

Correlações entre o fenótipo na síndrome de Williams e os genes deletados

Correlations between the phenotype in Williams syndrome and the deleted genes

DOI:10.34119/bjhrv4n1-173

Recebimento dos originais: 28/12/2020

Aceitação para publicação: 28/01/2021

Ana Beatriz Deleame Medeiros

Graduanda de Biomedicina

Instituição: Centro Universitário São Camilo

Instituição: Faculdade Campos Elíseos – FCE

Endereço: Av. Nazaré, 1501, Ipiranga, São Paulo - SP

E-mail: ana.medeiros@aluno.saocamilo-sp.br

Leide de Almeida Praxedes

Doutora em Genética pela Universidade de São Paulo – USP

Instituição: Centro Universitário São Camilo

Instituição: Faculdade Campos Elíseos – FCE

Endereço: Av. Nazaré, 1501, Ipiranga, São Paulo - SP

E-mail: leide.praxedes@prof.saocamilo-sp.br

RESUMO

A síndrome de Williams-Beuren (SWB) apresenta padrão de herança autossômico dominante, decorrente de uma microdeleção no braço longo do cromossomo 7, na região 7q11.23, que engloba de 26 a 43 genes. Os principais sinais da síndrome são características faciais dismórficas, alterações cognitivas, constipação, estenose aórtica e da artéria pulmonar. O diagnóstico genético é confirmado pela hibridização fluorescente *in situ* (FISH), análise cromossômica por *microarray* (CMA) ou por hibridização genômica comparativa (CGH-*array*). O objetivo desta pesquisa foi realizar uma revisão bibliográfica, para descrever as associações já registradas entre o quadro fenotípico apresentado pelos portadores da síndrome e a exclusão de genes decorrente da microdeleção. Para a revisão sistemática foram pesquisados e analisados artigos científicos obtidos a partir de busca nas bases de dados *PubMed*, *LILACS* e *Bireme*, além de livros e sites específicos. Aproximadamente 96% dos indivíduos com SWB apresentam exclusão do gene da elastina que codifica uma proteína presente no tecido conjuntivo, justificando os comprometimentos cardiovasculares, elasticidade da pele, voz rouca, frouxidão articular, clinodactilia, hérnia inguinal, envelhecimento prematuro, diverticulose vesical e de cólon, características faciais dismórficas (abundância de tecido adiposo periorbitário, bochechas e lábios proeminentes e má oclusão dentária) e perda auditiva. Outros genes deletados relacionados ao sistema cardiovascular são *BCL7B*, *TBL2*, *MLXIPL*, *EIF4H*, *LAT2* e *NCF1*. Em relação às alterações de comunicação e comportamento verificada nos pacientes, sugere-se que estejam relacionadas à deleção dos genes: *GTF2I*, *NFXL1*, *BAZ1B*, *CLIP2*, *DNAJC30*, *GTF2I*, *GTF2IRD1* e *GTF2IRD2*. Quanto à hiper sociabilidade, atenção focada, estímulos emocionais, sugere-se uma relação com a ocitocina e vasopressina, devido a uma desregulação do sistema

hipotálamo-hipofisário, causado por modificações epigenéticas (metilação de DNA do gene OXTR) relacionados aos genes WBSCR22, BUD23 e NSUN5. Os problemas auditivos e hipersensibilidade aos sons podem estar relacionados à deleção dos genes GTF21, LIMK1 e STX1A. A baixa massa óssea, está relacionada com a deleção dos genes LIMK1 e FZD9, que atuam no remodelamento ósseo. A hipercalcemia e a sensibilidade aumentada à vitamina D estão associadas com a falta do produto do gene BAZ11b. A falta da proteína codificada pelo gene STX1A, que atua na liberação de insulina, justifica alguns casos em que o paciente apresenta diabetes melito. Além disso, o quadro fenotípico também resulta de efeitos genéticos aditivos e por interações com elementos adjacentes, como por exemplo, o silenciamento de genes localizados em outros cromossomos. As manifestações clínicas da SWB associam-se diretamente aos tipos de genes deletados, tendo um notável valor preditivo no prognóstico da doença permitindo sua aplicação na prática clínica e acompanhamentos adequados com uma equipe multidisciplinar.

Palavras-chave: Síndrome de Williams, deleção 7q11.23, síndrome de Williams-Beuren.

ABSTRACT

The Williams-Beuren syndrome (SWB) has an autosomal dominant inheritance pattern, resulting from a microdeletion in the long arm of chromosome 7, in the 7q11.23 region, which comprises 26 to 43 genes. The main signs of the syndrome are dysmorphic facial features, cognitive changes, constipation, aortic and pulmonary artery stenosis. The genetic diagnosis is confirmed by fluorescent in situ hybridization (FISH), chromosomal analysis by microarray (CMA) or by comparative genomic hybridization (CGH-array). The objective of this research was to carry out a bibliographic review, to describe the associations already registered between the phenotypic picture presented by the patients with the syndrome and the exclusion of genes due to the microdeletion. For the systematic review, scientific articles were searched and analyzed based on searches in the PubMed, LILACS and Bireme databases, in addition to specific books and websites. Approximately 96% of individuals with SWB have exclusion of the elastin gene that encodes a protein present in connective tissue, justifying cardiovascular compromises, skin elasticity, hoarse voice, joint laxity, clinodactyly, inguinal hernia, premature aging, bladder and colon diverticulosis, dysmorphic facial features (abundance of periorbital adipose tissue, prominent cheeks and lips and dental malocclusion) and hearing loss. Other deleted genes related to the cardiovascular system are BCL7B, TBL2, MLXIPL, EIF4H, LAT2 and NCF1. Regarding changes in communication and behavior observed in patients, it is suggested that they are related to the deletion of genes: GTF2I, NFXL1, BAZ1B, CLIP2, DNAJC30, GTF2I, GTF2IRD1 and GTF2IRD2. As for hyper sociability, focused attention, emotional stimuli, a relationship with oxytocin and vasopressin is suggested, due to a deregulation of the hypothalamic-pituitary system, caused by epigenetic modifications (DNA methylation of the OXTR gene) related to the WBSCR22, BUD23 genes and NSUN5. Hearing problems and hypersensitivity to sounds may be related to the deletion of the GTF21, LIMK1 and STX1A genes. Low bone mass is related to the deletion of the LIMK1 and FZD9 genes, which act in bone remodeling. Hypercalcemia and increased sensitivity to vitamin D are associated with a lack of the BAZ11b gene product. The lack of the protein encoded by the STX1A gene, which acts on insulin release, justifies some cases in which the patient has diabetes mellitus. In addition, the phenotypic picture also results from additive genetic effects and from interactions with adjacent elements, such as the silencing of genes located on other chromosomes. The clinical manifestations of SWB are directly associated with the types

of deleted genes, having a remarkable predictive value in the prognosis of the disease, allowing its application in clinical practice and appropriate follow-up with a multidisciplinary team.

Keywords: Williams syndrome, 7q11.23 deletion, Williams-Beuren syndrome.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Williams-Beuren (SWB) foi descrita pela primeira vez em 1961 pelo médico John Cyprian Phipps Williams, na Nova Zelândia, que analisou quatro pacientes sem relação familiar que apresentavam estenose aórtica supravalvar, deficiência intelectual e características faciais sindrômica semelhantes entre si. Em 1962, Alois J. Beuren, um cardiologista pediátrico alemão, relatou de forma isolada outros quatro pacientes com as mesmas características descritas por Williams. Dessa forma, deu-se o nome ao distúrbio genético de Síndrome de Williams-Beuren (ROSSI, MORETTI-FERREIRA, GIACHETI, 2006; WAXLER, LEVINE, POBER, 2009).

A prevalência da SWB é muito variável, com relatos de 1 a cada 7.500 nascidos vivos até 1 a cada 200.000. A maioria dos casos é de mutação nova, nos poucos casos familiares documentados, a patologia segregou de acordo com o padrão de herança autossômica dominante, com riscos de recorrência de 50%, independentemente do sexo da criança (MORRIS, THOMAS, GREENBERG, 1993; ROSSI, MORETTI-FERREIRA, GIACHETI, 2006; TOPÁZIO, 2013; XIA *et al.*, 2019; BENÍTEZ-BURRACO, KIMURA, 2019).

A SWB é uma condição clínica rara com um espectro fenotípico variável que inclui aparência facial típica, distúrbios endócrinos, anomalias cardiovasculares, atrasos no desenvolvimento neurocognitivo e perfil comportamental distinto (XIA *et al.*, 2019; KIMURA *et al.*, 2020).

Os exames laboratoriais auxiliam na confirmação do diagnóstico. A síndrome não tem cura, mas há alguns tratamentos específicos de acordo com os comprometimentos apresentados pelo paciente, sendo o acompanhamento multidisciplinar indispensável para uma boa condição de saúde e aumento da expectativa e qualidade de vida do paciente (WAXLER, LEVINE, POBER, 2009; XIU *et al.*, 2019).

O serviço de Aconselhamento Genético é de fundamental importância para estes pacientes e suas famílias, mas segundo Silva (2020) há uma escassez deste tipo de atendimento no Brasil, e muitas destas famílias com comprometimentos genéticos não

procuram este atendimento por não saberem que existe ou por não acharem importante, isto ocorre por não entenderem corretamente seu propósito e funcionamento.

O objetivo deste trabalho foi realizar uma pesquisa bibliográfica, a fim de descrever de forma pormenorizada da correlação já existente entre o fenótipo presente nos portadores da síndrome de Williams com os genes envolvidos na região deletada.

2 MATERIAIS E MÉTODOS

Para a revisão sistemática foram pesquisados e analisados artigos científicos obtidos de bases de dados como *PubMed*, *LILACS* e *Bireme*, além de livros e sites específicos de Genética Humana.

3 DESENVOLVIMENTO

Pacientes com a síndrome de Williams-Beuren apresentam crescimento pré-natal lento e o pós-natal é cerca de 75% abaixo do normal, conferindo a essas crianças uma baixa estatura, acentuada, também, pelas limitações articulares progressivas, como contraturas em tornozelos, joelhos e quadris, bem como cifose e lordose (JONES, 1998).

Possuem baixo peso na infância devido aos problemas no sistema gastrointestinal e, conseqüentemente, dificuldades na digestão e absorção. Apresentam vômitos e constipação com cólicas abdominais. O ganho de peso passa a ocorrer na fase adulta, de modo que dois terços dos pacientes apresentam sobrepeso ou obesidade (JONES, 1998; WAXLER, LEVINE, POBER, 2009).

Oitenta por cento dos pacientes com síndrome de Williams-Beuren sofrem de anormalidades cardiovasculares como: hipertensão, estenose aórtica, nas artérias coronárias, pulmonares, renais e uretrais, hipoplasia da aorta e defeitos nos septos dos ventrículos e átrios do coração. Muitas dessas anomalias requerem cirurgias cardiotorácicas e, durante o período perioperatório, existe o risco registrado de 3 a 9% de complicações como arritmias causadas por isquemia do miocárdio e colapsos cardiovasculares, que podem levar o paciente a óbito (BIRD *et al.*, 1996; JONES, 1998; ROSSI, MORETTI-FERREIRA, GIACHETI, 2006; WAXLER, LEVINE, POBER, 2009; WILSON, CARTER, 2020).

As características faciais típicas dos portadores da SWB são: alargamento medial da sobrancelha, fissuras palpebrais pequenas, pregas epicantais, abundância de tecido adiposo periorbitário, bochechas proeminentes devido à hipoplasia malar, padrão estrelado da íris, narinas antevertidas, filtro longo e lábios volumosos. Em alguns casos

podem ser observados estrabismo, hipermetropia, hipotelorismo ocular e ambliopia (JONES, 1998; ROSSI, MORETTI-FERREIRA, GIACHETI, 2006; KOZEL *et al.*, 2014).

São observados, também, desvios maxilo-mandibulares, como inclinação anterior da maxila, deficiência anterior do terço médio da face, aumento do plano mandibular com padrão facial longo e a mordida aberta associada à macroglossia. Dentre as anomalias dentárias, incluem-se: hipoplasia do esmalte, simplificação anatômica dos incisivos, molares inferiores em forma de broto, hipodontia e microdontia (JONES, 1998; RIBEIRO *et al.*, 2018).

Pacientes com SWB apresentam microcefalia e deficiência intelectual de leve a moderada com nível de comunicação maior do que sua habilidade cognitiva, como a atenção, associação de informações novas e raciocínio. O desempenho desses indivíduos com a construção visuoespacial está altamente correlacionado com seu desempenho no vocabulário, gramática, memória auditiva e raciocínio não-verbal. Possuem afinidade com o canto e instrumentos musicais, apesar de alguns apresentarem fonofobia. Essas habilidades devem ser ensinadas na infância, visto que ocorre uma certa estagnação na vida adulta (EWART *et al.*, 1993; JONES, 1998; MERVIS, KLEIN-TASMAN, 2000; ROSSI, MORETTI-FERREIRA, GIACHETI, 2006; BENÍTEZ-BURRACO, KIMURA, 2019).

A intensa sociabilidade verificada no início da infância é um traço muito marcante nesta síndrome. As crianças são amistosas e possuem facilidade em abordar amigavelmente e conversar com estranhos, demonstrando profundo interesse em seus assuntos e ignorando até mesmo os brinquedos, além de manter intenso contato visual e sorrisos prolongados. Mais de dois terços dos pacientes acima de três anos passam a apresentar um temperamento difícil, com hiperatividade, ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno de déficit de atenção, períodos de mau humor e baixa tolerância (JONES, 1998; ROSSI, MORETTI-FERREIRA, GIACHETI, 2006; WAXLER, LEVINE, POBER, 2009).

Crianças em idade escolar podem sofrer com distúrbios do sono do estágio II e sono REM. Isso pode ser ocasionado pela ansiedade que apresentam e por possíveis anormalidades endócrinas, as quais resultam em produção reduzida de melatonina e aumentada de cortisol durante a noite, sugerindo disfunção pineal ou circadiana (ANNAZ *et al.*, 2011; MARTENS *et al.*, 2017).

Outros comprometimentos são: diverticulose, puberdade precoce, refluxo gastroesofágico e vesico-ureteral, hérnia inguinal e/ou umbilical, intolerância à glicose com diabetes melito associada, hipogenitalismo, hipotireoidismo, nefrocalcinose, assimetria renal, rim solitário pequeno e/ou pélvico, divertículo vesical, anormalidades urodinâmicas e disfunção na micção, malformação cranial Chiari tipo I, paralisia das cordas vocais, clinodactilia do quinto dedo das mãos, unhas hipoplásicas, hálux valgo, otite média, frouxidão articular nos membros, hipotonia, lordose, escoliose, cifose e, mais raramente, peito escavado (BIRD *et al.*, 1996; JONES, 1998; ROSSI, MORETTI-FERREIRA, GIACHETI, 2006; WAXLER, LEVINE, POBER, 2009; WILSON, CARTER, 2020).

A hipercalcemia observada nos pacientes pode ser causada por um erro na produção ou liberação de calcitonina, ou pela sensibilidade aumentada à vitamina D, que promove uma maior absorção de cálcio no intestino, levando assim, a desidratação, irritabilidade, diminuição da ingestão oral, poliúria e polidipsia. O quadro de hipercalcemia pode comprometer ainda mais o crescimento, a tal ponto de o aspecto das crianças com SWB pode ser comparável ao de crianças com deficiência do hormônio do crescimento ou diabetes insípido (VARMA *et al.*, 2018).

Shaikh *et al.* (2018) afirmam que os pacientes possuem diminuição da massa magra, com densidade mineral óssea reduzida, por serem fisicamente menos ativos que a população em geral. Também são citados redução de triglicérides e baixa concentração de lipoproteínas de baixa densidade (LDL) no sangue destes pacientes.

O quadro 1 apresenta um compilado adaptado de dados de diversos artigos, realizado por Rossi, Moretti-Ferreira, Giacheti (2006), onde há a comparação da frequência dos principais sinais e sintomas encontrados em pacientes com SWB com e sem a microdeleção no cromossomo 7.

Quadro 1: Frequência dos principais sinais e sintomas presentes na síndrome de Williams-Beuren com e sem a microdeleção no cromossomo 7.

SINAIS E SINTOMAS	Porcentagem de pacientes com microdeleção	Porcentagem de pacientes sem microdeleção
Fáceis síndrômica com:		
Lábios volumosos	96%	48,8%
Macrostomia	93,3%	43,1%
Proeminência supraorbitária	92,9%	39,2%
Narinas antevertidas	91,9%	38,2%
Filtro nasal longo	90,4%	36%
Ponte nasal baixa	89,1%	91,3%
Bochechas proeminentes	86,1%	47,3%
Anomalias dentárias	64,5%	33,9%
Orelhas grandes e em abano	46,6%	33,3%
Atraso neuropsicomotor	92,6%	77,5%
Deficiência intelectual	89%	66,3%
Personalidade amigável	83,8%	37,1%
Voz rouca	78,1%	27,2%
Baixo peso ao nascimento	68,8%	18,1%
Hiperatividade	68,3%	58,3%
Estenose aórtica supravalvar e/ou estenose das artérias pulmonares	65,1%	13,1%
Constipação intestinal	65%	20%
Ansiedade	64,8%	62,5%
Dificuldades para ganhar peso na infância	57,1%	43,2%
Loquacidade	55,7%	10%
Clinodactilia de 5º dedo	53,8%	52,3%
Estrabismo	51,3%	11,7%
Hiperacusia	49%	15,3%
Baixa estatura	39,3%	27,2%
Hérnia umbilical e/ou inguinal	36,3%	35,7%
Iris estrelada	34,7%	18,7%
Otites de repetição	28,5%	0%
Hipercalcemia	22,3%	21,9%
Comprometimentos renais	19,7%	6,5%
Hipertensão sistêmica	12,5%	0%

Fonte: adaptado de ROSSI, MORETTI-FERREIRA, GIACHETI, 2006

3.1 CITOGENÉTICA MOLECULAR

Os portadores da síndrome de Williams-Beuren apresentam uma microdeleção no braço longo do cromossomo 7, mais especificamente na região 7q11.23. A região deletada engloba de 26 a 43 genes, todos expressos no sistema nervoso, são eles: ELN, LIMK1, GTF2I, STX1A, BAZ1A, CYLN2, GTF2IRD1, NCF1, RFC2, FZD9, FKBP6, TBL2, BCL7B, CLDN4, EIF4H, LAT2, WBSCR11, STAG3L, PMS2L, GATS-L, WBSCR19, GTF2IRD2, POM121, NSUN5, TRIM50, FKBP6, FZD9, BAZ1B, BCL7B, TBL2, MLXIPL, VPS37D, DNAJC30, WBSCR22, WBSCR26, ABHD11, CLDN3 e CLDN4, EIF4H, LAT2, RFC2, CLIP2, WBSCR23 (DI ROSA *et al.*, 2015; XIA *et al.*, 2019; KIMURA *et al.*, 2020).

Aproximadamente 96% dos indivíduos com SWB apresentam exclusão do gene da elastina (ELN), que codifica uma proteína presente no tecido conjuntivo, justificando os comprometimentos cardiovasculares, elasticidade da pele, voz rouca, frouxidão

articular, clinodactilia, hérnia inguinal, envelhecimento prematuro, diverticulose vesicular e de cólon e características faciais dismórficas (abundância de tecido adiposo periorbitário, bochechas e lábios proeminentes e má oclusão dentária). Justifica também a perda auditiva, uma vez que é capaz de alterar a perfusão da cóclea por estenose vascular, enrijecer a membrana basilar, prejudicar o sincronismo dos estereocílios e, com isso, atrasar a ativação do nervo coclear (EWART *et al.* 1993; BIRD *et al.* 1996; DONNAI, KARMILOFF-SMITH, 2000; SILVA, KIM, MATAS, 2018; RAMÍREZ-VELASCO *et al.*, 2019;).

Segundo Kozel *et al.* (2014), a insuficiência de elastina, provavelmente, torna a pele dos pacientes com SWB mais macia por uma regulação positiva ou proporções relativamente aumentadas de outras moléculas da matriz extracelular, como glicosaminoglicanos, os quais retêm água no tecido, mas, também, pode ser devido a variações na organização, estrutura e quantidade das fibras elásticas. A renovação excessiva presente nestes pacientes estaria relacionada a alterações na maturação de células epidérmicas ou conexões anormais entre elas. O CLDN3 e o CLDN4 são expressos nos queratinócitos estando relacionados ao desenvolvimento de junções oclusivas, que resultam na formação de uma barreira contra a perda de eletrólitos e água. Outros genes normalmente excluídos nesta síndrome e expressos na pele são: BAZ11b, GTF2iRD1, LIMK1 e NCF1 (KOZEL *et al.*, 2014).

Muitos cientistas pesquisaram o motivo de as anormalidades do tecido conjuntivo da SWB serem mais agressivas do que as encontradas na estenose aórtica supra valvular autossômica dominante, e descobriram que a única mutação da estenose aórtica definida até o momento envolve somente a extremidade 3' do gene da elastina, enquanto as deleções associadas à SWB envolvem o gene inteiro; portanto, esta diferença pode ser responsável pelas diferenças fenotípicas observadas entre ambos os distúrbios (EWART *et al.*, 1993; BIRD *et al.*, 1996).

Além da elastina, outros genes excluídos relacionados ao sistema cardiovascular são BCL7B, TBL2, MLXIPL, EIF4H, LAT2, NCF1 (EWART *et al.*, 1993; BIRD *et al.*, 1996; DONNAI, KARMILOFF-SMITH, 2000; SILVA, KIM, MATAS, 2018; RAMÍREZ-VELASCO *et al.*, 2019;). A hipertensão, outro achado nesses pacientes, poderia ser decorrente da exclusão do gene NCF1 (GHR, 2020).

Em relação à linguagem sugere-se que esteja relacionado à deleção dos genes: GTF2I, NFXL1, LIMK1, BAZ1B, CLIP2 e DNAJC30. As manifestações comportamentais sociais e outros aspectos como visão, cognição e características faciais

estão relacionados à deleção dos genes GTF2I, GTF2IRD1, GTF2IRD2. Alguns estudos indicam que estímulos emocionais, como a música, e fisicamente aversivos, como o frio, causam, nessas pessoas, uma liberação exagerada tanto de ocitocina quanto de vasopressina, como consequência de uma desregulação do sistema hipotálamo-hipofisário, possivelmente decorrente de modificações epigenéticas (metilação de DNA do gene OXTR) relacionados aos genes WBSCR22, BUD23 e NSUN5 (OSSO, CHAN, 2019; BARAK *et al.*, 2019; BENÍTEZ-BURRACO, KIMURA, 2019).

Acredita-se, também que a vasopressina desempenhe um papel importante nos estímulos faciais alterados em pacientes com SWB. O aumento exagerado desse neuropeptídeo pode afetar determinadas regiões da amígdala, o que explicaria o olhar fixo, a atenção desmesurada aos rostos e comportamento social caracterizado pela tendência a abordar estranhos (DAI *et al.*, 2012).

Os problemas auditivos e hipersensibilidade aos sons podem estar relacionados à deleção dos genes ELN, GTF21, LIMK1 e STX1A. Genes da família do GTF21 são expressos nos tecidos neurossensoriais da cóclea, que se comunicam com as células ciliadas nos neurônios do gânglio espiral, responsáveis por gerar o potencial de ação conduzindo o estímulo para as vias auditivas centrais. Sendo assim, é possível que a disfunção nas células ciliadas cause um prejuízo na amplificação coclear resultando em uma hipoacusia. O gene LIMK1 tem se mostrado importante, também, na mobilidade das células ciliadas da cóclea. Outro gene expresso nos neurônios do gânglio espiral da cóclea é o STX1A, o qual está relacionado com a atividade sináptica no órgão de Corti e com os níveis de serotonina, este último justifica o desenvolvimento alterado de habilidades cognitivas específicas envolvidas em ouvir, processar e produzir música, então a musicalidade pode ser considerada como uma forma particular de perfil cognitivo, como as apresentadas na SWB (DI ROSA *et al.*, 2015; SILVA, KIM, MATAS, 2018).

Algumas pesquisas procuraram identificar quais genes da região cromossômica deletada em pacientes com SWB podem potencialmente contribuir para a baixa massa óssea, e sugeriram que esses genes possam ser o LIMK1 e o FZD9. O LIMK1 desempenha um papel no remodelamento citoesquelético, sendo expresso em osteoblastos e osteoclastos, além de desempenhar um papel importante na diferenciação osteoblástica. O FZD9 é responsável pela codificação de um receptor que atua no processo de remodelação óssea. Ambos os genes, após removidos experimentalmente de camundongos, levaram a uma redução da densidade mineral óssea do animal, com consequente diminuição de osteoblastos e formação óssea (SHAIKH *et al.*, 2018).

A haploinsuficiência do fator de transcrição BAZI1b, cujo gene está localizado na região excluída do cromossomo 7 dos pacientes com SWB, possivelmente diminui a capacidade do receptor de vitamina D mediar a transrepressão do gene 1α -hidroxilase, aumentando a sensibilidade à vitamina D e a absorção de cálcio no intestino, consequentemente levando a hipercalcemia (VARMA *et al.*, 2018).

A exclusão do gene STX1A também justificaria o desenvolvimento de diabetes em alguns pacientes com SWB, uma vez que esse gene codifica sintaxinas, proteínas que, além de atuarem no sistema nervoso, também agem na liberação de insulina (GHR, 2020).

Há estudos que confirmaram o envolvimento de genes fora da região deletada 7q11.23, no desenvolvimento de alterações relacionadas à SWB. Entre eles, por exemplo, há o BCL11A, gene associado a distúrbios da fala. É importante lembrar que o quadro fenotípico da síndrome pode estar associado a genes que produzem efeitos aditivos. Do mesmo modo, a presença da deleção, que por si só, contribui para o fenótipo por um efeito de dosagem, além de induzir interações com elementos genéticos adjacentes, como por exemplo, o silenciamento de genes localizados em outros cromossomos (MEYER-LINDENBERG, MERVIS, BERMAN, 2006; BENÍTEZ-BURRACO, KIMURA, 2019).

3.2 DIAGNÓSTICO CLÍNICO E LABORATORIAL

A primeira suspeita diagnóstica na SWB é baseada em características faciais típicas, juntamente com os exames cardíacos, neste último é muito frequente e diagnosticável a estenose aórtica, estando presente em aproximadamente 65% dos casos, e a estenose da artéria pulmonar, presente em 38% dos pacientes. As alterações cognitivas, como problemas na aprendizagem, déficit de atenção, impulsividade, hiperatividade, deficiência intelectual, problemas no crescimento e o comportamento social extrovertido, também são fundamentais para somar aos outros sintomas e concluir o diagnóstico (SUGAYAMA *et al.*, 2003; WAXLER, LEVINE, POBER, 2009).

Por se tratar de uma microdeleção, não há como a alteração genética ser identificada em uma análise cromossômica de rotina. Os exames indicados neste caso são: hibridização fluorescente *in situ* (FISH), análise cromossômica por *microarray* (CMA) ou hibridização genômica comparativa (CGH-*array*) (WAXLER, LEVINE, POBER, 2009).

Há também o *Multiplex Ligation-Dependent Probe Amplification* (MLPA), método capaz de detectar deleção ou duplicação através da técnica *Polymerase Chain Reaction* (PCR). Essa técnica tem vantagens sobre o FISH, uma vez que tanto exclusões

atípicas quanto duplicações podem ser detectadas, além do que o tempo de resposta e o custo são menores. Problemas com a marcação fraca também não ocorrem, diferentemente do FISH. O complicado nesta técnica se dá pelo fato de que polimorfismos podem ser interpretados como uma exclusão, quando na verdade não o são (TOPÁZIO, 2013).

Há também outros exames laboratoriais não-genéticos feitos para avaliar a existência de outros sinais e sintomas frequentes: hemograma completo (CBC), índice de massa corporal (IMC), painel metabólico completo (CMP), ressonância magnética, em conjunto com tomografia computadorizada nos casos raros de malformação cranial Chiari tipo I, nível de cálcio, hormônio estimulador da tireoide (TSH), incluindo T3 e T4 livres, exames de audição e visão, ecocardiograma, eletrocardiograma, análises para verificação de deficiência intelectual (ID) e nível de construção visuoespacial, entre outros (POBER, FILIANO, 1995; WILSON, CARTER, 2020).

4 CONCLUSÕES

As manifestações clínicas da síndrome de Williams-Beuren associam-se diretamente à deleção de diversos genes, tendo um notável valor preditivo no prognóstico da doença permitindo sua aplicação na prática clínica para o aconselhamento genético, o diagnóstico e o tratamento dos comprometimentos e acompanhamentos adequados com uma equipe multidisciplinar.

REFERÊNCIAS

- ANNAZ, D. *et al.* Characterisation of sleep problems in children with Williams syndrome. **Research in developmental disabilities**, v. 32, n. 1, p. 164-169, 2011.
- BARAK, B. *et al.* Neuronal deletion of Gtf2i, associated with Williams syndrome, causes behavioral and myelin alterations rescuable by a remyelinating drug. **Nature neuroscience**, v. 22, n. 5, p. 700-708, 2019.
- BENÍTEZ-BURRACO, A.; KIMURA, R. Robust candidates for language development and evolution are significantly dysregulated in the blood of people with Williams syndrome. **Frontiers in Neuroscience**, v. 13, p. 258, 2019.
- BIRD, L. M. *et al.* Sudden death in Williams syndrome: report of ten cases. **The Journal of pediatrics**, v. 129, n. 6, p. 926-931, 1996.
- DAI, Li *et al.* Oxytocin and vasopressin are dysregulated in Williams Syndrome, a genetic disorder affecting social behavior. **PLoS One**, v.7, n. 6, 2012. Disponível em: <https://psycnet.apa.org/record/2012-17312-001>. Acesso em: 19 mai. 2020
- DI ROSA, C. *et al.* Music in DNA: From Williams Syndrome to Musical Genes. **Open Journal of Genetics**, v. 5, p. 12-26, 2015 Disponível em: <http://dx.doi.org/10.4236/ojgen.2015.51002>. Acesso em: 27 dez. 2020.
- DONNAI, D.; KARMILOFF-SMITH, A. Williams syndrome: From genotype through to the cognitive phenotype. **Am. J. Med. Genet.**, v. 97, n. 2, p. 164-171, 2000.
- EWART, A. K. *et al.* Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. **Nature genetics**, v. 5, n. 1, p. 11-16, 1993.
- GHR, Genetics Home Reference. Disponível em: <https://ghr.nlm.nih.gov>. Acesso em: 7 mar. 2020.
- JONES, K. L. **Smith padrões reconhecíveis de malformações congênicas**. 5. ed. São Paulo: Editora Manole, 1998.
- KIMURA, R. *et al.* Dysregulation of the oxytocin receptor gene in Williams syndrome. **Psychoneuroendocrinology**, v. 115, p. 104631, 2020.
- KOZEL, B. A. *et al.* Skin findings in Williams syndrome. **Am. J. Med. Genet.**, v. 164, n. 9, p. 2217-2225, 2014.
- MARTENS, M. A. *et al.* Use and effectiveness of sleep medications by parent report in individuals with Williams syndrome. **J Dev Behav Pediatr.**, v. 38, n. 9, p. 765-771, 2017.
- MERVIS, C. B.; KLEIN-TASMAN, B. P. Williams syndrome: cognition, personality, and adaptive behavior. **Ment Retard Dev Disabil Res Rev.**, v. 6, n. 2, p. 148-158, 2000.

MEYER-LINDENBERG, A.; MERVIS, C. B.; BERMAN, K. F. Neural mechanisms in Williams syndrome: a unique window to genetic influences on cognition and behaviour. **Nature Reviews Neuroscience**, v. 7, n. 5, p. 380-393, 2006.

MORRIS, C. A.; THOMAS, I. T.; GREENBERG, F. Williams syndrome: autosomal dominant inheritance. **Am. J. Med. Genet.**, v. 47, n. 4, p. 478-481, 1993.

OSSO, L. A.; CHAN, J. R. A surprising role for myelin in Williams syndrome. **Nature neuroscience**, v. 22, n. 5, p. 681-683, 2019.

POBER, B. R.; FILIANO, J. J. Association of Chiari I malformation and Williams syndrome. **Pediatric neurology**, v. 12, n. 1, p. 84-88, 1995.

RAMÍREZ-VELAZCO, A. *et al.* Williams–Beuren syndrome in Mexican patients confirmed by FISH and assessed by aCGH. **Journal of genetics**, v. 98, n. 2, p. 34, 2019.

RIBEIRO, M. G. E. *et al.* Williams-Beuren Syndrome: What Orthodontists Need to Know. **Int. J. Odontostomat**, v. 12, n. 3, p. 205-210, 2018.

ROSSI, N. F.; MORETTI-FERREIRA, D.; GIACHETI, C. M. Genética e linguagem na síndrome de Williams-Beuren: uma condição neuro-cognitiva peculiar. **PróFono Revista de Atualização Científica**, v. 18, n. 3, p. 331-338, 2006.

SHAIKH, S. *et al.* Glucose and lipid metabolism, bone density, and body composition in individuals with Williams syndrome. **Clin. Endocrinol.**, v. 89, n. 5, p. 596-604, 2018.

SILVA, M. E. Aconselhamento genético: acesso das famílias de portadores de doenças congênitas. **Braz. J. Hea. Rev**, Curitiba, v. 3, n. 6, p. 17196-17209. nov./dez. 2020.

SILVA, L. A. F.; KIM, C.; MATAS, C. G. Características da avaliação auditiva na síndrome de Williams: revisão sistemática. In: **CoDAS**. Sociedade Brasileira de Fonoaudiologia, 2018.

SUGAYAMA, S. M. M. *et al.* Síndrome de Williams-Beuren. Anomalias cardiovasculares em 20 pacientes diagnosticados pela hibridização in situ por fluorescência. **Arq. Bras. Cardiol.**, v. 81, n. 5, p. 462-473, nov. 2003.

TOPAZIO, B. A. Aspectos clínicos e genéticos da Síndrome de Williams-Beuren: Revisão de literatura. Salvador: UFMG, 2013.

VARMA, T. *et al.* Oral prednisolone for management of persistent hypercalcemia after hypercalcemic crisis in the Williams-Beuren syndrome. **Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism**, v. 24, n. 2, 2018.

WAXLER, J. L.; LEVINE, K.; POBER, B. R. Williams syndrome: a multidisciplinary approach to care. **Pediatric annals**, v. 38, n. 8, 2009.

WILSON, M.; CARTER, I. B. Williams Syndrome. In: StatPearls, 2020. Disponível em: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544278/>. Acesso em: 18 mai. 2020.

XIA, Y. *et al.* Clinical application of chromosomal microarray analysis for the diagnosis of Williams–Beuren syndrome in Chinese Han patients. **Molecular genetics & genomic medicine**, v. 7, n. 2, 2019.