

FUNDAÇÃO FACULDADE FEDERAL DE CIÊNCIAS MÉDICAS DE PORTO ALEGRE
DISCIPLINA DE GENÉTICA E EVOLUÇÃO

SÍNDROME DE WILLIAMS: UMA REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Adriana Machado*

Fabiana Scarton*

Niara Oliveira*

Paula Antunes*

Paula Dazzi**

*Acadêmicas da 4^a série da FFFCMPA

**Acadêmica da 5^a série da FFFCMPA

Porto Alegre, 2 de Outubro de 2000.

RESUMO

A Síndrome de Williams (SW), descrita em 1961, é um distúrbio genético multissistêmico, com incidência estimada entre 1:20.000 a 1:50.000 nascimentos. Apresenta quase sempre caráter esporádico embora existam relatos de casos familiares de herança autossômica dominante. Apresenta-se ao nascimento, acometendo o sexo masculino e feminino em igual proporção.

O fenótipo dos pacientes com SW inclui características como: aparência facial dismórfica, anormalidades cardiovasculares, destacando-se estenose aórtica supra-avalvular (EASV), perfil cognitivo e de personalidade ímpar, baixa estatura, retardo mental, anormalidades do tecido conjuntivo, hipercalcemia idiopática, baixo peso ao nascer, puberdade antecipada (mas não precoce) e anormalidades dentárias. O diagnóstico da SW é realizado através do quadro clínico e confirmado pelo teste de FISH (Fluorescence in situ Hybridization).

Essa síndrome é causada por uma deleção submicroscópica em 7q11.23 que inclui o gene da elastina. Genes adjacentes podem estar alterados também, permitindo denominar a SW um distúrbio de deleção de genes contíguos.

Palavras-chave: síndrome de Williams, deleção, genes contíguos.

ABSTRACT

The Williams Syndrome (WS), described in 1961, is a multisystemic genetic disorder, with an estimated incidence that ranges from 1:20.000 to 1:50.000 live births. Cases are predominantly sporadic, although familial cases are known and follow an apparent autosomal dominant pattern of inheritance. It presents at birth, affecting both females and males at the same proportion.

The phenotype of the patients includes features as dysmorphic facies, cardiovascular malformations such as supravalvular aortic stenosis, unique cognitive profile and personality, short stature, mental retardation, connective tissue abnormalities, idiopathic hypercalcaemia, low birth weight, early (but not precocious) puberty and dental abnormalities. The diagnosis of WS is made by the clinical features and it is confirmed by the FISH (Fluorescence in situ Hybridization).

This syndrome is caused by a submicroscopic deletion in 7q11.23 that includes the elastin gene. Neighboring genes can also be disrupted, allowing WS to be denominated a contiguous genes deletion syndrome.

Key-words: Williams syndrome, deletion, contiguous genes.

INTRODUÇÃO

A Síndrome de Williams (SW) é um distúrbio genético raro, mas bem reconhecido, que afeta o tecido conjuntivo e o sistema nervoso central (SNC). Williams et al. foram os primeiros a descrever esta síndrome em 1961. Posteriormente, em 1962, Beuren et al. descobriram novas características que compõem o fenótipo da doença (1,2,3,4). O distúrbio, cuja incidência estimada é de 1:20.000 nascidos vivos, é geralmente esporádico, resultando de uma mutação *de novo*. A ocorrência de casos familiares é rara, mas, quando presente, obedece a um padrão de herança autossômica dominante (5).

Os indivíduos portadores da SW apresentam um microdeleção hemizigótica do braço longo do cromossomo 7, na região 7q11.23, que inclui o gene da elastina. Ainda, acredita-se que genes adjacentes a esse locus podem estar envolvidos na produção do fenótipo da doença.

A SW 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 ímpar (6,1).

O diagnóstico da SW é feito através do reconhecimento das características clínicas típicas e, posteriormente, confirmado por

testes laboratoriais. A base para esses testes confirmatórios é hemizigidade do gene da elastina. O método mais sensível para a detecção dessa anormalidade é a técnica de FISH.

Dentre os diversos aspectos que caracterizam a SW, 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 das autoras em discorrer sobre essa síndrome, com abordagem voltada, principalmente, para os aspectos genéticos da mesma.

EPIDEMIOLOGIA

A SW é considerada uma condição genética rara, com incidência estimada em 1:20.000 a 1:50.000 nascimentos(7). Para cada 18 pacientes com Síndrome de Down, encontramos um paciente com SW (7). Está presente ao nascimento, afetando igualmente homens e mulheres. Pode ocorrer em todos os grupos étnicos, e vem sendo identificada em diversos países (7). No Reino Unido, a Williams Syndrome Foundation tem notificações de 75 novos por ano (8).

HISTÓRICO

A SW foi descrita em 1961, na Nova Zelândia, pelo Dr. J. C. P. Williams et. al. a partir de um estudo onde foi analisado um grupo de quatro crianças com estenose aórtica supra-valvular (EASV), retardo mental e características faciais dismórficas (3,9). Independentemente, Beuren et. al., em 1962, na Alemanha, descreveram a síndrome, observando, além dos aspectos previamente citados, a natureza amigável das crianças. Posteriormente, verificaram a presença de anomalias dentárias e estenose de artéria pulmonar periférica (9,10,11).

Subseqüentemente, em 1964, Garcia descreveu o primeiro caso de estenose aórtica supra-avalvular associada à hipercalcemia idiopática infantil (9). Bonham e Carter reconheceram as anomalias cardiovasculares como múltiplas estenoses arteriais que tendem a ocorrer na bifurcação das principais artérias, tanto na circulação pulmonar quanto na sistêmica. Algumas das características comportamentais associadas à SW foram identificadas por Von Armin e Engel. Já em 1975, Jones e Smith estudaram 19 pacientes com SW e observaram características constantes como baixa estatura, microcefalia e comportamento extrovertido.

FUNDAMENTOS GENÉTICOS

PADRÃO DE HERANÇA E RISCO DE RECORRÊNCIA

A SW geralmente ocorre como uma condição esporádica, sendo a maioria dos casos ocorrência de novo (9). Um estudo que analisou os pais de 16 pacientes com hemizigiosidade para o gene da elastina, revelou que esses genitores não eram portadores da mutação(1).

Existem relatos de casos familiares deste distúrbio genético, sendo que, nessas situações, a doença é transmitida de forma autossômica dominante (13). Em quatro casos relatados de transmissão vertical de SW, o diagnóstico do genitor afetado foi realizado somente após o reconhecimento da condição na criança. Os relatos de transmissão autossômica dominante são raros, provavelmente porque a grande maioria dos adultos com SW não vivem independentemente na comunidade e, assim, são poucos propensos a se reproduzirem. Duas famílias com transmissão autossômica dominante para SW foram estudadas (14).A primeira delas consistia na mãe e sua filha, ambas com características semelhantes para SW (14) A análise, através de PCR, dos pais da mãe, revelou que esta, aparentemente, apresentava uma deleção de

novo que foi transmitida a sua filha (14). Na segunda família, composta pelo filho e sua mãe, não foi realizado o estudo dos genitores desta (14).

Na maioria dos casos, os pais dos indivíduos com SW não são afetados e, na ausência de achados clínicos nos genitores, não há necessidade de realizar o Teste de FISH nos mesmos (15). Se os pais não são afetados, o risco para os irmãos do probando é de menos de 1% (15). No entanto, existe um pequeno risco teórico de mosaicismos germinativos em um genitor não afetado (15).

Os indivíduos que possuem a microdeleção na região crítica para a SW têm uma chance de 50% de transmitir a deleção para cada membro de sua prole (15).

Conforme esperado, existe concordância para a condição em gêmeos monozigóticos e discordância nos dizigóticos (9). Castorina et al. contribuiu para a identificação de gêmeos monozigóticos adicionando mais dois pares de crianças aos outros seis conjuntos previamente identificados. A análise de concordância foi realizada a partir de longo tempo de seguimento. Observou-se que a maioria dos sinais eram concordantes nos gêmeos de cada par, sendo marcante a concordância para atraso de desenvolvimento. Algumas diferenças, observadas em idade mais jovem, e principalmente relacionadas a anormalidades faciais menores, atenuaram-se com o tempo (16).

ETIOLOGIA

Tanto os casos de SW herdados como aqueles esporádicos são causada por uma microdeleção hemizigótica de uma parte da banda cromossômica 7q11.23 que inclui o gene da elastina (1,7).

O cromossomo 7 é morfológicamente classificado como submetacêntrico e pertence, juntamente com os cromossomos 6, 8, 9, 10, 11, 12 e X, ao grupo C. Esse grupo cromossômico é o mais complexo de todos (17).

O gene da elastina compreende, aproximadamente, 45 kb e codifica um RNA mensageiro maduro de 3,5 kb. Possui 34 éxons sendo a proporção íntron: éxon igual a 19:1 (14). A região 5' que flanqueia o gene da elastina contém sítios de ligação importantes para a transcrição gênica (8). Em contraste com outros genes relacionados ao tecido conjuntivo, o gene da elastina possui, na sua extremidade 3', grandes íntrons que contêm seqüências Alu repetitivas (8) .

MECANISMOS MUTACIONAIS

A deleção é uma anormalidade cromossômica estrutural causada por uma quebra cromossômica e subsequente perda de material genético (18,19). Chamamos de deleção terminal aquela na qual uma única quebra acarreta uma perda que inclua as pontas dos cromossomos (18). Quando ocorrem duas quebras e o material entre elas é perdido, estaremos diante de uma deleção intersticial, como é o caso da SW (18).

As conseqüências clínicas desse tipo de mutação dependem do tamanho do segmento deletado e do número e função dos genes alterados (20).

A identificação de recombinação meiótica entre marcadores polimórficos distais e proximais à deleção sugere que o mecanismo mutacional para maioria dos casos de SW seja o crossing-over desigual entre as regiões homólogas durante o processo de replicação de DNA (9). No entanto, a ausência de recombinação em algumas famílias sugere que rearranjos intracromossomais podem ocorrer também (9).

O pareamento de seqüências homólogas em nível estrutural, mas não em nível posicional leva ao crossing-over desigual (19). Quando se disponibilizou a análise gênica em nível de DNA, constatou-se serem estes eventos mais comuns do que se imaginava,

e mais avanços podem ser esperados a partir da análise das seqüências de DNA nos pontos de quebra da deleção (19).

Foi demonstrado que os pontos de quebra de deleção geralmente contêm repetições Alu, as quais são seqüências de DNA repetitivo disperso pertencentes à categoria SINEs (short interspersed elements, elementos intercalares curtos)(19). Aproximadamente 3 a 6% de todo DNA é formado a partir destas seqüências cujo número de pares de bases é igual a 300. As repetições Alu são encontradas, principalmente, nas bandas G claras dos cromossomos (19).

Existem três possibilidades através das quais as seqüências Alu podem estar envolvidas no processo de crossing-over desigual (19). A primeira delas considera que a recombinação ocorre entre uma repetição Alu e uma seqüência de DNA não-repetitiva que apresenta homologia com a repetição (19). Na segunda, o pareamento ocorre entre duas seqüências Alu orientadas em direções opostas. Por fim, a terceira possibilidade admite que a recombinação acontece entre seqüências Alu orientadas na mesma direção (19).

Conforme mencionado anteriormente, o gene da elastina possui grandes seqüências Alu repetitivas na sua extremidade 3' (8). Estudos acerca dos mecanismos moleculares envolvidos na SW sugerem que, embora estes elementos repetitivos participem do mecanismo de mutação, eles não atuam em todas as deleções (21). Acredita-se que a predisposição a eventos de recombinação gerada

pelas repetições Alu esteja relacionado às mutações geradoras de estenose aórtica supra-avalvular. No entanto, alguns autores afirmam que é pouco provável que essas repetições contribuam para o mecanismo de deleção na SW (14).

Nem todas as deleções envolvem seqüências Alu (19). Acredita-se que seqüências repetitivas curtas e diretas também estejam relacionadas a este fenômeno mutacional através de processo que, tal como para as repetições, Alu também envolve o pareamento desigual entre as regiões homólogas (19).

Com freqüência, é difícil estabelecer claramente o ponto de recombinação da deleção. Pode ocorrer introdução de novas bases, sendo duplicações no sítio alvo freqüentes (19). A presença de duplicação genômica nos pontos de quebra da deleção pode atuar como um " hot spot " (ponto quente mutacional) para os eventos recombinantes geradores da SW (9). O comprimento do segmento deletado pode variar, mas as deleções curtas são mais comuns que as longas (19).

Estudos moleculares demonstraram que a microdeleção engloba aproximadamente 2cM (1,4 Mbases) de DNA genômico estando os pontos de quebra a 1 cM de cada lado do gene da elastina (9).

Deleções nos cromossomos de herança materna ou paterna ocorrem com igual freqüência e parece não haver um efeito da idade dos genitores sobre a ocorrência da doença (9). No entanto, é

possível que existam genes imprintados afetando alguns aspectos do fenótipo, como o retardo no crescimento (1). Os pacientes com deleção no cromossoma 7 de origem materna são de menor estatura que aqueles que apresentam a deleção no cromossomo paterno (1).

Apesar da variabilidade fenotípica verificada nos indivíduos com SW, parece haver pouca variação no tamanho da deleção relativa a este distúrbio genético, conforme determinado através de análise com marcadores polimórficos (9).

A melhor compreensão dos eventos responsáveis pelo fenótipo da SW implica em tecer comentários a respeito da elastina. Essa é uma proteína estrutural da matriz extracelular que compõe 90% das fibras elásticas as quais são responsáveis pela restauração da forma após o estiramento ou distensão de uma variedade de tecidos (8). A organização das fibras elásticas depende do tipo tecidual envolvido (8). No caso das artérias, as fibras apresentam-se dispostas em unidades lamelares e concêntricas (8).

A elastina é encontrada predominantemente nas paredes arteriais, pulmões, intestino e pele, bem como, nos ligamentos e cartilagens elásticas (8,15). No que se refere ao tecido conjuntivo, a elastina exerce sua função em parceria com o colágeno (15). Enquanto o último fornece rigidez, a elastina permite que o tecido conjuntivo dos vasos sangüíneos, por exemplo, distendam-se e retornem, posteriormente, a sua posição original (15).

As células musculares arteriais lisas são responsáveis pela produção da elastina que se inicia no terceiro trimestre do desenvolvimento fetal (8). Essa difere das demais proteínas do tecido conjuntivo, uma vez que a sua produção é predominantemente limitada ao período perinatal. O pico de produção acontece no primeiro mês de vida, atingindo o nível adulto na idade de 1 ano (8). Normalmente, o organismo cessa sua produção no início da puberdade (15).

A microdeleção do gene da elastina é capaz de justificar as características faciais dismórficas, o envelhecimento precoce da pele, o tom de voz baixo e rouco, a presença de divertículos vesicais e colônicos, hérnias inguinais, genitália pequena, contraturas e frouxidão articular, além das alterações cardiovasculares, como a estenose aórtica supravalvular, e articulares presentes na SW (14,22).

É possível deduzir que o gene da elastina possivelmente apresenta sensibilidade de dosagem (14). Quando presente na metade da concentração normal, tem um efeito aberrante em vários tecidos. O fato de alguns sistemas, como o pulmonar, não serem afetados no fenótipo de SW, sugere que nem todos os tecidos são sensíveis à dosagem diminuída da elastina resultante da hemizigosidade neste locus (14).

A estenose aórtica supravalvular (EASV), descrita pela primeira vez em 1842, consiste em uma forma herdada de displasia

vascular, caracterizada pelo espessamento das paredes da aorta ascendente e posterior constrição da luz arterial (8,21,23). A EASV apresenta-se como uma característica herdada de forma autossômica dominante ou como um traço importante do fenótipo da SW, geralmente esporádica (8,21). Essa alteração vascular resulta de uma mutação ou deleção no gene da elastina (ELN), localizado no cromossomo 7q11.23 (8). Dessa forma, pode ser considerada como uma arteriopatia associada à elastina (8).

Existem inúmeras evidências que asseguram o papel da elastina na EASV (21). Foi demonstrada, tanto nas deleções familiares quanto nas deleções de novo do gene da elastina, a presença de EASV no pacientes com SW (21). Além disso, a fisiologia do sistema vascular, particularmente da aorta, sugere que alterações na elastina podem determinar a ocorrência de tal anomalia. Por último, a patologia da EASV é compatível com um defeito primário da elastina, onde o tecido elástico é rompido e desorganizado, apresentando, também, diminuição no seu conteúdo (21).

A redução da elasticidade vascular exerce um efeito deletério sobre a hemostasia dos vasos sanguíneos. Assim, sabendo-se que o estresse hemodinâmico é maior na aorta ascendente, esta estrutura parece ser a mais severamente afetada pela deleção do gene da elastina. Nesse caso, se a obstrução vascular na EASV é causada pelo aumento do estresse hemodinâmico oriundo de artérias

inelásticas, a redução desse último é capaz de evitar a progressão da doença (21).

A estenose aórtica supra-avalvular é a primeira doença associada comprovadamente à mutação do gene da elastina (8). A deleção deste gene é a causa dos problemas médicos mais significativos que ocorrem na SW e representa a base para os testes diagnósticos clinicamente úteis no reconhecimento dessa condição (8).

Conforme visto anteriormente, o gene da elastina ocupa 45 kb do DNA genômico (14). No entanto, mais de 90% dos pacientes com SW apresentam uma deleção submicroscópica, em 7q11.23, de pelo menos 114 kbases, o que corresponde a, aproximadamente, três vezes o comprimento do gene da elastina (1,24). Ainda, sabe-se que o número de bases afetadas pela deleção pode atingir um total de 250 kbases (1). Estes achados sugerem que genes adjacentes àquele da elastina podem, assim como esse gene, estar alterados (14). Ademais, existem diversas características clínicas da SW que não podem ser atribuídas à falta da elastina (14). A hipercalcemia e o retardo mental, por exemplo, são condições que não podem ser explicadas somente pela hemiziosidade no locus desta proteína. Sustenta esta última idéia, o fato de que os pacientes que apresentam o gene da elastina alterado por uma translocação, ou aqueles portadores de uma pequena deleção neste gene apresentam-

se com estenose aórtica supra-avalvular isolada e não manifestam SW (14).

Seguindo esta linha de raciocínio, Ewart et cols. identificaram duas classes de mutações para o gene da elastina (21). Uma delas que envolve parte do gene, consistindo em uma deleção de 100kb e em uma translocação, e a outra que compreende o gene inteiro e seqüências adjacentes (21). Esta última classe de mutação está associada à SW e, apesar do tamanho dessas deleções ser ainda desconhecido, elas incluem pelo menos 250kb alterando genes adjacentes, ainda que não bem definidos. Por outro lado, a deleção menor e a translocação alteram apenas a extremidade 3' do gene da elastina estando primariamente associadas à estenose aórtica supra-avalvular. O gene da elastina é expresso durante o desenvolvimento do Sistema Nervoso Central, mas a ausência de distúrbios cognitivos e comportamentais nos pacientes com estenose aórtica supra-avalvular torna pouco provável que as mutações da elastina sejam as únicas responsáveis pela constituição do fenótipo da doença (21). Dessa forma, a hipótese defendida pelos autores é a de que a hemizigose no locus da elastina seja a causa de muitas das anormalidades do tecido conjuntivo vistas na SW (incluindo a doença cardiovascular), mas a alteração de genes adjacentes representa o mecanismo que explicaria as demais características dessa doença (21). Os genes localizados nas adjacências do locus da elastina poderiam ser responsáveis pelas alterações no crescimento

e desenvolvimento mental, as quais representam aspectos importantes para a distinção entre SW e estenose aórtica supra-avalvular isolada (24). Assim, foi proposto que esta doença genética é uma síndrome de deleção de genes contíguos na qual as características clínicas resultam da deleção de vários genes diferentes localizados próximos uns dos outros na mesma região cromossômica (20)

O termo síndrome de deleção de genes contíguos foi proposto primeiramente por Schmickel, em 1986, e refere-se a um grupo de fenótipos clinicamente reconhecidos e descritos previamente ao conhecimento das bases cromossômicas (14). Esses distúrbios incluem a Síndrome de Prader- Willi (del 15q12), a Síndrome de Miller-Dieker (del17p13.3) e a Síndrome de DiGeorge (del 22q11.2), entre outras (14). Características adicionais de uma síndrome de deleção de genes contíguos podem incluir: ocorrência esporádica apesar de a transmissão autossômica dominante ser observada em alguns poucos casos; em virtude do caráter submicroscópico destas mutações, os indivíduos com a síndrome podem ou não demonstrar a deleção. Apenas uma pequena proporção dos pacientes com esse tipo de alteração genética apresentam deleções visíveis na análise citogenética, sendo as deleções submicroscópicas reveladas através estudos moleculares (20); as características da síndrome podem ocorrer como traços mendelianos individuais; e loci múltiplos, funcionalmente não relacionados e fisicamente contíguos no

cromossomo podem estar deletados resultando em um fenótipo complexo (14).

Se admitirmos que a SW compõe um distúrbio de genes contíguos, possivelmente poderíamos resolver algumas questões relativas à ausência da deleção da elastina, em pacientes com fenótipo característico desta alteração genética, detectada pelo teste de FISH (13). Conforme será visto posteriormente, este teste é utilizado para verificar a deleção alélica da elastina (25). Em quatro pacientes pertencentes a um grupo de 114 indivíduos com fenótipo típico de SW, não foi possível detectar, através do teste de FISH, a hemizigosidade para o locus dessa proteína. É possível enumerar quatro explicações para estes achados: na primeira delas, os pacientes poderiam ter deleções ou mutações menores no gene da elastina não detectáveis pelas sondas utilizadas; genes contíguos à elastina podem ter sido deletados afetando ou não este gene; a terceira razão sugere que esses indivíduos sejam fenocópias da SW; e, por último, existe a possibilidade de um erro na classificação destes pacientes, os quais podem ter sido incorretamente incluídos no grupo de pacientes considerados portadores de características clássicas para a SW (13)

A hipótese de microdeleção de genes contíguos reforçaria a idéia de que a variabilidade fenotípica encontrada neste distúrbio genético esteja relacionada à extensão da deleção (26). Por exemplo, uma menina hemizigótica para o gene da elastina e com EASV,

apresentava desenvolvimento normal. De acordo com o conhecimento dos autores, este é o primeiro caso relatado de um paciente com desenvolvimento normal e que apresentava uma deleção para o gene da elastina detectada por FISH (26). Outra paciente, pertencente a esse estudo e oriunda de uma família com expressão autossômica dominante para EASV, não apresentava uma deleção na região crítica para SW, ainda que manifestasse algumas características faciais típicas dessa doença genética. A filha desta paciente apresentava traços faciais sutis de SW, sendo tal grau de expressão fenotípica já abordado em outros estudos que relataram casos de membros de famílias com EASV autossômico dominante e com alterações menos pronunciadas de SW (26). Esta sobreposição de fenótipo torna-se menos inesperada se admitirmos que a hemizigosidade, ou as mutações no gene da elastina sejam responsáveis por anormalidades do tecido conjuntivo e por algumas das características faciais dismórficas, mas incapazes de justificar outros aspectos da síndrome, como as alterações neurocomportamentais (26). Casos como o de um paciente do estudo de Joyce et cols. e de quatro dos pacientes observados por Nickerson et al (14), que manifestavam muitas características de SW mas não tinham EASV e eram normais para região crítica de SW, podem apresentar deleções nesta zona que não envolvam o gene da elastina (26). Similarmente, um estudo que investigou, através da análise de FISH, a hemizigosidade para o locus da elastina em 16 casos esporádicos com um diagnóstico

clínico estabelecido de SW, encontrou esta mutação em 14 pacientes, sendo que os dois pacientes sem a deleção tinham características clínicas de SW (1). Assim, a presença de duas cópias do locus da elastina, detectada pelo teste de FISH não exclui o diagnóstico de SW (1,14).

O estudo de Joyce et cols, vem de encontro à teoria de que outros loci, além do locus da elastina, estão envolvidos na SW (26). Segundo tais autores, até o momento, foram relatados, através da citogenética convencional, 21 casos de deleções proximais em 7q, sendo que em 16 desses espera-se encontrar deleção do locus da elastina em 7q11.23 (26). Apesar desses casos não terem recebido o diagnóstico de SW, as manifestações clínicas desse distúrbio genético foram observadas em muitos deles, incluindo ponte nasal baixa, bochechas cheias, filtro longo, micrognatia, dificuldades alimentares na infância e defeitos cardíacos (26). A reinvestigação desses pacientes, através do teste de FISH, seria um procedimento válido no sentido de estabelecer quantas dessas deleções proximais em 7q abrangem o locus da elastina e até que ponto o desfecho fenotípico é dependente da deleção da região crítica para SW (26).

Além das deleções em regiões poucos usuais do cromossomo 7, outras anormalidades cromossômicas foram previamente observadas em casos isolados de SW, incluindo uma deleção em 15p (105), uma translocação equilibrada em 9;17 (27), uma deleção do braço longo do cromossoma 4 (28) e uma translocação não

equilibrada em 13;18 (29). No único paciente enquadrado na categoria de SW clássica que não apresentava uma deleção submicroscópica no cromossomo 7 encontrou-se, através da análise citogenética de rotina, uma deleção intersticial de novo no braço longo de um cromossomo 11 resultando em monossomia para 11q14.1 (26). Os autores desconhecem qualquer publicação com uma deleção semelhante no braço longo do cromossomo 11 tal como a deste paciente (26). Assim, ainda não é possível determinar se uma deleção nessa região também resulta em um fenótipo semelhante àquele da SW (26). De maneira semelhante, identificou-se um paciente portador de um complexo cariótipo com deleções em 22q e Yq, o qual apresentava fenótipo SW-símile. Sua aparência facial foi inicialmente sugestiva de SW, já que apresentava intumescência periorbitária, bochechas cheias, íris claras, ponta nasal proeminente e um filtro longo. No entanto, possuía ponte nasal alta e boca pequena, achados atípicos da SW (26).

Visando à elucidação dos mecanismos de produção do fenótipo da SW, muitos estudos foram realizados tentando identificar outros genes envolvidos nesse distúrbio genético. Tal pesquisa culminou na descoberta dos seguintes genes de localização próxima ao da elastina: LIMK 1, RFC2 (replication factor subunit 2, fator de replicação C subunidade 2), STX1A (syntaxin 1 A), FZD3 (frizzled 3), FKBP6, GTF2I (general transcriptional factor II, i), WSTF, WS-b

TRP, WSbHLH (WS-basic helix- loop-helix leucine zipper), BCL7B, CPETR2, CYLN2, EIF4H, WBSCR11, WBSCR14 e PMS2L (6).

O gene LIMK1 codifica uma cinase que, possivelmente, é um dos componentes de uma via de sinalização intracelular envolvida no desenvolvimento do cérebro e cuja hemizigose leva a danos na cognição construtiva visual-espacial (1). Tal afirmação é sustentada pelo fato de que pacientes com deleções parciais da região crítica, que afetam apenas os genes da elastina e LIMK1, apresentam estenose aórtica supravalvular e deficiência cognitiva visual-espacial, porém, não manifestam as outras características da síndrome (18). Em contraposição, o estudo de Tassabehji afirmou que a hemizigose para o LIMK1 não contribui para o perfil cognitivo da SW (30). Os autores descrevem dois pacientes com pequenas deleções que apresentam estenose aórtica supravalvular como único traço fenotípico de SW (30). A análise por FISH demonstrou que ambos pacientes eram hemizigóticos para o LIMK1, e a avaliação detalhada do perfil psicológico desses pacientes revelou que eles não apresentavam o perfil cognitivo da SW (30).

O gene RFC2 está envolvido no alongamento do DNA (6). Acredita-se que a dosagem diminuída desse gene reduziria a eficiência da replicação do DNA , justificando a deficiência do crescimento, bem como outros distúrbios do desenvolvimento (7).

Foi atribuído ao gene STX1A um papel na liberação de neurotransmissores em um processo que envolve interação proteína-proteína (6).

Os locais onde o gene FZD3 , o qual faz parte de uma família de receptores transmembrana, é predominantemente expresso são: cérebro, testículos, olhos, músculo esquelético e rins. A haploinsuficiência do receptor FZD3 nos neurônios e em diferentes regiões do cérebro poderia ser responsável por algumas das manifestações neurológicas da SW (7).

O gene WBSCR14 está comumente deletado na SW. Verificou-se que ele codifica uma proteína com 852 aminoácidos e sugere-se que atue como um fator de transcrição. O locus deste gene engloba 33kb de DNA genômico totalizando 17 éxons (31). Ele é expresso como um transcrito de 4,2 kb predominantemente no fígado do adulto e em estágios tardios do desenvolvimento fetal (31). Considerando sua função putativa como um fator de transcrição, a hemizigosidade neste locus poderia ter relação com algumas características da SW (31).

Os genes PMS2L, que flanqueiam os pontos de quebra da deleção, fazem parte de uma família de genes de reparo do mal pareamento e poderiam estar envolvidos no mecanismo de deleção (8)

O gene CYLN2 codifica uma proteína de ligação citoplasmática denominada CLIP-115 (6).

A grande maioria dos pacientes com apresentação clássica para SW são hemizigóticos para o ELN (gene da elastina) , LIMK1, STX1A e RFC2 (32). Montserrat et cols encontraram, nos pacientes com SW clássica, hemizigose para os genes WSR5 e GFT21, além dos genes mencionados anteriormente (33).

Apesar das descobertas acerca de diversas características desses genes, não se conseguiu, até o presente momento, estabelecer um papel definido para os mesmos na produção do fenótipo característico dessa doença (8)

ASPECTOS CLÍNICOS

A SW é uma entidade cuja expressão clínica é muito variável. Entre os aspectos clínicos de maior relevância, encontramos características faciais típicas, defeitos cardiovasculares, retardo mental, deficiência no crescimento, anormalidades do tecido conjuntivo, malformações dentárias, hipercalcemia e comportamento de caráter peculiar típico, caracterizado por elevado grau de sociabilidade e loquacidade. (33,34,35,36). .

A maior parte dos pacientes com essa síndrome possui traços faciais semelhantes que compõem a fácies dismórfica característica destes indivíduos (33). A fácies do paciente sindrômico, mais facilmente reconhecida por um geneticista treinado ou um especialista de defeitos congênitos, é muito discreta ao nascimento, tornando-se mais aparente com o passar dos anos (7). O aspecto facial típico dos pacientes com Síndrome de Williams caracteriza-se por: intumescência periorbitária, ponte nasal baixa, bochechas cheias, filtro longo, boca relativamente grande com lábios carnudos, testa ampla, assimetria crânio-facial, depressão bitemporal, nariz e queixo pequenos, achatamento dos ossos malares, má oclusão dentária, fendas palpebrais pequenas, prega epicântica, olhos azuis, padrão estrelado da íris e estrabismo (6,34,9,36). No estudo realizado por Joyce et cols, bochechas cheias e a ponta nasal larga

eram as características que estavam presentes em todos os pacientes com a deleção para o gene da elastina (7).

As alterações cardiovasculares são de extrema importância devido a sua alta frequência e repercussão clínica (33). A estenose aórtica supra-avalvular (EASV) é o achado mais comum, ocorrendo em 75 a 84% dos pacientes, e é a doença cardiovascular de maior significado clínico na Síndrome de Williams (6,14,24). Ao exame físico, a EASV manifesta-se como sopro sistólico melhor audível no foco aórtico e irradiando-se para as carótidas. À palpação, pode-se encontrar frêmitos na fúrcula esternal (8). O diagnóstico é feito por ecocardiografia bidimensional ou exame de fluxo por Doppler e, eventualmente, cateterismo (37). Há uma ampla diversidade no grau de estenose, o qual varia de casos leves até severos e que necessitam de correção cirúrgica através de aortoplastia (7,8). Se não tratada, a EASV pode levar a miocardiopatia hipertrófica pelo aumento da pressão no ventrículo esquerdo, insuficiência cardíaca e morte (8,21). A estenose das coronárias pode estar implicada com alguns casos de morte súbita. Além disso, evidências de isquemia miocárdica nesses pacientes já foram documentadas (8,38). Outros achados cardiovasculares são estenose pulmonar periférica (EPP - 24%), defeito do septo ventricular(12%), diminuição do pulso periférico, hipoplasia aórtica difusa e outras estenoses arteriais. (E,M) Alguns casos de prolapso de válvula mitral, coarctação da

aorta, válvula aórtica bicúspide e insuficiência aórtica foram relatados (37,39).

Além das alterações cardíacas estruturais, a hipertensão arterial sistêmica é mais comum em crianças e adultos com SW, se comparados a indivíduos na população geral com mesma idade. Esse achado pode ser secundário à estenose renovascular ou à insuficiência renal resultante da nefrocalcinose hipercalcêmica (37,40,41). Diversos estudos relataram medidas mais elevadas da pressão arterial no braço direito do que no esquerdo (8,34).

O retardo mental é uma característica importante nos pacientes síndrômicos, ocorrendo em aproximadamente 75% desses (6). Habilidades cognitivas variam de leve a severo retardo mental, apresentando um quociente de inteligência (QI) variando de 41 a 80, com média de 56 (34,35). Esses pacientes possuem habilidades verbais relativamente boas, conforme demonstrado pela maior parte dos estudos, que documentam déficit na cognição com preservação da linguagem (9,35). Já fora proposto que a boa verbalização e articulação das palavras pode levar à falsa impressão de preservação nas habilidades não-verbais. Evidencia-se, também, significativo atraso no comportamento adaptativo, cognição espacial, e dificuldade nas atividades cotidianas. Em virtude do atraso no desenvolvimento, os indivíduos com SW, naturalmente, tendem a ser mais dependentes que indivíduos de mesma idade da população geral. No que se refere às habilidades da fala, as crianças têm relativa facilidade na

expressão da linguagem (34). Problemas na compreensão auditiva, e vocabulário limitado são comuns, levando a dificuldades de aprendizado com repercussões negativas para vida escolar e acadêmica. Habilidades gramaticais são tipicamente normais: o discurso dos indivíduos é apropriado para sua idade (34).

Distúrbios comportamentais e emocionais são achados compatíveis com a SW, afetando a maior parte dos pacientes. As alterações desse âmbito incluem ansiedade generalizada, distúrbio de hiperatividade com déficit de atenção, perseverança limitada e isolamento social (6,9,35). Pessimismo e exacerbação da sensibilidade também foram observados (35). De personalidade extremamente amigável, eles tendem a ser extrovertidos e a apresentar alto grau de sociabilidade e loquacidade (9,34,42). São, também, muito preocupados e obsessivos por pessoas e atividades (9,34). Comumente, as crianças afetadas relacionam-se pouco com indivíduos de mesma idade, procurando companhia de adultos (9). As anormalidades neurológicas mais freqüentemente descritas são marcha anormal, hipotonia generalizada, déficit do complexo fino motor e da coordenação motora (9).

Problemas na visão também contribuem para atrasos do desenvolvimento. A alteração visual mais freqüente é a esotropia (estrabismo interno ou convergente), ocorrendo em 50% dos indivíduos. O padrão estrelado da íris, característico da síndrome, ocorre em aproximadamente 70% dos casos e é ocasionado por

hipoplasia do estroma da íris (34,42). O hipertelorismo constitui um traço raramente encontrado na SW (20).

Em relação aos distúrbios auditivos, é alta a freqüência de otite média crônica, embora a acuidade auditiva seja normal na maioria dos indivíduos. Hiperacusia ou hiperestesia auditiva é freqüentemente notada pelos familiares dos pacientes, pois essas crianças apresentam uma exagerada reação de susto a ruídos considerados triviais, particularmente aparelhos elétricos. Essa sensibilidade auditiva exacerbada tende a agravar-se com a idade (7,9,34).

Anormalidades endócrinas incluem a hipercalcemia idiopática (15%), hipercalciúria (30%) e antecipação da puberdade (7). Na maioria dos casos, a hipercalcemia se manifesta por cólicas, constipação, vômitos e irritabilidade (34), e por resolução espontânea durante a infância por volta dos 18 aos 24 meses. A real freqüência e a base hormonal subjacente da hipercalcemia não são conhecidas (7,9).

O padrão de desenvolvimento das crianças com SW caracteriza-se por gestação sem intercorrências e deficiência de crescimento pré-natal, sendo a grande maioria considerada pequena para a idade gestacional (34). O peso médio ao nascimento é de 2760g. No período neonatal, problemas com a alimentação são comuns, geralmente ocorrendo em virtude de baixo tônus muscular, reflexo glótico acentuado, defesa tátil e dificuldades na sucção e

deglutição. Esses distúrbios alimentares são freqüentemente acompanhados por vômitos, cólicas, alterações do sono, constipação e baixo ganho de peso (9,34,43,44). Nos primeiros 4 anos de vida, o crescimento é linear sendo a respectiva taxa igual a 75% do normal na infância (6). A estatura é baixa, discretamente menor que a média (7).

As anormalidades do tecido conjuntivo resultam em voz grossa e rouca, embora não haja alterações anatômicas na laringe. Hérnias, mais comumente inguinais, ocorrem em um terço dos casos (9). Outras alterações incluem divertículos colônicos e vesicais, prolapso retal e pele macia e hiperelástica (6). Dor abdominal crônica é uma queixa comum de crianças e adultos afetados. As possíveis causas para essa queixa incluem refluxo gastroesofágico, hérnia de hiato, úlcera péptica, colelitíase, diverticulite, doença intestinal isquêmica, constipação crônica e somatização da ansiedade (34).

Anormalidades do aparelho renal incluem nefrocalcinose, assimetrias e hipoplasias renais, estenose da uretra e refluxo vesico-ureteral (34). Infecções urinárias são achados freqüentes(34).

Problemas odontológicos incluem má oclusão dental, amplo espaço entre os dentes, eventual falta de peça dentária, cáries freqüentes, hipoplasia do esmalte e microdontia (34).

Com relação ao sistema músculo-esquelético, foram descritas mãos pequenas com dedos curtos, unhas hipoplásicas e hálux valgus (20)

. Limitação articular, aumento da densidade óssea, hiperlordose, escoliose, hipercifose e pectus excavatum também foram documentados (20). Achados mais raros compreendem clinodactilia (deflexão permanente) do dedo mínimo, braquidactilia (encurtamento anormal dos dedos) e sinostose (ancilose óssea ou verdadeira) rádio-ulnar (24).

DIAGNÓSTICO

DIAGNÓSTICO CLÍNICO

O diagnóstico da SW baseia-se, primeiramente, no reconhecimento de achados clínicos característicos.

Conforme observado no estudo de Monserrat et cols. , existe uma série de parâmetros que podem ser considerados claros indicadores de Síndrome de Williams, sendo a estenose aórtica supravalvular e a fácies dismórfica os mais relevantes deles (7). Esta pesquisa mostrou que a EASV foi o parâmetro clínico que se mostrou como o melhor indicador da SW (7).

Segundo Lowery et cols, o achado de anormalidades faciais em 110 pacientes avaliados para SW foi de 100% dos casos (13). A elevada incidência de características faciais típicas como a intumescência periorbitária, ponte nasal baixa, bochechas cheias, filtro longo e boca relativamente grande com lábios carnudos, nos pacientes com Síndrome de Williams, torna esta combinação de elementos muito importante para o diagnóstico clínico desses indivíduos, pelo menos para aqueles avaliados na pré-puberdade (42). Testa ampla, prega epicântica e achatamento dos ossos malares, diagnosticados em 70% ou menos, foram considerados parâmetros menos específicos (42).

O retardo mental está presente em quase todos os casos, variando de graus leves a severos (36). No estudo de Lowery, oitenta e oito por cento dos pacientes apresentavam retardo mental e atraso no desenvolvimento (13).

Foi possível demonstrar a deleção na região 7q11 em aproximadamente 75% dos pacientes nos quais a avaliação clínica levou à suspeita de SW, o que confirma, a peculiaridade do padrão clínico deste distúrbio genético (42).

Na série de pacientes estudados por Joyce et cols. foi observada uma grande variedade de fenótipos associados com a deleção do locus da elastina (26). Já que, apenas características como bochechas cheia e ponta nasal larga foram vistas em todos os casos de deleção, a ausência do atraso de desenvolvimento ou da loquacidade tipicamente encontrada nesses pacientes não deve ser excluir da investigação com FISH um caso suspeito da SW, especialmente se a EASV ou a EPP estiverem presentes (26).

No entanto, estabelecer o diagnóstico no período pré-natal ou na primeira infância é muito difícil (45). Em muitos pacientes com SW, o diagnóstico é feito tardiamente, no meio da infância, quando as características faciais, o perfil cognitivo e os achados cardíacos se tornam mais aparentes (25). A idade média do diagnóstico em alguns estudos foi de 6,4 anos (34). Pode haver retardo no diagnóstico dessa síndrome especialmente nas crianças com doença cardíaca congênita leve ou ausente, e porque a expressão clínica da

arteriopatia da SW pode variar ao longo do tempo, num mesmo indivíduo. Além disso, conforme mencionado anteriormente, as características faciais podem não ser reconhecidas nas crianças muito pequenas ou nos adultos (13). Por fim, em um certo número de casos, a expressão fenotípica variável da SW torna a avaliação clínica complexa (1,25). É nessas circunstâncias, entre outras, que o teste de FISH adquire papel bastante significativo (13).

DIAGNÓSTICO CITOGENÉTICO

Análises cromossômicas de rotina, como bandas G, são usualmente normais nesses pacientes. Entretanto, é importante a realização dos estudos citogenéticos convencionais a fim de descartar qualquer outra anomalia cromossômica nestes pacientes (33). Reforça essa recomendação o fato de que dois casos de pacientes com anormalidades citogenéticas, não localizadas no cromossomo 7, apresentavam fenótipo SW-símile (26).

A deleção observada na SW é muito pequena para ser detectada por métodos convencionais, mesmo com o uso de bandas de alta resolução (9,46). Uma técnica sensível para detecção de microdeleções é a Hibridização in situ Fluorescente (Fluorescence In Situ Hybridization – FISH) (46). A FISH é uma técnica recentemente desenvolvida, na qual um segmento especificamente marcado de DNA (sonda) é hibridizado a cromossomos metafásicos ou interfásicos, e

então observados em um microscópio de fluorescência. Em uma pessoa normal, a sonda irá se hibridizar em dois locais, refletindo a presença de dois cromossomos homólogos em um núcleo de célula somática. Se a sonda se hibridiza a apenas um dos cromossomos do paciente, então ele deve ter a deleção em um cromossomo (18).

Para a detecção do gene da elastina na SW, utiliza-se probe de DNA complementar a região cromossômica da SW (Williams Syndrome Chromosome Region – WSCR), marcado com digoxigenina, hibridizado a células metafásicas. Junto com probe para WSCR 7q11.23 é utilizado um probe 7q36 como controle. Assim, metáfases de células de pacientes normais apresentam os sinais do probe WSCR e do controle em ambos os homólogos do cromossomo 7, enquanto que pacientes com SW apresentam ausência do sinal do probe WSCR em um dos cromossomos 7 (46). O teste de FISH tem um custo de aproximadamente US\$285 (R\$527,20) e está disponível na maioria das clínicas de genética e grandes hospitais (47).

Para detecção da origem parental da deleção do locus da elastina utiliza-se a técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR). O primer utilizado no teste é uma seqüência de DNA repetitivo, encontrado no íntron 17 do gene da elastina. É retirado material cromossômico paterno e materno e ambos são submetidos ao teste, juntamente com o material da criança afetada. Nickerson et cols. em concordância com os dados da literatura disponíveis atualmente, demonstraram que não há diferença estatisticamente

significativa na origem parental da deleção. Nesse estudo, 8 pacientes apresentavam deleção de origem paterna e 5 de origem materna (14). Apesar do PCR ser útil na determinação da origem parental da deleção, esse teste não é utilizado rotineiramente como diagnóstico, pois seus resultados são inferiores aos do método de FISH (14).

A prevalência da deleção do gene da elastina em pacientes com SW varia de 75 a quase 100% (48). Nickerson et. cols., com o objetivo de identificar a frequência da deleção do gene da elastina em pacientes com SW, investigou 44 pacientes usando a técnica de FISH. Os resultados mostraram que 91% dos pacientes apresentavam deleção do gene na posição 7q11.23 (14). Em outro estudo, Jalal et. cols. demonstraram que a deleção do locus do gene da elastina está presente em 96% dos casos de SW (46). Já Brewer et. al., analisando 16 pacientes com diagnóstico clínico de SW, demonstraram firme correlação entre as características clínicas e a deleção do gene da elastina. Todos os pacientes selecionados, submetidos ao teste de FISH, apresentavam hemizigiosidade para o locus da elastina (25).

A técnica de FISH confirma a suspeita diagnóstica na maior parte dos pacientes com fenótipo clássico de SW e, baseado nas presentes evidências, podemos dizer que é um excelente teste diagnóstico (45). Assim, recomenda-se a técnica de FISH para detecção de microdeleções na região 7q11.23 em pacientes com suspeita clínica de SW. A técnica de FISH, apesar de não detectar

pequenas mutações de genes contíguos, mantém-se como teste confirmatório útil (46). A pequena disparidade entre os resultados da FISH e da classificação clínica, contudo, enfatizam a necessidade de contínua avaliação clínica e cuidadosa correlação fenótipo-genótipo (13). Testes genéticos para confirmação do diagnóstico de SW são importantes para antecipar os cuidados de saúde necessários ao paciente, para aconselhamento genético e facilitação dos testes pré-natais posteriores.

O diagnóstico pré-natal é factível, porém raramente utilizado, visto que a maior parte dos casos ocorre de forma esporádica, como mutações *de novo*. Não há indícios pré-natais para gestações de risco. No caso de um dos pais possuir a SW, o teste de FISH deve ser realizado para detectar se houve transmissão da deleção. Casos de transmissão familiar são raros, mas quando ocorrem a SW se manifesta de forma autossômica dominante. O material fetal deve ser obtido, de preferência, por vilosidade coriônica, a partir da 9^a semana de gestação, ou por amniocentese, a partir da 16^a semana. O teste de FISH pré-natal também deve ser oferecido a casais que não possuem a SW, mas têm um filho afetado.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

A Síndrome de Williams deve ser distinguida de outras síndromes que apresentem retardo de desenvolvimento, baixa estatura, fâcies atípica e doença cardíaca congênita. Nessas doenças incluem-se as seguintes síndromes: de Noonan, de DiGeorge, de Smith-Magenis e a fetal alcoólica (6). A síndrome de Noonan e a fetal alcoólica podem estar associadas à retardo de desenvolvimento e doença cardíaca congênita (13).

MANEJO

Realizado o diagnóstico inicial de SW, procede-se uma série de avaliações a fim de orientar adequadamente o manejo médico (15). São incluídos os seguintes exames:

- Exame físico e neurológico completos;
- Traçado dos parâmetros de crescimento;
- Avaliação cardiológica total por um especialista, com mensuração da pressão arterial nos quatro membros;
- Ecocardiograma, incluindo estudos de fluxo por Doppler;
- Avaliação do sistema urinário;
- Exame ecográfico da bexiga e rins;
- Níveis séricos de uréia e creatinina;
- Análise da urina por EQU;
- Cálcio sérico total e cálcio iônico;
- Determinação da razão cálcio/creatinina na urina;
- Testes funcionais da tireóide;
- Avaliação oftalmológica;
- Avaliação e consulta genética para recomendações individualizadas e discussão das manifestações clínicas, história natural e riscos de recorrência;

- Avaliação multidisciplinar do desenvolvimento, incluindo análise das habilidades motora, de diálogo, de linguagem, e da personalidade, cognição geral e vocações.

O paciente deve ser encaminhado para programas intervencionistas, de educação especial e treinamento vocacional. Recomendam-se terapias incluindo integração sensorial, ocupacional, física e de linguagem. Aconselhamento comportamental e medicação psicotrópica beneficiam, freqüentemente, os distúrbios de comportamento, especialmente o a hiperatividade com déficit de atenção. Avaliação psicológica e psiquiátrica devem guiar a terapia do indivíduo (6).

O sistema cardiovascular requer monitorização por toda vida, uma vez que as estenoses arteriais tendem a piorar com o tempo. Se a obstrução vascular determinada pela EASV for causada pelo aumento do estresse hemodinâmico às artérias inelásticas, a redução desse estresse pode retardar a progressão da doença. A hipertensão é normalmente tratada com medicamentos Agentes farmacológicos, como bloqueadores beta-adrenérgicos, vem sendo utilizados no manejo bem sucedido da doença vascular presente na Síndrome de Marfan (21). Tais drogas, capazes de reduzir a freqüência cardíaca e a pressão sangüínea, podem mostrar-se igualmente efetivas nos casos de SVAS (21). A pressão arterial deve ser monitorada em ambos braços anualmente . Adultos devem ser avaliados em relação à presença de prolapso mitral, insuficiência aórtica e estenoses

arteriais, e então, tratados conforme seus achados. Em alguns casos, o tratamento cirúrgico da EASV ou da estenose renovascular pode ser necessário.

Em virtude de relatos de complicações anestésicas em pacientes afetados, a consulta da equipe de anestesia pediátrica deve ser considerada para procedimentos cirúrgicos em crianças.

Níveis de cálcio devem ser analisados de dois em dois anos, pois a hipercalcemia poder ocorrer em qualquer idade, devendo ser tratada com ajuda de um nutricionista. A dieta deve ser ajustada para que a ingesta de cálcio não ultrapasse o nível de 100% que a RDA recomenda. Crianças com SW não devem receber preparações que contenham multi-vitaminas, pois essas contêm vitamina D. Se o cálcio sérico permanecer elevado, a ingestão desse deve ser reduzida e os pacientes cuidadosamente monitorizados. A hipercalcemia refratária deve ser tratada com o uso de esteróides orais. O paciente deve ser encaminhado a um nefrologista para o tratamento da nefrocalcinose ou hipercalcemia persistente e/ou hipercalciúria (6).

A hiperopia é tratada com lentes corretivas e o estrabismo com cirurgia. Otite média recorrente deve ser tratada com tubo de ventilação. O rastreamento da acuidade auditiva sempre deve ser realizado. Em adição aos cuidados dentários de rotina, o encaminhamento a um ortodontista deve ser feito para tratamento da má-oclusão dentária.

O tratamento dos distúrbios alimentares da infância e da dor abdominal tanto da criança quanto do adulto devem ser tratados conforme a etiologia (refluxo gastroesofágico, hipercalcemia, hérnia hiatal, diverticulite). A constipação deve ter um manejo agressivo.

O aconselhamento genético é o processo em que o indivíduo e os familiares são informados da natureza, inerência, e implicações das desordens genéticas a fim de ajudá-los a estar cientes das decisões médicas. Esse procedimento é um direito de todos os pacientes com SW (6).

CONCLUSÃO

A SW é causada por uma deleção submicroscópica em 7q11.23, sendo a maior parte dos casos, ocorrência de novo. Essa mutação, decorrente de um crossing-over desigual, envolve o gene da elastina. A alteração desse gene é responsável pelos traços clínicos mais importantes na caracterização do fenótipo: EASV e outras alterações do tecido conjuntivo que determinam a fâcies dismórfica típica.

No entanto, existem manifestações clínicas da SW, como a hipercalcemia e o retardo mental, que não podem ser atribuídas à falta da elastina. Admite-se, então, que a alteração de genes adjacentes ao da elastina representa o mecanismo que explicaria as demais características dessa doença, permitindo denominar a SW um distúrbio de microdeleção de genes contíguos. Apesar de já se ter descoberto diversos genes de localização próxima ao da elastina, não se conseguiu, até o presente momento, estabelecer um papel definido para os mesmos na produção do fenótipo característico dessa síndrome.

O método mais sensível para a confirmação do diagnóstico da SW é a técnica de FISH, que permite identificar a deleção do locus da elastina em até 98% dos casos. Vale ressaltar, com base na hipótese

de microdeleção de genes contíguos, que a presença de duas cópias desse alelo não exclui o diagnóstico de SW.

Dessa forma, investigações adicionais sobre a extensão da deleção presente nos pacientes com SW devem ser estimuladas, no intuito de auxiliar o delineamento das regiões críticas e dos genes responsáveis pela variabilidade fenotípica observada.

Aprimorar o mapeamento da região cromossômica envolvida na SW, com conseqüente determinação do papel de cada gene na expressão fenotípica, é o processo de valor indiscutível para um entendimento mais consistente dessa doença genética. A melhor compreensão dessas alterações moleculares repercutiria em um manejo mais adequado dessa síndrome, proporcionando melhor qualidade de vida dos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Elçioglu N, Mackie-Ogilvie C, Daker M et cols: FISH analysis in patients with clinical diagnosis of Williams Syndrome. *Acta Pediatric* 87:48-53, 1998.
2. McKusick VA: Mendelian inheritance in man. 11th ed. Baltimore: John Hopkins University Press, 1994.
3. Williams's JCP, Barratt-Boyes BG, Lowe JB: Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 24:1311-1318, 1961.
4. Beuren AJ: Supravalvular aortic stenosis: a complex syndrome with and without mental retardation. *Birth Defects Orig Art Ser VII*:45-62, 1972.
5. Morris CA, Thomas IT, Greenberg F: Williams Syndrome: an autosomal dominant inheritance. *Am J Med Genet* 47:478-481, 1993.
6. Morris CA. Williams-Beuren Syndrome. In: <http://www.geneclinics.org/profiles/williams/>.
7. URL: <http://www.usouthal.edu/genetics/williams.htm>.
8. Morris CA. Genetic aspects of supravalvular aortic stenosis. *Current Opinion in Cardiology* 13:214-219, 1998.
9. Metcalfe K: Williams Syndrome: an update on clinical and molecular aspects. *Archives of Disease in Childhood* 81(3):198-200, 1999.

10. Beuren AJ, Apitz J, Harmjanz D: Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation* 26:1235-1240, 1962.
11. Beuren AJ, Schulze C, Eberle P et cols: The syndrome of supravalvular aortic stenosis, peripheral pulmonary stenosis, mental retardation and similar facial appearance. *Am J Cardiol* 13:471-483, 1964.
12. Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, et al: Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams Syndrome. *Nat Genet* 5:11-16, 1993.
13. Lowery MC, Morris CA, Ewart A et cols: Strong correlation of the elastin deletions, detected by FISH, with Williams Syndrome: evaluation of 235 patients. *Am J hum Genet* 57:49-53, 1995.
14. Nickerson E, Greenberg F, Keating MT et cols: Deletions of the elastin gene at 7q11.23 occur in ~90% of patients with Williams Syndrome. *Am J Hum Genet* 56:1156-1161, 1995.
15. So what is elastin? Some questions and answers. Williams Syndrome Foundation. In:<http://www.wsf.org/>
16. Castorina P, Selicorni A, Benedeschi F, et cols: Genotype-phenotype correlation in two sets of monozygotic twin with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 69:107-111, 1997.
17. Strachan T, Read AP: Human Molecular Genetics. Wiley-Liss publication, 1th edition. United Kingdom, 1996.

18. Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL: Citogenética Clínica: A base cromossômica das doenças humanas. In: Jorde LB, Carey JC, Bamshad MJ, White RL: Genética Médica, 2^a edição. Rio de Janeiro, Editora Guanabara Koogan, 2000.
19. Motulsky AG, Vogel F. Mutation: Spontaneous Mutation in Germ Cells. In: Motulsky AG, Vogel F. Human Genetics – Problems and Approches, 3th edition. Germany, Springer, 1997.
20. Spinner and Emanuel: Deletions and other structural abnormalities of the autosomes. In: Rimoin, Connor, Pyeritz. Emery and Rimoin's – Principles and Practice of Medical Genetics, 3th edition. USA, Churchill Livingstone, 1997.
21. Ewart AK, Jin W, Atkinson D et cols: Supravalvular aortic stenosis associated with a deletion disrupting the elastin gene. *J Clin Invest* 93:1071-1077, 1994.
22. Debelle L, Tamburro AM: Elastin: molecular description and function. *Int J Biochem Cell Biol* 31(2):261-272, 1999.
23. Tissue Repair: Cellular Growth, Fibrosis, and Wound Healing. In: Robbins et cols: Pathologic Basis of Disease, 6th edition. Philadelphia, Saunders, 1999.
24. Kozot D, Bernasconi F, Brecevic L et cols: Phenotype of the Williams-Beuren syndrome associated with hemizyosity at the elastin locus. *Eur J Pediatr* 154:477-482, 1995.

25. Brewer CM, Morrison N, Tolmie JL: Clinical and molecular cytogenetic (FISH) diagnosis of Williams Syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 74:59-61, 1996.
26. Joyce CA, Zorich B, Pike SJ et cols: Williams-Beuren syndrome: phenotypic variability and deletions of chromosomes 7, 11 and 22 in a series of 52 patients. *J Med Genet* 33(12):986-992,1996.
27. Martin NDT, Snodgrass GJAI, Cohen RD: Idiopathic infantile hypercalcaemia - a continuing enigma. *Arch Dis Child* 59:605-613, 1984.
28. Jefferson RD, Burn J, Gaunt KL, et cols: A terminal deletion of the long arm of chromosome 4 (46,XX,del(4)(q33)) in a female infant with phenotypic features of Williams syndrome. *J Med Genet* 23:474-477, 1986.
29. Colley A, Thakker Y, Ward H et cols. Unbalanced 13;18 translocation and Williams Syndrome. *J Med Genet* 29:63-65, 1992.
30. Tassabehji M, Gladwin AJ, Metcalfe K, et cols. 5.34 LIMK1 hemizyosity does not contribute to the Williams Syndrome cognitive profile. *J Med Genet* 34(9):56, 1997.
31. De Luis O, Valero MC, Jurado LA: WBSCR14, a putative transcription factor gene deleted in Williams- Beuren syndrome: complete characterisation of the human gene and the mouse ortholog. *Eur J Hum Genet* 8(3):215-222, 2000.

32. Karmiloff-Smith A: The cognitive processes underlying behaviour in Williams Syndrome. *J Med Genet* 35(1):17, 1998.
33. Milà M, Carrió A, Sánchez A et cols: Caracterización clínica y genética de 80 pacientes com sospecha clínica de Síndrome de Williams-Beuren. *Medicina Clínica* 113(2):46-49, 1999.
34. Morris CA, Demsey AS, Leonard CO et cols: Natural history of Williams Syndrome: physical characteristics. *J Pediatr* 113:318-326, 1988.
35. Greer MK, Brown III FR, Klein AJ, et. Cols. Cognitive, adaptative, and behavioral characteristics of Williams Syndrome. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 74:521-525, 1997.
36. Jones KL, Smith's – Recognizable patterns of human malformation, 5th edition. WB Saunders Company Philadelphia, 1997.
37. Hallidie-Smith KA, Karas S: Cardiac anomalies in Williams-Beuren syndrome. *Archives of Disease in Childhood* 63:809-813, 1988.
38. Bird LM, Billman GF, Lacro RV, et al: Sudden death in Williams Syndrome: report of ten cases. *J Pediatr* 129:926-931, 1996. In: Morris CA: Williams-Beuren Syndrome. <http://www.geneclinics.org/profiles/williams/>.
39. Morris CA, Leonard CO, Dilts C et al: Adults with Williams Syndrome. *Am J Med Genet* 6:102-107, 1990. In: Morris CA:

Williams-Beuren Syndrome.

<http://www.geneclinics.org/profiles/williams/>.

40. Morris CA, Pober B, Wang P et cols: Medical Guidelines for Williams Syndrome. In: <http://ireland.iol.ie/%7Emoylans/>.
41. Deal JE, Snell Mf, Barrat Tm, et al: Renovascular disease in childhood. *J Pediatr* 131:378-384, 1992. In: Morris CA: Williams-Beuren Syndrome. <http://www.geneclinics.org/profiles/williams/>.
42. Lones KJ: Williams syndrome: a historical perspective of its evolution, natural history and etiology. *Am J Med Genet* 6:89-96, 1990.
43. Nickerson E, Elizabeth S, Lisa G et cols: A case of Williams syndrome with a large, visible cytogenetic deletion. *J Med Genet* 36(12):928-932, 1999.
44. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/disease/Williams.html>
45. Borg I, Delhanty J, Baraitser M: Detection of hemizigosity at the elastin locus by FISH analysis as a diagnostic test in both classical and atypical cases of Williams Syndrome. *Journal of Medical Genetics* 32(9):692-696, 1995.
46. Jalal SM, Crifasi PA, Karnes PM et cols: Cytogenetic testing for Williams Syndrome. *Mayo Clinic Proceedings* 71(1):67-68, 1996.
47. URL: <http://www.williams-syndrome.org/>
48. Mari A, Amati F, Mingarelli R. et cols: Analysis of elastin gene in 60 patients with clinical diagnosis of Williams Syndrome. *Hum Genet* 96:444-448, 1995.