of these findings with autistic traits. Perhaps if the sample were larger, we could have a significant result in the groups (Table 7).

Table 7: Description of the parental origin of deletion

Variable	
Maternal	13
Paternal	13
not determined	5

Conclusions

The total IQ ranged from 51 to 86 (median 63): 22 with mild intellectual disability, 4 with moderate mental retardation, 4 limitrofe and 1 below the normal mean. All patients showed marked visual-spatial deficits. Autistic traits were exhibited in 13 out of 31 patients (41.94%) with more males than females (10M:3F). No correlation was found between the size of the deletion and the incidence of autism.

We emphasize the importance of future systematic psychological research in all patients with WBS because the current literature consists of few studies in this area.

We would like to alert researchers to the presence of a high frequency of autistic traits, as opposed to the overfriendly personality typically exhibited by WBS patients. These latter data are preliminary and further studies are necessary to confirm this specific finding in WBS patients.

This work was supported by FAPESP number 2008/55391-6

Referência

- 1) Stromme P, Bjornstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. J. Child. Neurol. 2002; 17 (4), 269–71.
- 2) Fanconi G, Girardet P, Schlesinger B, Butler N, Black JA. Chronische Hypercalcaemie, kombiniert mit Osteosklerose, Hyperazotaemie, Minderwuchs und kongenitalen Missbildungen. Helv. Paediat. Acta 1952; 7: 314-334.

- 3) Jones KL. Williams syndrome: an historical perspective of its evolution, natural history, and etiology. *Am J Med Genet Suppl.* 1990; (6), 89-96.
- 4) Williams JC, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961;24:1311-8.
- 5) Partsch CJ, Dreyer G, Gosch A, Winter M, Schneppenheim R, Wessel A, Pankau R. Longitudinal evaluation of growth, puberty, and bone maturation in children with Williams syndrome. *J Pediatr.*1999; 134:82-89.
- 6) Burn J. Williams syndrome. *J Med Genet.* 1986; 23(5):389-95.
- 7) Bellugi U, Lichtenberger L, Jones W, Lai Z, St. George M. The neurocognitive profile of Williams syndrome: a complex pattern of strengths and weaknesses. *J Cogn Neurosci.* 2000; 12(1), 7–29
- 8) Francke U. Williams-Beuren syndrome: genes and mechanisms. *Hum Mol Genet.* 1999; 8(10):1947-54
- 9) Davies M, Howlin P, Udwin O. Independence and adaptive behavior in adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet.* 1997; 70(2):188-95.
- 10) Mervis CB, Klein-Tasman BP. Williams syndrome: cognition, personality, and adaptive behavior. *Ment. Retard. Dev. Disabil.* 2000; 6 (2), 148-158.
- 11) Morris CA, Demsey SA, Leonard CO, Dilts C, Blackburn BL. Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *J Pediatr.* 1988; (2):318-26.
- 12) Brinkmann G, Heller M, Partsch CJ, Gosch A, Pankau R. Magnetic resonance imaging of the brain in Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet.* 1997; 68(2):243.

- 13) Schmitt JE, Eliez S, Bellugi U, Reiss AL. Analysis of cerebral shape in Williams syndrome. *Arch Neurol*. 2001; 58(2):283-7.
- 14) Kruse K, Pankau R, Gosch A, Wohlfahrt K. Calcium metabolism in Williams-Beuren syndrome. *J Pediatr*. 1992; 121(6):902-7.
- 15) Kaplan P, Kirschner M, Watters G, Costa MT. Contractures in patients with Williams syndrome. *Pediatrics*. 1989; 84(5):895-9.
- 16) Castorina P, Selicorni A, Bedeschi F, Dalprà L, Larizza L. Genotype-phenotype correlation in two sets of monozygotic twins with Williams syndrome. *Am J Med Genet*. 1997; 69(1):107-11.
- 17) Cambiaso P, Orazi C, Digilio M.C, Loche S, Capolino R, Tozzi A, Faedda A, Cappa M. (2007). Thyroid morphology and subclinical hypothyroidism in children and adolescents with Williams syndrome. *J Pediatr*. 2007; 150(1):62-5.
- 18) Cherniske EM, Carpenter TO, Klaiman C, Young E, Bregman J, Insogna K, Schultz RT, Pober BR. Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004; 131(3):255-64.
- 19) Davies M, Udwin O, Howlin P. Adults with Williams syndrome. Preliminary study of social, emotional and behavioural difficulties. *Br J Psychiatry*. 1998; (6): 172:273
- 20) Wechsler D. WISC-III: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças - adaptação brasileira da 3ª ed. São Paulo: Casa do Psicólogo; 2002.
- 21) Wechsler D. WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para adultos - adaptação brasileira da 3ª ed. São Paulo: Casa do Psicólogo; 1997.

- 22) Oliveira MS. Figuras Complexas de Rey: teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas. Manual André Rey. Revisão técnica Teresinha Rey, Lucia C. F. Franco. Tradução Teresinha Rey, Lucia C. F. Franco. São Paulo: Casa do Psicólogo; 1999.
- 23) Assumpção JR FB, Kuczynski E, Gabriel MR, Rocca CC. Escala de avaliação de traços autísticos (ATA) – Validade e confiabilidade de uma escala para a detecção de condutas autísticas. *Arq Neuro-Psiquiatr.* 1999;57(1):23-9.
- 24) Udwin O, Davies M, Howlin P. A longitudinal study of cognitive abilities and educational attainment in Williams syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1996;38:1020-9.
- 25) Jordan H, Reiss J, Hoffman JE, Landau B. Intact perception of biological motion in the face of profound spatial deficits: Williams syndrome. *Psychol Sci.* 2002;13(2):162-7.
- 26) Souza DH. Estudo citogenético da região 7q11.23: a síndrome de Williams-Beuren. [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista; 2003. 150p.
- 27) Jones KL, Smith DW. The Williams elfin facies syndrome. *J Pediatr.* 1975;86:718-23.
- 28) Jarrold C, Baddeley AD, Hewes AK. Verbal and nonverbal abilities in the Williams syndrome phenotype: evidence for diverging developmental trajectories. *J Child Psychol Psychiatry.* 1998;39(4):511-23.
- 29) Udwin O, Yule W. A cognitive and behavioural phenotype in Williams syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1991;13(2):232-44.

- 30) Carrasco X, Castillo S, Avarena T, Rothhammr P, Aboiti, F. Williams syndrome: pediatric, neurologic and cognitive development. *Pediatr Neurol.* 2005;32(3):166-72.
- 31) Porter MA, Coltheart M. Cognitive heterogeneity in Williams syndrome. *Dev Neuropsychol.* 2005;27(2):275-306.
- 32) Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM. Principles of neural science. 4th ed. New York : McGraw-Hill, Health Professions Division; 2003
- 33) Vicari S, Bellucci S, Carlesimo GA. Visual and spatial working memory dissociation: evidence from Williams syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2003;45(4):269-73.
- 34) Toga AW, Gaser C, Luders E, Thompson PM, Lee AD, Dutton RA, Geaga JA, Hayashi KM, Bellugi U, Galaburda AM, Korenberg JR, Mills DL, Reiss AL. Increased local gyrification mapped in Williams syndrome. *Neuroimage.* 2006; 33(1):46-54.
- 35) Tassabehji M. Williams-Beuren syndrome: a challenge for genotype-phenotype correlations. *Hum Mol Genet.* 2003;12:229-37.
- 36) Bellugi U, Lichtenberger L, Jones W, Lai ZST, George MI. The neurocognitive profile of Williams syndrome: a complex pattern of strengths and weaknesses. *J Cogn Neurosci.* 2000;12(Suppl 1):7-29.
- 37) Klein-Tasman BP, Phillips KD, Lord C, Mervis CB, Gallo FJ. Overlap with the autism spectrum in young children with Williams syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 2009 30(4):289-99.

38) Meyer-Lindenberg A. More than the sum of its parts: new mouse models for dissecting the genetic complexities of Williams-Beuren syndrome. *Mol Med.* 2009;1(3):192.

BIBLIOGRAFIA

Referências

- Adolphs R, Sears L, Piven J. Abnormal processing of social information from faces in autism. *J Cogn Neurosci*. 2001 Feb 15;13(2):232-40.
- Ashwin E, Baron-Cohen S, Wheelwright S, O'Riordan M, Bullmore ET. Differential activation of the amygdala and the 'social brain' during fearful face-processing in Asperger Syndrome. *Neuropsychologia*. 2007 Jan 7;45(1):2-14. Epub 2006 Jun 30.
- Assumpção JR, FB, Kuczynski, E, Gabriel MR, Rocca CC. Escala de avaliação de traços autísticos (ATA) – Validade e confiabilidade de uma escala para a detecção de condutas autísticas. *Arq. Neuro-Psiquiatr*. 1999.
- Atkinson, J, Anker, S, Braddick, O, Nokes, L, Braddick, F. Visual and visuospatial development in young children with Williams syndrome. *Dev. Med. Child. Neurol.*, v.43, n.5, p.330–337, 2001.
- Ballabriga MCJ, Escudé RMC, Llaberia ED. Escala d'avaluació dels trets autistes (A.T.A.): validez y fiabilidad de una escala para el examen de las conductas autistas. *Rev Psiquiatria Infanto-Juvenil* 1994;4:254-263.
- Bayés M, Magano LF, Rivera N, Flores R, Jurado LA. Mutational Mechanisms os Williams-Beuren Syndrome Deletions. *Am J Hum Genet* 2003;73:131-51.
- Bellugi, U., Korenberg, J. e Klima, E. S. (2001). Williams syndrome: An exploration of neurocognitive and genetic features. *Clinical Neuroscience Research*, 1, 217-229.
- Bellugi, U.; Lichtenberger, L.; Jones W.; Lai, Z.S.T.; George, M.I. The neurocognitive profile of Williams syndrome: a complex pattern of strengths and weaknesses. *J Cogn Neurosci.*, v.12, Suppl 1, p. 7-29, 2000.
- Beuren AJ. Supravalvular aortic stenosis: a complex syndrome with and without mental retardation. *Birth Defects Orig Art Ser VII*:45- 62, 1972.
- Borg I, Delhanty JD, Baraitser M. Detection of hemizyosity at the elastin locus by FISH analysis as a diagnostic test in both classical and atypical cases of Williams syndrome. *J. Med Genet*. 1995 Sep;32(9):692-6.
- Brewer CM, Morrison N, Tolmie JL. Clinical and molecular cytogenetic (FISH) diagnosis of Williams syndrome. *Arch Dis Child*. 1996 Jan;74(1):59-61.
- Caffarra, P.; Vezzadini, G.; Dieci, F.; Zonato, F.; Venneri, A. Rey-osterrieth complex figure: Normaive values in na Italian population sample. *Neurological-Sciences*. 2002, 22: 443-447.

Carrasco, X.; Castillo, S.; Avarena, T.; Rothhammr, P.; Aboiti, F. Williams syndrome: pediatric, neurologic and cognitive development. *Pediatr. Neurol.*, v.32, n.3, p.166-172, 2005.

Dalton KM, Nacewicz BM, Alexander AL, Davidson RJ. Gaze-fixation, brain activation, and amygdala volume in unaffected siblings of individuals with autism. *Biol Psychiatry*. 2007 Feb 15;61(4):512-20. Epub 2006 Oct 25

Doyle JL, Silva U, Elnitski L, Idol JR, Gan W, Thomas JW, Schwartz S, Dietrich NL, Beckstrom-Sternberg SM, McDowell JC, et al. (2002). Generation and comparative analysis of approximately 3.3 Mb of mouse genomic sequence orthologous to the region of human chromosome 7q11.23 implicated in Williams syndrome. *Genome Res* 12(1): 3–15.

Doyle TF, Bellugi U, Korenberg JR, Graham J."Everybody in the world is my friend" hypersociability in young children with Williams syndrome. *Am J Med Genet A*. 2004 Jan 30;124A(3):263-73.

Dutly F and Schinzel A. Unequal interchromosomal rearrangements may result in elastin gene deletions causing the Williams-Beuren syndrome. *Hum Mol Genet*. 1996;5:1893-8.

Elçioğlu N, Mackie-Ogilvie C, Daker M et al. FISH analysis in patients with clinical diagnosis of Williams Syndrome. *Acta Pediatrica* 87:48-53, 1998.

Ewart, AK, Morris C A, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P, Stock A D, Leppert M, Keating MT. Hemizygoty at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nature Genet*. 1993;5:11-6.

Farran, E., Jarrold, C. e Gathercole, S. E. (2001). Block design performance in the Williams Syndrome phenotype: A problem with mental imagery? *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 42, 719-728.

Farran, EK; Jarrold, C. Visuospatial cognition in Williams syndrome: reviewing and accounting for the strengths and weaknesses in performance. *Dev. Neuropsychol.*, v.23, n.1/2, p.73-200, 2003.

Fernández Moreno, Carlos Javier. Un caso de síndrome de Williams-Beuren o facies de gnomon o duendecillo. *rev.colomb.psiquiatr.*, Set 2005, vol.34, no.3, p.435-440.

Fernando, K., Chard, L., Butcher, M., McKay, C. Standardization of the rey complex figure test in New Zealand children and adolescents. *New Zealand Journal of Psychology*, 32, 2003

Fombonne E. Modern views of autism. *Can J Psychiatry*. 2003 Sep;48(8):503-5.

Frangiskakis, J. M.; et al; Lim-kinase hemizigosity implicated in impaired visuospatial constructive cognition. *Cell* 86:59-69, 1996.

Galaburda AM, Holinger DP, Bellugi U, Sherman GF. Williams syndrome: neuronal size and neuronal-packing density in primary visual cortex. *Arch Neurol.* 2002 Sep;59(9):1461-7.

Gilbert-Dussardier B, Bonneau D, Gicarel N, Le Merrer M, Bonnet D, Philip N, Serville F. et al. A novel microsatellite DNA marker at locus D7S1870 detects hemizigosity in 75% of patients with Williams syndrome. *Am J Hum Genet.* 1995;56:542-4.

Golarai G, Grill-Spector K, Reiss AL. Autism and the development of face processing. *Clin Neurosci Res.* 2006 Oct;6(3):145-160.

Gonçalves, O. F., Henriques, M., Alves, A. e Soares, L. (2002). Analising structure, process and content in narratives of patients diagnosed with agoraphobia. *Revista Internacional de Psicología Clínica y de la Salud/International Journal of Clinical and Health Psychology*, 2, 389-406.

Gonçalves, O. F., Korman, Y. e Angus, L. (2000). Constructing psychopathology from a cognitive narrative perspective. En J. D. Raskin e R.A. Neimeyer (Eds.), *Constructions of disorder* (pp. 265-284). Washington, DC: APA Press.

Gonçalves, O. F., Machado, P. P., Korman, Y. e Angus, L. (2002). Narrative analysis and psychopathology. En L. Beutler, e M. Marlik (Eds.), *Rethinking the DSM* (pp. 149-176). Washington, DC: APA Press.

Gosch, A.; Pankau, R. Longitudinal study of the cognitive development in children with Williams-Beuren syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, v.61, n.1, p.26-29, 1996.

Heaton P, Allen R. "With concord of sweet sounds...": new perspectives on the diversity of musical experience in autism and other neurodevelopmental conditions. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Jul;1169:318-25.

Herguner S, Mukaddes NM. Autism and Williams syndrome: a case report. *World J Biol Psychiatry.* 2006;7(3):186-8.

Hirota H, Matsuoka R, Kimura M, Imamura S, Joh-o K, Ando M, Takao A, Momma K. Molecular cytogenetic diagnosis of Williams syndrome. *Am J Med Genet.* 1996 Aug 23;64(3):473-7.

Hoovers JM, Mellink CH, Leschot NJ. Fluorescence in situ hybridization in the study of chromosomal abnormalities. *Ned Tijdschr Geneesk.* 1999;6;143(45):2265-8.

Igbal MA, Ulmer C, Sakati N. Use of FISH technique in the diagnosis of chromosomal syndromes. *East Mediterr Health J.* 1999;5(6):1218-24

Jarrold, C.; Baddeley, A.D.; Hewes, A.K. Verbal and nonverbal abilities in the Williams syndrome phenotype: evidence for diverging developmental trajectories. *J. Child. Psychol. Psychiatry.*, v.39, n.4, p.511-523, 1998.

Jones W, Bellugi U, Lai Z, Chiles M, Reilly J, Lincoln A, Adolphs R. II. Hypersociability in Williams Syndrome. *J Cogn Neurosci.* 2000;12 Suppl 1:30-46.

Jones, KL.; Smith, D.W. The Williams elfin facies syndrome. *J. Pediatr.*, v. 1975, 86: 718-723.

Jordan H, Reiss J, Hoffman JE, Landau B. Intact perception of biological motion in the face of profound spatial deficits: Williams syndrome. *Psychol Sci.* 2002, 13:162–167

Jurado, LA; Peoples, R.; Kaplan, R.; Hamel, B.C.J.; Francke, U. Molecular definition of the chromosome 7 deletion in Williams syndrome and parent-of-origin effects on growth. *Am. J. Hum. Genet.*, v.59, n.4, p.781-792, 1996.

Kandel, E.R.; Schwartz, J.H.; Jessell, T.M. Principles of neural science. 4rd edition. Appleton & Lange, 2003

Karmiloff-Smith A, Thomas M . What can developmental disorders tell us about the neurocomputational constraints that shape development? The case of Williams syndrome. *Dev Psychopathol.* 2003 Fall;15(4):969-90.

Kirchhoff M, Bisgaard AM, Bryndorf T, Gerdes T. MLPA analysis for a panel of syndromes with mental retardation reveals imbalances in 5.8% of patients with mental retardation and dysmorphic features, including duplications of the Sotos syndrome and Williams-Beuren syndrome regions. *Eur J Med Genet.* 2007;50(1):33-42.

Klein-Tasman BP, Phillips KD, Lord C, Mervis CB, Gallo FJ. Overlap with the autism spectrum in young children with Williams syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 2009 30(4):289-99.

Korenberg JR, Gothelf D, Searcy YM, Reilly J, Lai PT, Lanre-Amos T, Mills D, , Galaburda A, Bellugi U, Reiss AL. Association between cerebral shape and social use of language in Williams syndrome. *Am J Med Genet A.* 2008 Nov 1;146A(21):2753-61.

Lashkari A, Smith AK, Graham JM Jr. Williams-Beuren syndrome: an update and review for the primary physician. *Clin Pediatr (Phila).* 1999 Apr;38(4):189-208.

Lezak MD. Neuropsychological assessment. Oxford: Oxford University Press; 1995.

Lowery MC, Morris CA, Ewart A, Brothman LJ, Zhu XL, Leonard CO, Carey JC, Keating M, Brothman AR. Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: evaluation of 235 patients. *Am J Hum Genet.* 1995 Jul;57(1):49-53.

Lu, P.H.; Boone, K.B.; Cozolino, L.; Mitchell, C. Effectiveness of Rey-Osterrieth complex figure test and the Meyers and Meyers recognition trial: the detection of suspect effort. *Clinical neuropsychology.* 2003, 17: 426-440.

Marini, A.; Martelli, S.; Gagliardi, C.; Fabbro, F.; Borgatti, R. Narrative language in Williams syndrome and its neuropsychological correlates. *J. Neuroling.*, v.23, p.97-111, 2010.

McKusick VA: Mendelian inheritance in man. 11th ed. Baltimore: John Hopkins University Press, 1994.
Med Genet A 124: 263-273

Mervis, C. B. (2003). Williams syndrome: 15 years of psychological research. *Developmental Neuropsychology*, 23, 1-12.

Mervis, C.B.; Robinson, B. J.; Morris, C.A.; Klein-Tasman, B.P.; Armstrong, S.C. The Williams syndrome cognitive profile. *Brain Cogn.*, v.44, n.3, p.604-28, 2000.

Meyer-Lindenberg A. More than the sum of its parts: new mouse models for dissecting the genetic complexities of Williams-Beuren syndrome. *Mol Med.* 2009 Jun;1(3):192.

Morris CA, Thomas IT, Greenberg F. Williams Syndrome: an autosomal dominant inheritance. *Am J Med Genet* 47:478-481, 1993.

Morris, CA.; Dilts, C.; Demsey, SA.; Leonard C.O.; Blackburn, B. The natural history of Williams syndrome. *J. Pediatr.* 113: 318-326, 1988.

Oliveira M da S. Figuras Complexas de Rey: teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas. Manual André Rey. Revisão técnica Teresinha Rey, Lucia C. F. Franco. Tradução Teresinha Rey, Lucia C. F. Franco. São Paulo: Casa do Psicólogo; 1999.

Osterrieth, P.A. Le test de copie d'une figure complexe: contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. *Archives de Psychologie*, 1945, 50: 205-253.

Pagon, R.A.; Bennett, F.C.; Laveck, B.; Stewart, K.B.; Johnson, J. Williams syndrome: features in late childhood and adolescence. *Pediatrics*, v.80, n.1, p.85-91, 1987.

Pelphrey KA, Morris JP, McCarthy G, Labar KS. Perception of dynamic changes in facial affect and identity in autism. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2007 Jun;2(2):140-9.

Porter MA, Coltheart M. Cognitive heterogeneity in Williams syndrome. *Dev Neuropsychol*. 2005;27(2):275-306.

Preus M. Differential diagnosis of the Williams and the Noonan syndromes. *Clin Genet*. 1984 May;25(5):429-34.

Rey, A.(1999). *Teste de cópia e de reprodução de memória de figuras geométricas complexas: Manual*. São Paulo, Casa do Psicólogo.

Rossen, M.L., Jones, W., Wang, P. P. e Klima, E. E. (1995). Face processing: Remarkable sparing in Williams syndrome. *Genetic Counseling*, 6, 138-140.

Schouten JP, McElgunn CJ, Waaijer R, Zwijnenburg D, Diepvens F, Pals G. Relative quantification of 40 nucleic acid sequences by multiplex ligation-dependent probe amplification. *Nucleic Acids Res*. 2002;30:e57. doi: 10.1093/nar/gnf056

Schultz RT. Developmental deficits in social perception in autism: the role of the amygdala and fusiform face area. *Int J Dev Neurosci*. 2005 Apr-May;23(2-3):125-41. Review

Souza, D. H. *Estudo citogenético da região 7q11.23: a síndrome de Williams-Beuren*. 2003. 150 f. Tese (Doutorado em Pediatria) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, São Paulo.

Souza, D. H. *Estudo citogenético da região 7q11.23: a síndrome de Williams-Beuren*. 2003. 150 f. Tese (Doutorado em Pediatria) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, São Paulo.

Spezio ML, Huang PY, Castelli F, Adolphs R. Amygdala damage impairs eye contact during conversations with real people. *J Neurosci*. 2007 Apr 11;27(15):3994-7.

Spreen O, Strauss E. A compendium of neuropsychological tests: administration, norms and commentary. New York: Oxford University Press; 1998.

Sugayama SMM. *Estudo genético-clínico e citogenética molecular pela técnica da hibridização in situ por fluorescência (FISH) em pacientes com síndrome de Williams-Beuren*. Tese (Doutorado). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2001.

Tager-Flusberg H, Skwerer DP, Joseph RM. Model syndromes for investigating social cognitive and affective neuroscience: a comparison of Autism and Williams syndrome. *Soc Cogn Affect Neurosci*. 2006 Dec;1(3):175-82.

- Tassabehji M. Williams-Beuren syndrome: a challenge for genotype-phenotype correlations. *Hum Mol Genet.* 2003, 15;12: 229-37.
- Tirapu-Ustárrroz J, Pérez-Sayes G, Erekatxo-Bilbao M, Pelegrín-Valero C. What is theory of mind? *Rev Neurol.* 2007 Apr 16-30;44(8):479-89.
- Udwin, O., Davies, M., Howlin, P. A longitudinal study of cognitive abilities and educational attainment in Williams syndrome. *Dev. Med. Child Neurol.*, 1996, 38: 1020-1029.
- Udwin. O.; Yule, W. A cognitive and behavioural phenotype in Williams syndrome. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, v.13, n.2, p.232-244, 1991.
- Udwin. O.; Yule, W. Expressive language of children with Williams syndrome. *Am. J. Med. Genet. Suppl.*, v.6, p.108-114, 1990.
- Urban Z, Helms C, Fekete G, Csiszar K, Bonnet D, Munnich A, Donis-Keller H, Boyd CD. 7q11.23 deletions in Williams syndrome arise as a consequence of unequal meiotic crossover. *Am J Hum Genet* 1996;59(4):958-62.
- Valdizán JR. Cognitive functions and neural networks in the social brain. *Rev Neurol.* 2008;46 Suppl 1:S65-8.
- Vicari S, Bellucci S, Carlesimo GA. Visual and spatial working memory dissociation: evidence from Williams syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 2003 Apr;45(4):269-73.
- Wechsler D. (1997) WAIS-III: Escala de Inteligência Wechsler para adultos - adaptação brasileira da 3ª edição. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Wechsler D. (2002) WISC-III: Escala de Inteligência Wechsler para Crianças - adaptação brasileira da 3ª edição. São Paulo: Casa do Psicólogo.
- Williams's JCP, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 24:1311-1318, 1961.
- Wu YQ, Sutton VR, Nickerson E, Lupski JR, Potocki L, Korenberg JR, Greenberg F, Tassabehji M, Shaffer LG. Delineation of the common critical region in Williams syndrome and clinical correlation of growth, heart defects, ethnicity, and parental origin. *Am J Med Genet.* 1998 Jun 16;78(1):82-9.