

## Caracterização Clínica e Genética de Pacientes com Suspeita da Síndrome de Williams-Beuren (SWB) no Brasil

### Clinical and Genetic Characterization of Patients Suggestive of Williams-Beuren Syndrome (WBS) in Brazil

Fernanda Ramos Barbosa de Oliveira<sup>\*a</sup>, Bruno Faulin Gamba<sup>b</sup>, Deise Helena de Souza<sup>c</sup>, Priscila Medeiros<sup>d</sup>, Roberta Machado Frota de Oliveira Curado<sup>b</sup>, Nádia Aparecido Bérغامo<sup>b</sup>, Danilo Moretti-Ferreira<sup>c</sup>, Lucilene Arilho Ribeiro Bicudo<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Universidade Federal de Goiás, Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências Biológicas. GO, Brasil.

<sup>b</sup>Universidade Federal de Goiás, Instituto de Ciências Biológicas. GO, Brasil.

<sup>c</sup>Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências. SP, Brasil.

\*E-mail: fernanda.ramos201551@gmail.com

#### Resumo

A síndrome de Williams-Beuren (WBS) resulta de uma deleção hemizigótica de aproximadamente 1,5 Mb a 1,8 Mb na região do cromossomo 7 (7q11.23) e leva a um raro perfil genético multissistêmico. Faces típicas, cardiopatias congênitas, distúrbios do tecido conjuntivo aliados aos déficits de aprendizado e crescimento, personalidade diferenciada e perfil cognitivo que compõem o conjunto de sinais clínicos, que caracterizam a SWB. A etiologia genética compreende uma região de 28 genes de cópia única, ligados a duas regiões repetitivas (LCR - Low Copy Repeats). O teste citogenético molecular (hibridização fluorescente in situ - FISH) é usado como o padrão ouro para confirmar a exclusão de uma cópia do gene da elastina. O presente estudo teve como objetivo avaliar a prevalência de sinais clínicos de 207 indivíduos com SWB de cinco Estados do Brasil, os quais foram confirmados pela metodologia do teste de FISH, a fim de estabelecer a frequência das características clínicas do SWB e observar possíveis divergências clínicas entre esses. Também se comparam as frequências das características clínicas mais comuns observadas neste grupo com as características clínicas de pacientes brasileiros com SWB relatadas na literatura. Embora se tenham observado algumas diferenças nas frequências das características clínicas do SWB nos diferentes Estados brasileiros, nenhuma delas foi altamente significativa. Portanto, não há evidências de que existam diferenças morfológicas ou funcionais regionais, que possam se refletir no fenótipo de SWB entre os pacientes brasileiros.

**Palavras-chave:** Síndrome de Williams-Beuren. Cromossomo 7. FISH. Microdeleção.

#### Abstract

Williams-Beuren syndrome (WBS) results from a hemizygous deletion of approximately 1.5Mb to 1.8Mb in the region of chromosome 7 (7q11.23) and leads to a rare multisystem genetic profile. Typical faces, congenital heart disease, connective tissue disorders combined with learning and growth deficits, differentiated personality and cognitive profile make the set of clinical signs that characterize WBS. Genetic etiology comprises a region of 28 single copy genes, linked to two repetitive regions (LCR – Low Copy Repeats). Molecular cytogenetic testing (fluorescent in situ hybridization or FISH) is used as the gold standard to confirm deletion of an elastin gene copy. The present study aimed to assess the prevalence of clinical signs of 207 WBS individuals from five states of Brazil, which were confirmed by the FISH test, in order to establish the frequency of clinical characteristics of SWB and observe possible clinical divergences between them. It was also compared the frequencies of the most common clinical characteristics observed in the group in this study with the clinical characteristics of Brazilian patients with SWB reported in the literature. Although some differences were observed in the frequencies of clinical features of SWB in different Brazilian states, none of them was highly significant. Therefore, there is no evidence that there are regional morphological or functional differences that can be reflected in the SWB phenotype among Brazilian patients.

**Keywords:** Williams-Beuren Syndrome. Chromosome 7. FISH; Microdeletion.

#### 1 Introdução

Na década de 1950, houve crescente conscientização entre os médicos sobre duas patologias que, aparentemente, não eram relacionadas: a hipercalcemia idiopática da infância e, ainda, a estenose aórtica supra-valvar (EASV) (BERDON *et al.*, 2011). Williams *et al.* (1961), na Nova Zelândia, relataram quatro pacientes não aparentados com diagnóstico de EASV associado com a deficiência intelectual e uma aparência facial incomum. Beuren *et al.* (1962), na Alemanha, relataram fenótipos semelhantes e acrescentaram a natureza amigável de seus pacientes. Mais tarde, essas observações mostraram ser aspectos da mesma patologia, que recebeu o nome de

John Williams e Alois Beuren: síndrome de Williams-Beuren (SWB).

A síndrome de Williams-Beuren (SWB) [OMIM 194050] apresenta-se em indivíduos de qualquer etnia e sexo, possuindo frequência estimada em 1:7500 nascidos vivos (LI *et al.*, 2015). O conjunto de anomalias presente nessa síndrome se caracteriza por ser extremamente variável, incluindo características físicas e de desenvolvimento fora do padrão de normalidade, tais como: tecido conjuntivo anormal, cardiopatia, perfil cognitivo diferenciado, dificuldades de alimentação, hipotonia, faces peculiares, deficiência intelectual, endócrinas e de crescimento (MORRIS *et al.*,

2017). Os sintomas faciais incluem bochechas proeminentes, boca ampla, narinas antevertidas, filtro nasal longo, edema periorbitário, macrostomia e lábios inferiores volumosos (MORRIS *et al.*, 2017).

As manifestações cardiovasculares ocorrem em 75% das crianças afetadas e, entre as disfunções endócrinas associadas com esta síndrome, a hipercalcemia é a mais comum, ocorrendo em 43% (KIM *et al.*, 2016; POBER, 2010). A variabilidade fenotípica nesta síndrome, muitas vezes, pode atrasar e dificultar o diagnóstico clínico. A hipótese diagnóstica é realizada por características faciais e pela evolução clínica durante os primeiros anos de vida, uma vez que o perfil cognitivo também se torna mais evidente (LOWERY *et al.*, 2005).

A SWB é causada por uma microdeleção hemizigótica na região cromossômica 7q11.23, que abrange de 1.5 a 1.8 Mb, contendo 28 genes. A elastina se encontra prejudicada, uma vez que a região cromossômica deletada na SWB envolve o gene *ELN*. Este se configura como importante componente das fibras elásticas do tecido conjuntivo, o que pode explicar várias características marcantes da síndrome como o envelhecimento precoce da pele, as alterações da face e a cardiopatia (SEGURA-PUIMEDON *et al.*, 2014; MERLA *et al.*, 2010).

O teste genético de hibridização *in situ* por fluorescência (FISH - *Florescence in situ hybridization*) é usado como padrão ouro para confirmar a deleção neste tipo de síndrome (SOUZA *et al.*, 2007). O diagnóstico é comprovado se utilizando sondas direcionadas para o gene da elastina (*ELN*), que está deletado em 96% dos pacientes com SWB (MERLA *et al.*, 2002; SUGAYAMA *et al.*, 2007). Este se configura como importante componente das fibras elásticas do tecido conjuntivo, o que pode explicar várias características marcantes da síndrome como o envelhecimento precoce da pele, as alterações da face e a cardiopatia (MERLA *et al.*, 2010).

Inicialmente, o diagnóstico da SWB é realizado por meio das características faciais dismórficas e comportamentais do indivíduo. Para facilitar a correlação entre o fenótipo dos pacientes com seu respectivo teste genético, foram desenvolvidos três escores clínicos. O escore, desenvolvido por Lowery *et al.* (1995), distingue pacientes com SWB entre clássicos ou incertos. Sugayama *et al.* (2007) formularam um padrão de pontuação, em que um limite de pontos inferiores ao previamente estabelecido indica que o uso da técnica de FISH é essencial para a confirmação da hipótese diagnóstica.

Existe, ainda, o critério feito pela Associação Americana de Pediatria, desenvolvido com base no estudo feito com 107 indivíduos por avaliar maior quantidade de características clínicas. De acordo com Leme *et al.* (2013), os três sistemas poderiam ser utilizados para o diagnóstico clínico da SWB, mas todos apresentaram uma baixa porcentagem de resultados falso-positivos e falso-negativos. Portanto, os autores

concluíram que seu uso deve estar associado ao teste de FISH.

A maioria dos estudos publicados, como o de Pena e seus colaboradores (2011), evidenciam características clínicas de indivíduos com a SWB, que foram realizados em populações caucasianas. Observa-se que há uma carência de informações clínicas acerca desse grupo de pacientes no Brasil e demais regiões da América Latina. Em função do fato de a população brasileira ser bastante miscigenada (PENA *et al.*, 2011), as características fenotípicas poderiam ser divergentes nas diferentes regiões brasileiras, o que poderia ser um agente confundidor ou auxiliador na determinação da indicação clínica. Sendo assim, o presente trabalho se propôs a avaliar a prevalência dos sinais clínicos da SWB, em 207 indivíduos provenientes de cinco Estados do Brasil, com o intuito de estabelecer a frequência das características clínicas da SWB e, neste grupo observar possíveis divergências clínicas entre os pacientes.

## 2 Material e Métodos

### 2.1 Grupo amostral

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de Goiás (2.177.521). Os participantes desse estudo estão cadastrados na Associação Brasileira da Síndrome de Williams (ABSW) ou na Associação Goiana da Síndrome de Williams (AGSW). Os dados dos participantes foram obtidos por meio dos prontuários.

O diagnóstico clínico foi feito previamente pelo geneticista. Esta etapa consistiu na aplicação de ficha de anamnese Genético-Clinica, contendo dados socioeconômicos, antropométricos históricos gestacionais e pediátricos, características clínicas e neurológicas dos pacientes para realização do escore clínico individual. O escore clínico utilizado foi desenvolvido pela Associação Americana de Pediatria (APP), com o intuito de favorecer uma triagem para a realização da técnica de FISH e uma caracterização dos sintomas de cada paciente.

Quando a pontuação clínica obtida for menor que 3, o diagnóstico de SWB não foi considerado. Quando a pontuação clínica obtida for maior ou igual a 3, o FISH foi realizado. Os percentis para perímetro cefálico, estatura e peso foram avaliados em gráficos de parâmetros físicos de acordo com as tabelas da Organização Mundial de Saúde (OMS), no momento da avaliação clínica. Resultados abaixo da linha média (50%) foram considerados com deficiência e iguais/acima, sem deficiência de acordo com a AAP.

Para avaliar se havia diferenças nas características clínicas dos pacientes com SWB provenientes dos diferentes Estados do Brasil, foram separados os 207 pacientes em grupos, de acordo com o Estado a que pertenciam. Não houve análise estatística, uma vez que o estudo se baseou na determinação de porcentagens de acordo com a quantidade de pacientes que apresentavam as características clínicas do Score e seus respectivos totais por Estado e no conjunto de Estados avaliados.

### 3 Resultados e Discussão

No total, 207 indivíduos com diagnóstico clínico para SWB (com base no score da AAP) e com diagnóstico genético positivo determinado por FISH foram incluídos. Destes, 16 pacientes residem no Estado do Ceará, 18 pacientes no Estado do Rio de Janeiro, 121 pacientes no Estado de São Paulo, 17 pacientes de Minas Gerais e 16 pacientes de Goiás.

Entre os 207 pacientes, 115 eram homens e 92 eram mulheres (1,25M;1,0F). A idade média ao diagnóstico foi de 14 anos. As características clínicas mais prevalentes entre os 207 pacientes estão descritas no Quadro 1. Entre essas características se destacam as relacionadas ao crescimento e ao desenvolvimento, tais como: o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (94%), hipotonia (80%), sociabilidade excessiva (82%), deficiência de crescimento (80%), e as

relacionadas com as características craniofaciais, como fronte alargada (85%), edema periorbital (84%), boca ampla (81%) e lábio inferior grosso (94%).

Quando são analisados os grupos separados por Estados, de uma forma geral, encontra-se a mesma frequência das características observadas entre os 207 pacientes com destaque para o atraso no desenvolvimento neuropsicomotor, sociabilidade excessiva, filtro nasal longo, boca ampla e lábio inferior grosso. Não houve diferença significativa entre as frequências das características clínicas nos diferentes grupos. Em pacientes do Estado do Rio de Janeiro, algumas características clínicas se apresentaram em uma frequência menor, quando comparadas aos outros Estados brasileiros, contudo, não são características relevantes para a indicação do diagnóstico da SWB (Quadro 1).

**Quadro 1** - Porcentagem de sinais clínicos dos indivíduos com SWB por Estado analisado e na amostra total

Crescimento e Desenvolvimento	CE (n=16)	RJ (n=18)	SP (n=139)	MG (n=17)	GO (n=17)	Total % (n=207)	Total (n=207)
Atraso DNPM	100%	91.6%	94.2%	87.5%	100%	93,70%	194
Hipotonia	66.6%	33.3%	85.7%	75%	69%	79,70%	165
Sociabilidade excessiva	88.8%	50%	85.7%	50%	100%	81,60%	169
Hiperatividade	66.6%	25%	80%	50%	61%	71,90%	149
Loquacidade	66.6%	41.6%	72.8%	62.5%	38%	67,60%	140
Voz grave	66.6%	25%	82.8%	62.5%	92%	76,80%	159
Deficiência de crescimento	66.6%	66.6%	86.4%	62.5%	38%	79,70%	165
Dificuldade alimentar	66.6%	50%	74.2%	87.5%	61%	72,90%	151
Vômitos	33.3%	50%	50%	50%	46%	49,7%	103
Constipação intestinal	66.6%	58.3%	52.1%	62.5%	53%	52,60%	109
Hérnia inguinal e/ou umbilical	11.1%	16.6%	37.1%	25%	46%	32,80%	68
Problemas cardíacos	44.4%	50%	66.4%	87.5%	84%	65,70%	136
Problemas respiratórios	44.4%	16.6%	39.2%	62.5%	46%	40,00%	83
Otitis de repetição	44.4%	16.6%	45%	62.5%	38%	43,90%	91
Problemas renais	0%	8.3%	13.5%	37.5%	15%	14,00%	29
Hipertensão arterial	11.1%	0%	22.1%	12.5%	23%	18,80%	39
Hipoplasia ungueal	11.1%	0%	22.1%	25%	30%	21,70%	45
Hipercalcemia	0%	8.3%	2.8%	0%	7.6%	2,90%	6
<b>Características Craniofaciais</b>							
Microcefalia	22.2%	58.3%	81.4%	62.5%	53%	74,30%	154
Fronte alargada	55.5%	83.3%	89.2%	100%	76%	85,5%	177
Orelhas grandes e abano	88.8%	41.6%	68.5%	50%	53%	65,2%	135
Edema periorbital	44.4%	83.3%	88.5%	75%	69%	84,00%	174
Estrabismo	11.1%	16.6%	50%	12.5%	30%	43,40%	90
Íris estrelada	22.2%	58.3%	71.4%	37.5%	30%	62,30%	129
Ponte nasal baixa	22.2%	58.3%	73.5%	62.5%	30%	66,10%	137
Filtro nasal longo	55.5%	75%	80.7%	62.5%	84%	78,20%	162
Boca de carpa	88.8%	58.3%	80%	87.5%	92%	80,7%	167
Lábio inferior grosso	88.8%	91.6%	94.2%	100%	92%	93,70%	194
Anomalias dentárias	66.6%	50%	77.8%	50%	92%	73,90%	153
Bochechas proeminentes	22.2%	75%	85%	87.5%	23%	77,20%	160
Micrognatismo	88.8%	66.6%	78.5%	62.5%	53%	75,80%	157

Fonte: dados da pesquisa.

Também foram comparadas as frequências das características clínicas mais comuns observadas no grupo com as características clínicas de pacientes brasileiros

com SWB relatadas na literatura. Nenhuma discrepância significativa foi encontrada entre as diversas descrições (Quadro 2).

**Quadro 2** - Prevalência das principais características clínicas relatadas em pacientes brasileiros diagnosticados com a Síndrome de Williams-Beuren e literatura

Características Clínicas	Sugayama et al.	Souza et al.	Rossi	Dutra et al.	Viana et al.	Weber et al.	Horj et al.	Presente Estudo
Atraso DNPM	20	15	29	97	-	30	54	194
Socialidade Excessiva	19	13	27	89	14	30	52	169
Anomalias Dentárias	-	10	27	-	-	30	-	153
Estrabismo	9	8	18	-	-	11	19	90
Iris Estrelada	-	3	3	-	6	10	-	129
Fácies Típico	20	13	27	97	12	30	54	192
Cardiopatia	17	9	25	74	-	14	45	136
Microcefalia	-	6	-	24	-	-	17	154
Hiperacusia	17		20	79	7	-	52	-
Loquacidade	-	9	27	-	7	-	-	140

**Fonte:** dados da pesquisa.

No presente trabalho foi realizada uma análise da prevalência das características encontradas na SWB em um grupo de pacientes com o intuito de se verificar particularidades clínicas presentes em pacientes com SWB pertencentes a cinco diferentes Estados do Brasil. As características faciais consideradas como mais importantes para o diagnóstico clínico da SWB e denominadas de faces típicas, incluem bochechas proeminentes, boca ampla, filtro nasal alongado, edema periorbital e lábios inferiores volumosos (SOUZA, 2003). Tal característica, faces típicas têm sido descritas em artigos que relatam clinicamente pacientes brasileiros com SWB com uma frequência de 80% a 100%, conforme mostra o Quadro 2. No presente trabalho foram encontradas frequências semelhantes (78% - 95%) para faces típicas entre os 207 pacientes avaliados.

Quando se analisam separadamente por Estados brasileiros, observa-se que para o Estado do Ceará e Goiás, o sinal bochechas proeminentes mostrou ser menos frequente (22% -23%) do que nos demais Estados, nos quais a frequência média foi de 90%. Essa diferença na frequência do sinal poderia indicar uma característica regional dos pacientes, uma vez que a mesma ficha de avaliação clínica foi utilizada. Contudo, também poderia ser em virtude de uma análise clínica diferencial por parte dos profissionais envolvidos.

As anomalias dentárias descritas nos pacientes com SWB incluem hipoplasia do esmalte, morfologia anormal dos dentes, diástases dentárias, microdontia e incisivos cônicos ou em forma de chave de fenda (CAMPOS-LARA *et al.*, 2012). No presente estudo, as anomalias dentárias se apresentaram em uma alta frequência (74%). Essa frequência também se manteve alta quando foram avaliados os pacientes separados por Estados.

Nos artigos, que relataram pacientes brasileiros, as anomalias dentárias também se apresentaram em alta frequência, conforme se observa no Quadro 2. Na literatura, há pouca informação sobre cuidados bucais para pessoas com síndrome de Williams. Observa-se que 69% dos pacientes do estudo apresentaram cárie dentária. A avaliação odontológica precoce e a instrução aos pais de como realizar a higiene bucal

de seus filhos são importantes em pacientes com SWB, uma vez que o desenvolvimento de lesões por cáries e infecções endodônticas pode ter complicações mais graves nesses indivíduos. Defeitos estruturais do esmalte são comuns nesses pacientes, causando grande destruição coronária e até perda de dentes se a intervenção precoce não for realizada (TORRES *et al.*, 2015).

Em relação à morfologia craniana, a microcefalia surge em altas frequências, e a base craniana posterior curta e ossos calvariais espessos, incluindo ossos frontais, parietais e occipitais, que são observados em pacientes com SWS (MATSUNO *et al.*, 2018). Detecta-se uma frequência de microcefalia de 76% nos 207 pacientes analisados. Quando separados por Estados se observa uma frequência reduzida no Estado do Ceará (22%), nos demais Estados essa frequência variou de 53% a 81%.

Pankau *et al.* (1994) relataram que apenas um terço das medições cefálicas de indivíduos caucasianos com SWB ficou abaixo do terceiro percentil, que é o limite para o diagnóstico de microcefalia. Matsuno *et al.* (2018) observaram que 42,9% dos pacientes japoneses com SWB apresentaram microcefalia, o que sugere que pacientes japoneses com SWB podem apresentar microcefalia com mais frequência do que indivíduos caucasianos com SWB.

Comparando essas observações com os dados se nota que a frequência de microcefalia na população brasileira supera a caucasiana e japonesa. Outros relatos da frequência de microcefalia em pacientes brasileiros com SWB mostraram que as frequências variaram de 25% a 69%, conforme observado no Quadro 2. Apesar de haver algumas discrepâncias nas frequências relatadas em diferentes artigos sobre a população brasileira, a microcefalia surge como um sinal mais frequente nos pacientes brasileiros com SWB, quando comparado com outras populações (Quadro 2).

Diversos estudos demonstram que indivíduos com SWB apresentam um padrão de crescimento, que difere dos indivíduos que não possuem a SWB. Esses apresentam um padrão específico com restrição do crescimento intrauterino, baixo peso, comprimento e perímetro cefálico (MORRIS,

2017; KRUSZKA *et al.*, 2018).

Observa-se neste trabalho que 80% dos indivíduos apresentam deficiência de crescimento. Na análise por Estados brasileiros se observa um índice menor no Estado de Goiás (38%) comparado aos demais Estados, em que a média foi de 65%. O mecanismo que altera o padrão de crescimento nos indivíduos com SWB não está completamente elucidado. Alguns estudos sugerem que esse padrão está relacionado ao desenvolvimento na puberdade e as alterações secundárias à deleção em 7q11.23 (POBER, 2010; MORRIS, 2017).

A identificação do perfil de crescimento e o uso de gráficos específicos para os pacientes com SWB são estratégias importantes para o seguimento clínico desses indivíduos, almejando qualidade de vida de uma maneira não invasiva e de baixo custo (STRAFACCI *et al.*, 2020).

A hipercalcemia transitória em indivíduos com WBS ainda não teve sua fisiopatologia esclarecida. Estudos apontam para uma combinação de anormalidades endócrinas, intestinais e renais (LETAVERNIER *et al.*, 2012). A frequência da hipercalcemia nos indivíduos com SWB varia de 0 a 43% (LOWERY *et al.*, 1995). Sindhar *et al.* (2016) mostram que, em média, indivíduos com WBS apresentam níveis plasmáticos de cálcio mais altos que a população em geral, no entanto, quando se observa a dosagem individual se nota que a maioria dos valores é normal.

Neste estudo se encontra uma frequência de 3.1% na hipercalcemia. Quando se separa por Estado se nota que essa frequência foi levemente maior nos Estados do Rio de Janeiro e Goiás (8,3% e 7,6%, respectivamente). De uma forma geral, a hipercalcemia desaparece, espontaneamente, nos primeiros anos de vida, por mecanismos ainda não completamente conhecidos (POBER, 2010). Portanto, os índices encontrados na frequência da hipercalcemia relatados neste estudo podem estar relacionados com a idade dos pacientes na avaliação da concentração de cálcio no plasma, uma vez que nem todos tiveram essa dosagem realizada em idade precoce.

As anomalias cardiovasculares são bastante frequentes na SWB, em torno de 75% dos pacientes apresentam algum tipo de anomalia cardíaca, tais como: a estenose aórtica supraavalar, estenose da artéria pulmonar, hipoplasia da aorta, coarctação da aorta, prolapso de válvula mitral e defeitos septais (WESSEL *et al.*, 1997). A anomalia mais comum é a estenose aórtica supraavalar, presente em aproximadamente 64% dos pacientes (CONWAY *et al.*, 1990).

No presente trabalho se observou que 66% dos pacientes com SWB apresentaram alguma anomalia cardiovascular. Quando se analisa os pacientes separados por Estado se observa que a frequência de anomalias cardíacas foi um pouco mais elevada no Estado de Minas Gerais e Goiás e mais baixa no Estado do Ceará.

Nos diversos trabalhos publicados relatando a população brasileira de SWB, frequências elevadas também foram apresentadas (Quadro 2). As cardiopatias aparecem como o

principal fator de mortalidade nesses pacientes. Alguns estudos sugerem que essas representam um risco de morte 25 a 100 vezes maiores nos indivíduos SWB com comprometimento cardíaco em comparação com a população não acometida pela síndrome (POBER, 2010).

O estudo de Wessel *et al.* (1997) se concentrou nas principais anomalias cardiovasculares da síndrome de Williams-Beuren, EASV e a estenose da artéria pulmonar (PAS), demonstrando que a PAS tende a melhorar espontaneamente, enquanto a EASV geralmente é progressiva. Como a regressão e a progressão são observações frequentes, esses resultados enfatizam a importância do acompanhamento cardíaco regular, independentemente da presença ou ausência de achados cardiovasculares. Em função de sua alta incidência, as anormalidades cardiovasculares são um fator importante no quadro clínico e na trajetória de pacientes com SWB.

A deleção 7q11.23 na SWB resulta em uma série de alterações cognitivas, comportamentais e emocionais. A distinção do comportamento é importante, pois escores comportamentais equivalentes podem mascarar processos cognitivos distintamente diferentes. Apesar do fato das pessoas com SWB serem, frequentemente, descritas como excessivamente amigáveis, hypersociais e extraordinariamente atraídas por pessoas que não são do seu convívio (DOYLE *et al.*, 2004; GOSCH; PANKAU, 1997), a personalidade permanece uma área consideravelmente menos estudada que a cognição. No presente estudo, 82,4% dos 207 indivíduos analisados apresentaram sociabilidade excessiva. A distinção entre o fenótipo comportamental, baseado em escores de instrumentos padronizados da manifestação do comportamento, do fenótipo cognitivo, baseado em análises detalhadas dos processos cognitivos subjacentes ao comportamento, que foi realizado por Karmiloff-Smith (1998).

Quando se observa essa característica nos diversos trabalhos, que relataram pacientes brasileiros, a frequência também foi elevada, acima de 90% (Quadro 2). Embora os indivíduos com SWB sejam altamente sociáveis, eles apresentam problemas substanciais no ajuste social, incluindo dificuldades em formar e manter relacionamentos com colegas. Portanto, esses paradoxos podem estar refletidos na frequência mais baixa encontrada nos Estados de Minas Gerais e Rio de Janeiro com relação à classificação dos indivíduos SWB como sendo de natureza altamente sociável ou não sociável. Além disso, foi sugerido que eles não possuem julgamento social, e tendem a ser socialmente isolados no ambiente escolar (GOSCH; PANKAU, 1997).

Como observado, no presente estudo, e em demais estudos nacionais e internacionais, o perfil socioemocional descrito em quem tem SWB é uma característica fenotípica consistente do distúrbio. A deleção 7q11.23 é o único fator genético compartilhado entre os indivíduos afetados, dessa forma é provável que algumas das características socioafetivas estejam mapeadas dentro da região crítica da SWB. No

entanto, em distúrbios do desenvolvimento, as características clínicas também podem ser o resultado de plasticidade após um evento inicial (JARVINEN-PASLEY *et al.*, 2008).

Além do gene *ELN*, cerca de 28 genes também se encontram na região afetada pela deleção no cromossomo 7, tais como: *LIMK1*, *CYLN2*, *GTF2I* e *GTF2IRD1*. Embora nenhuma outra ligação genótipo-fenótipo seja estabelecida com estes genes únicos, os mesmos já foram associados com as peculiaridades de dismorfologia do crânio e face, bem como ao caráter não linguístico da síndrome (TASSABEHJI, 2003).

Uma investigação sobre a extensão da deleção indicou que, aproximadamente, 98 por cento dos indivíduos com SWB estudados apresentaram o mesmo tamanho de deleção, sendo esta correspondente a 1,5-1,8 megabases de DNA genômico em um cromossomo 7. Dessa maneira, compreende-se que quase todos os portadores do diagnóstico clínico de SWB apresentam pontos de quebra em endereços idênticos (LOWERY *et al.*, 1995). Entretanto, um estudo realizado por Korenberg e colaboradores (2000) evidenciou que as deleções não são idênticas, uma vez que a região cromossômica afetada pode estar predisposta à hemideleção e instabilidade genômica. Isto se deve em parte graças à grande quantidade de repetições de seqüências, que estão próximas ao gene *ELN* no cromossomo 7.

Exclusões atípicas existem, apesar de serem incomuns, variando entre 200 Kb a 2,5 Mb (RAMÍREZ-VELAZCO *et al.* 2017). Em um estudo da SWB no México, confirmouse que os pacientes portadores de uma deleção total do gene *ELN* apresentam características fenotípicas clássicas da SWB. Aqueles sem a exclusão clássica completa do gene podem abrigar apenas uma mutação pontual. Concluíram, ainda, que as CNVs concomitantes a estas deleções pontuais pareciam ser descobertas não intencionais (RAMÍREZ-VELAZCO *et al.*, 2019).

No presente trabalho, 67% dos pacientes apresentam loquacidade, uma narrativa oral rica com efeitos sonoros e frases exclamativas. A maioria dos indivíduos com SWB tem comprometimento intelectual leve a moderado. O quociente médio estimado de inteligência (QI) varia de 42 a 68. Indivíduos com SWB, geralmente, demonstram forças relativas no vocabulário receptivo e déficits na linguagem espacial, com algumas evidências de que o desenvolvimento precoce da linguagem pode prosseguir de forma atípica (ROSSI *et al.*, 2006).

Observa-se que essa característica não é sempre avaliada, possivelmente, porque necessita de profissionais especializados, os quais nem sempre estão disponíveis nos diversos centros de atendimento. Rossi *et al.* (2007) investigaram o perfil comunicativo de 15 indivíduos com SWB para averiguar a existência de diferenças importantes no desempenho comunicativo dos indivíduos com a SWB, quando comparados a outros de mesma idade mental, com ausência de dificuldades de linguagem/aprendizagem.

Os resultados mostraram a presença de características comunicativas recorrentes entre os indivíduos com a SWB, mas distintas quanto ao grau de comprometimento. A análise estatística comparativa entre os grupos de idade mental semelhantes mostrou diferenças relevantes quanto aos aspectos da linguagem, no que diz respeito aos comportamentos comunicativos linguísticos e paralinguísticos.

As habilidades visuoespaciais são significativamente atrasadas, com um estilo de processamento atípico, observado em tarefas de construção visuoespaciais. O déficit espacial é mais aparente em tarefas que envolvem construção visual e espacial, como cópia, “construção em bloco” e rotação mental (FARRAN; JARROLD, 2003).

Indivíduos com SWB também apresentam déficits nas habilidades matemáticas representativas, mas são capazes de ler números. Neste estudo foi avaliada a cognição de uma forma geral (idade em que começou a desenvolver a fala e a capacidade de andar) e se atribuiu a denominação de atraso no desenvolvimento neuropsicomotor (DNPM). O déficit cognitivo foi a característica mais predominante na população investigada. A frequência dessa característica foi de 94% entre os 207 pacientes analisados.

Quando se observa essa característica por Estados brasileiros analisados, se nota que a frequência se manteve elevada. Essa mesma observação foi constatada nos diversos estudos realizados com pacientes SWB brasileiros, conforme se observa no Quadro 2. Esses dados demonstram que o perfil cognitivo nos pacientes com SWB é muito consistente.

#### 4 Conclusão

A revisão da literatura, de protocolos e de processos permitiu identificar, em alguns casos, a ausência de registros de avaliação pelas várias especialidades envolvidas e isso foi um ponto de dificuldade para a elaboração deste trabalho. Sendo assim, ressalta-se a importância da descrição clínica completa dos indivíduos com SWB, pelas diversas especialidades competentes.

Entre as características mais consistentes da SWB se nota que, de uma forma geral, essas estavam presentes em frequências semelhantes e em concordância com outros estudos relatados, na população brasileira, bem como em outras populações mundiais. Sendo assim, pode-se afirmar que não existem características divergentes ou específicas na população brasileira SWB, o que corrobora com um fenótipo universal para SWB.

Apesar de se ter observado algumas diferenças nas frequências de características clínicas da SWB, em diferentes Estados brasileiros, nenhuma dessas foi altamente significativa. Portanto, não há evidências de que existem diferenças morfológicas ou funcionais regionais, que possam se refletir no fenótipo da SWB.

## Referências

- BERDON W.E.; CLARKSON P.M.; TEELE R.L.; Williams-Beuren síndrome: historical aspects. *Pediatr Radiol.*, v.41, p.262–266, 2011. doi: 10.1007/s00247-010-1908-z
- BEUREN A.J.; APITZ J.; HARMJANZ D. Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation.*, v. 26, p.1235–1240, 1962. doi: 10.1161/01.cir.26.6.1235
- CAMPOS L. P. *et al.* Orofacial findings and dental management of Williams-Beuren syndrome. *J. Clin. Pediatr. Dent.*, v.36, p.401-404, 2012. doi: 10.17796/jcpd.36.4.c93436771101tm06
- CONWAY J.R. *et al.* Myocardial infarction leading to sudden death in the Williams syndrome: report of three cases. *J. Pediatr.*, v. 117, p. 593-5, 1990. doi: 10.1016/s0022-3476(05)80696-1
- DOYLE, T.F. *et al.* Everybody in the world is my friend. Hypersociability in young children with Williams syndrome. *J. Am. J. Med. Genetics.*, v.124, p.263-273, 2004. doi: 10.1002/ajmg.a.20416
- FARRAN E.K.; JARROLD C. Visuo-spatial cognition in Williams syndrome: Reviewing and accounting for strengths and weaknesses in performance. *Develop. Neuropsychol.*, v.23, p.173-200, 2003. doi: 10.1080/87565641.2003.9651891
- GOSCH A.; PANKAU R. Personality characteristics and behavioral problems in individuals of different ages with Williams syndrome. *Develop. Med. Child Neurol.*, v.39, p. 327–533, 1997. doi: 10.1111/j.1469-8749.1997.tb07481.x
- HONJO R.S. *et al.* Williams-Beuren Syndrome: A Clinical Study of 55 Brazilian Patients and the Diagnostic Use of MLPA. *J. Biomed. Biotechnol.*, v.3, 2015. doi: 10.1155/2015/903175
- HOOFT, C.; VERMASSEN, A.; BLANCQUAERT, A. Observations concerning the evolution of the chronic form of idiopathic hypercalcaemia of infancy. *Helv Paed Acta.*, v.18, p. 138–147, 1963. doi: 10.5694/j.1326-5377.1960.tb87061.x
- JÄRVINEN-PASLEY A. *et al.* Defining the Social Phenotype in Williams Syndrome: A Model for Linking Gene, the Brain, and Behavior. *Dev Psychopathol.*, v.20, n. 1, p. 1-35, 2008. doi: 10.1017/s0954579408000011
- KARMILOFF-SMITH A. Development itself is the key to understanding developmental disorders. *Trends Cognitive Scie.*, v.2, p.389-398, 1998. doi: 10.1016/s1364-6613(98)01230-3
- KIM Y.M. *et al.* Endocrine dysfunctions in children with Williams-Beuren syndrome. *Ann Pediatr. Endocrinol. Metab.*, v.21, n.1, p. 15-20, 2016. doi: 10.6065/apem.2016.21.1.15
- KIM Y.M. *et al.* Natural course of supravalvular aortic stenosis and peripheral pulmonary arterial stenosis in Williams-Beuren syndrome. *Cardiol Young.*, v. 9, p.37-41, 1999. doi: 10.1017/s1047951100007356
- KORENBERG J.R. *et al.* Genome structure and cognitive map of Williams syndrome. *J. Cogn. Neurosci.*, v.12, n.1, p. 89-107, 2000. doi: 10.1162/089892900562002
- KRUSZKA P. *et al.* Williams-Beuren syndrome in diverse populations. *Am. J. Med. Genet.*, v.176, n.5, p.1128-1136, 2018. doi: 10.1002/ajmg.a.38672
- LEME D.E.S. *et al.* Short Communication assessment of clinical scoring systems for the diagnosis of Williams-Beuren Syndrome. *Genet Mol Res.*, v.4, n.3, p.3407-3411, 2013. doi: 10.4238/2013.september.4.7
- LETAVERNIER E. *et al.* Williams-Beuren syndrome hypercalcaemia: is TRPC3 a novel mediator in calcium homeostasis? *Pediatrics.*, v.129, p. 1626-1230, 2012. doi: 0.1542/peds.2011-2507
- Li L. *et al.* Differing microdeletion sizes and breakpoints in chromosome 7q11.23 in Williams-Beuren syndrome detected by chromosomal microarray analysis. *Mol. Syndromol.*, v. 6, p.268-275, 2015. doi: 10.1159/000443942
- LIMWONGSE C. Medical genetic services in a developing country: lesson from Thailand. *Curr. Opin. Pediatr.*, 2017. doi: 10.1097/MOP.0000000000000544
- LOWERY M.C. *et al.* Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams Syndrome: evaluation of 235 patients. *Am. J. Hum. Genet.*, v. 57, p. 49-53, 1995.
- MATSUNO S, *et al.* Clinical study of dentocraniofacial characteristics in patients with Williams syndrome. *Congenit Anom.*, v.59, n.5, p. 162-168, 2018. doi: 10.1111/cga.12316
- MERLA G, *et al.* Copy number variants at Williams-Beuren syndrome 7q11.23. *Hum. Genet.*, v.128: p.3-2, 2010. doi: 10.1007/s00439-010-0827-2
- MORRIS C.A. Williams Syndrome Synonym: Williams-Beuren Syndrome. GeneReviews [Internet], 2017. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1249/>. Acesso em: 08 ago 2020.
- PANKAU R. *et al.* Head circumference of children with Williams-Beuren syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, v.52, p. 285-290, 1994. doi: 10.1002/ajmg.1320520307
- PATIL S.J. *et al.* Facial phenotype at different ages and cardiovascular malformations in children with Williams-Beuren syndrome: A study from India. *Am. J. Med. Genetics Part A.*, v.158, n. 7, p. 1729–734, 2012. doi: 10.1002/ajmg.a.35443
- PENA S.D.J. *et al.* The Genomic ancestry of individuals from different geographical regions of Brazil is more uniform than expected. *PLoS ONE*, v.6, n.2, p. e17063, 2011. doi: 10.1371/journal.pone.0017063
- PEREZ JURADO, L. A. *et al.* Molecular definition of the chromosome 7 deletion in Williams syndrome and parent-of-origin effects on growth. *Am. J. Hum. Genetics.*, v.59, n. 4, p.781-792, 1996.
- POBER B.R. Williams-Beuren syndrome [published correction appears in *N Engl J Med.* 2010 Jun 3;362(22):2142]. *N. Engl. J. Med.*, v.362, n.3, p.239-252, 2010. doi: 10.1056/NEJMra0903074
- RAMÍREZ-VELAZCO A., QUEZADA M. G. D. Atypical deletions in Williams-Beuren syndrome. *Rev. Med. Inst. Mex.*, v. 55, p. 615–620, 2017.
- RAMÍREZ-VELAZCO A. *et al.* Williams-Beuren syndrome in Mexican patients confirmed by FISH and assessed by aCGH. *J. Genet.*, v.98, n. 2, p.34, 2019. doi:10.1007/s12041-019-1080-7
- ROSSI, N. F. Caracterização do fenótipo comportamental e de linguagem na Síndrome de Williams Beuren. Botucatu: UNESP, 2010.
- ROSSI, N.F.; MORETTI-FERREIRA, A.; GIACHETI, C.M. Genetics and language in Williams-Beuren syndrome: a peculiar neuro-cognitive condition. *ProFono Journal of Scientific Update*, v. 18, n. 3, p.331-338, 2006.
- ROSSI, N.F.; MORETTI-FERREIRA, A.; GIACHETI, C.M. Perfil comunicativo de indivíduos com a síndrome de Williams-Beuren. *Rev. Soc. Bras. Fonoaudiol.*, v.12, n.1, p.1-9, 2007. doi: 10.1590/S1516-80342007000100003.
- SEGURA-PUIMEDON, M. *et al.* Heterozygous deletion of the Williams-Beuren syndrome critical interval in mice recapitulates most features of the human disorder. *Hum. Mol. Genet.*, v.23, n.24, p.6481-94, 2014. doi: 10.6065/apem.2016.21.1.15

- SINDHAR, S. *et al.* Hypercalcemia in Patients with Williams-Beuren Syndrome. *J. Pediatr.*, v.4, 2016. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.08.027
- SOFIAS, M.M.S. Genetic-clinical study and molecular cytogenetics by fluorescence in situ hybridization (FISH) in patients with Williams-Beuren syndrome. 2001. Doctorate thesis-Faculty of Medicine, University of São Paulo, São Paulo, 2001.
- SOUZA, D.H. Cytogenetic study of the region 7q11.23 The WILLIAMS-BEUREN syndrome. Dissertation of the Post-Graduate Program in Pediatrics - Botucatu Medical School - UNESP, São Paulo, 2003.
- SOUZA, D.H.; MORETTI-FERREIRA, D; RUGOLO L.M.S.S. Fluorescent in situ hybridization (FISH) as a diagnostic tool for Williams-Beuren syndrome. *Genet. Mol. Biol.*, v. 30, n.1, 2007. doi: 10.1590/S1415-47572007000100005
- STRAFACCI, A.S.L. *et al.* Growth assessment in children with Williams-Beuren syndrome: a systematic review. *J. Appl. Genet.*, v.61, n. 2, p. 205-212, 2020. doi: 10.1007/s13353-020-00551-x
- SUGAYAMA, S. M. *et al.* Síndrome de Williams-Beuren: Anomalias cardiovasculares em 20 pacientes diagnosticados pela hibridização in situ por fluorescência. *Arq. Bras. Cardiol.*, n.5, p. 462-467, 2003.
- SUGAYAMA, S.M.M. *et al.* Williams syndrome. development of a new scoring system for clinical diagnosis. *Clinics.*, v. 62, n. 2, p. 159-166, 2007. doi: 10.1590/S1807-59322007000200011.
- TASSABEHJI, M. Review of Williams-Beuren syndrome: a challenge for genotype-phenotype correlations. *Hum Mol Genet.*, v.12, n. 2, p.229-37, 2003.
- TORRES, C.P. *et al.* Oral Findings and Dental Treatment in a Child with Williams-Beuren Syndrome. *Brazilian Dental Journal.*, v.26, n.3, p.312-316, 2015. doi: 10.1590/0103-6440201300335
- WESSEL, A. *et al.* Arterial hypertension and blood pressure profile in patients with Williams-Beuren syndrome. *Z Kardiol.*, v. 86, p. 251-7, 1997. doi: 10.1007/s003920050056
- WESSEL, A, *et al.* Three decades of follow-up of aortic and pulmonary vascular lesions in the Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet.*, v.52, n.3, p.297-301, 1994. doi: 10.1002/ajmg.1320520309
- WILLIAMS, J.; BARRATT-BOYES, B.G.; LOWE, J.B. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation.*, v.24, p.1311-1318, 1961. doi: 10.1161/01.cir.24.6.1311