

Revisión de literatura acerca de los aspectos generales y fenotipo conductual del Síndrome de Williams-Beuren

Literature review on the general aspects and behavioral phenotype of Williams-Beuren syndrome

Ana L. P. S. Schiave¹,
Thiago Jacobi¹,
Denise T. K. Silva¹,
Bruno S. Gomes¹,
Shayene R. Rodrigues¹,
Tays L. S. Lima¹,
Karine C. Figueiredo¹,
Danielle O. Silva¹,
Lucas V. G. Silva¹,
Thaís Santana¹,
Felipe A. P. Neto¹,
Ronimara F. Trindade¹,
Geovani D. Meireles².

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Central del Paraguay
Pedro Juan Caballero, Amambay, Paraguay

Fecha de recepción: 18 de noviembre de 2020

Fecha de aceptación: 27 de noviembre de 2020

Resumen

El Síndrome de Williams-Beuren (SWB) es un síndrome congénito generado a partir de una microdeleción hemizigótica (presente en una sola copia del cromosoma), ocurrida en el brazo largo del cromosoma 7 (7q11: 23), involucrando una región que alberga aproximadamente 28 genes. Entre estos genes se encuentra el responsable por la producción de una proteína llamada elastina, que es un componente importante de las fibras elásticas del tejido conectivo. La deleción en el gen de la elastina explica varias de las características del Síndrome de Williams-Beuren, como las alteraciones faciales, cardiopatías y envejecimiento precoz de la piel. El SWB posee características típicas faciales, cardiopatías como la estenosis aórtica supra-avalvular y el comportamiento de sociabilidad excesiva. Este estudio, a través de la revisión bibliográfica, tuvo como objetivo comprender los aspectos clínicos relacionados con el síndrome de Williams-Beuren, así como su fenotipo conductual. El SWB es un problema congénito raro que trae en su génesis enfermedades orgánicas y características faciales típicas que hacen el diagnóstico del síndrome específico. El tratamiento consiste en intervenciones específicas para la reparación de cardiopatías, anomalías oftalmológicas, anomalías pulmonares e incluso tratamientos terapéuticos que ayuden al desarrollo conductual adecuado de los individuos que viven con la Síndrome de Williams-Beuren.

Palabras clave: Síndrome de Williams-Beuren, Genética, Comportamiento.

Abstract

Williams-Beuren syndrome is a congenital syndrome generated from a hemizygous microdeletion, occurring in the long arm of chromosome 7 (7q11: 23), involving a region that houses approximately 28 genes. Among these genes is the elastin gene, which encodes the protein elastin, which is an important component of the connective tissue elastic fibers. Deletion in the elastin gene explains several of the characteristics of Williams-

¹ Alumnos de la carrera de Medicina de la Universidad Central del Paraguay – UCP

² Licenciado en Biotecnología por la Universidad Federal de la Gran Dourados (Brasil), Catedrático de la disciplina de Genética.

#Correo electrónico: anapsil@live.com



Beuren Syndrome, as well as facial changes, heart disease, and premature aging of the skin. Williams-Beuren syndrome (SWB) has typical facial features, cardiopathies such as supra valvular aortic stenosis and excessive sociability behavior. This study, through the bibliographic review was aimed at understanding the clinical aspects related to Williams-Beuren Syndrome, as well as its behavioral phenotype. SWB is a rare congenital syndrome that brings in its genesis organic diseases and typical facial features that make the diagnosis of this syndrome specifically. The treatment of this syndrome consists of specific treatments for the repair of cardiopathies, ophthalmologic anomalies, pulmonary anomalies, and even therapeutic treatments that help the adequate behavioral development of people who lives with Williams-Beuren Syndrome.

Keywords: Williams-Beuren syndrome, Genetics, Behavior

Introducción

El Síndrome de Williams-Beuren (SWB) se describe en la literatura como una anomalía congénita que se concentra en los aspectos orgánicos y neuro-desarrollados del individuo. Siendo un síndrome descrito en la literatura, con baja incidencia, se han observado aumentos en las últimas décadas (1).

En las características presentes en los individuos con Síndrome de Williams-Beuren se encuentran el dimorfismo facial (mala formación de la fase), cardiopatías congénitas, estenosis aórtica supra valvular, hipertensión, anormalidades renales, problemas endócrinos, que en su mayoría se encuentran asociados a la tiroides, deficiencia intelectual y comportamiento excesivamente sociable (2).

Según Amaral et al. (3) la incidencia de SWB es de 1 de cada 20.000 nacidos vivos. Este síndrome es una anomalía congénita rara, la cual es causada por una microdelección cromosómica hemizigótica del brazo largo del cromosoma 7, en la banda 11.23 e incluye entre 25 a 35 genes.

Según el Segin (4), aunque el Síndrome de Williams-Beuren, con frecuencia, desarrolla cardiopatías, los estudios acerca de este síndrome se centran en la comprensión de los aspectos cognitivos y conductuales presentados por individuos con esta anomalía genética.

Una vez que se comprende el Síndrome de William-Beuren como una expresión congénita rara, es necesario destacar su origen, sus fenotipos y así como la interpretación científica de esta situación. El

presente trabajo se trata de un artículo de revisión de literatura acerca de los aspectos generales presentes en la SWB y del fenotipo conductual de esta alteración.

Metodología

El presente estudio se trata de un artículo de revisión de literatura, el cual tiene por finalidad comprender los aspectos relacionados al fenotipo conductual del Síndrome de Williams-Beuren. Se utilizó como metodología científica la revisión bibliográfica, ya que favorece una mejor comprensión del tema, permitiendo una profundización a partir de la revisión sistemática de los materiales ya publicados (5).

Para la realización de este estudio se utilizaron materiales científicos como libros, tesis, monografías y artículos encontrados en periódicos electrónicos gratuitos, tales como Scielo y la BVS - Biblioteca Virtual en Salud. Para la investigación en periódicos electrónicos, se utilizaron como palabras clave: Síndrome de Williams-Beuren, comportamiento, fenotipo, patologías. Se encontraron materiales publicados entre los años 2000 a 2019. Fueron seleccionados los temas que más poseían relación con este trabajo.

Discusión

Aspectos históricos del Síndrome Williams-Beuren

A mediados de 1961, en Nueva Zelanda, un grupo de investigadores liderados por el cardiólogo J.C.P Williams, observaron en cuatro pacientes pediátricos, con estenosis

aórtica supravalvular, la incidencia de deficiencia intelectual y de rasgos faciales distintos, lo que los llevaron a describir por primera vez las características de un síndrome, desconocido por la comunidad científica (4).

En Alemania, en 1962 el cardiólogo A.J. Beuren analizó pacientes y describió características similares a las observadas por Williams; sin embargo, Beuren también describió la presencia de mala formación dental y estenosis pulmonar periférica. A partir de las contribuciones de Williams en 1961 y Beuren en 1962, se observó que los síndromes estudiados por los investigadores poseían características específicas, siendo así, denominada de Síndrome de Williams-Beuren, la cual es reconocida hasta los días actuales (2).

Otros investigadores, interesados por esta anomalía genética, estudiaron nuevos pacientes y a la medida que analizaban a estos individuos, observaban nuevos síntomas, entre ellos el déficit en el crecimiento y la microcefalia (2). Los avances de la medicina permitieron que las nuevas características del Síndrome de Williams-Beuren fueran identificadas, facilitando una mejor comprensión.

Los estudios más recientes sobre el SWB describen las siguientes expresiones clínicas: características faciales dismórficas, deficiencia intelectual u oligofrenia, arteriopatía relacionada a la producción de elastina, baja estatura, anomalías en el tejido conectivo, hipercalcemia infantil y un perfil cognitivo y de personalidad propias de la SWB Morris. Según Segin (4) entre la característica más marcada de este síndrome se encuentra la personalidad y el comportamiento extremadamente afectivo del individuo (6) apud Honjo (2).

El desarrollo histórico del síndrome, así como los recientes estudios acerca de las características de éste, se vuelven esenciales para la comprensión de las peculiaridades que afectan a los individuos con SWB.

Aspectos genéticos del Síndrome Williams-Beuren

El síndrome de Williams-Beuren se trata de una microdelección hemizigótica de 1-2 Mb causada en el brazo largo del cromosoma 7 (7q 11.23), involucrando una región que alberga cerca de 28 genes. La microdelección puede ser de origen paterno o materno, estudios recientes pudieron identificar “el origen parental del cromosoma 7 que alberga la microdelección en pacientes con SWB, se observó que el grupo de más transmisores presentan con más frecuencia una microinversión de 1,5 a 1,9 Mb en la región cromosómica de la SWB” (2).

La microdelección del cromosoma 7 ocurre debido a la arquitectura genética de esta región cromosómica. Según Topázio (7) la región delectada está compuesta de genes altamente homólogos y pseudogenes organizados en bloques de repetición de bajas copias conocidos como duplicones.

Según los autores citados más arriba, en 98% de los pacientes con SWB, el punto de quiebra de la microdelección ocurre dentro de los duplicones, resultando en deleciones típicas del síndrome. Sin embargo, el 2% posee deleciones atípicas, las cuales ocasionan la variabilidad fenotípica entre los individuos con SWB.

Según Souza (8) la región delectada involucra el gen de la elastina, que codifica la proteína elastina, que es un importante componente de las fibras elásticas del tejido conectivo, según la autora citada, esta deleción en el gen de la elastina explica varias de las características del Síndrome de Williams-Beuren, así como las alteraciones faciales, cardiopatías y envejecimiento precoz de la piel.

Aunque se puede explicar algunas características del síndrome mediante la deleción en el gen de la elastina, Souza (8) advierte que características más importantes como, el perfil neuropsicológico y la hipercalcemia no se relacionan con la elastina, sino con la deleción de los genes contiguos. El Síndrome de Williams-Beuren

tiene un patrón de herencia autosómica dominante, por lo que los individuos acometidos por este síndrome poseen el 50% de posibilidades de transmitir las características a sus descendientes.

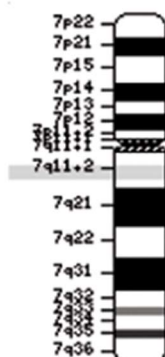


Fig. 1. Ideograma del cromosoma 7 subrayando la región 7q11.23, delectada en la SWB [3]

Aspectos clínicos del Síndrome Williams-Beuren

Según Sugayama et al. [9] los pacientes con Síndrome de Williams-Beuren pueden presentar serios problemas médicos; sin embargo, aunque estos pacientes presentan cuadros clínicos específicos, los mismos cuando bien cuidados pueden desarrollar una buena salud.

El síndrome descrito por los médicos Williams, Beuren y sus colaboradores, tiene por características básicas: la estenosis supra valvular de la aorta, la hipercalcemia infantil, deficiencia mental y las características faciales típicas, como puente nasal aplanado, hipoplasia malar, dientes pequeños y espaciados, el labio superior fino, labio inferior grueso, barbilla pequeña, sonrisa ancha, boca entreabierta, mejillas voluminosas, acumulación de tejido pre-orbitario e hipertelorismo, que es una mala formación del cráneo ocurrida en el periodo fetal, la característica central del hipertelorismo es la separación de los ojos (7).

Además de las características clínicas específicas de esta condición genética, Topázio (7) describió que con frecuencia los bebés con SWB, tienden a desarrollar infecciones de oído; como también, la presencia de cólico y de trastornos del sueño.



Fig. 2. Imagen de un niño con Síndrome de Williams-Beuren [3]

Una característica observada con frecuencia en individuos con Síndrome de Williams-Beuren (SWB) se refiere a la baja estatura, la cual está relacionada al retardo en el crecimiento intrauterino. Según Morris et al. (10) apud Topázio (7) niños con SWB crecen en promedio 1 o 2 cm por año, una tasa relativamente baja, comparada al crecimiento de niños normales. Según un estudio realizado por Honjo (2) la baja estatura es una característica intrínseca a SWB y puede ser agravada en los primeros años de vida debido a la mala alimentación.

Aunque las características faciales típicas son la forma más frecuente de identificar el síndrome a simple vista, Honjo (2) explica que estas características pueden sufrir cambios durante el período de desarrollo del individuo, las cuales pueden ser minimizadas como acentuadas; sin embargo, en la vida adulta puede ocurrir una cristalización de las características faciales típicas. La autora citada más arriba, describe que muchos adultos, precozmente, poseen cabellos grises.

Según Sugayama et al. (9) un cuadro clínico frecuente en pacientes con Síndrome de Williams-Beuren (SWB) se refiere a las anomalías cardiovasculares, la cual ocurre en el 80% de los casos, la estenosis aórtica supra valvular es la cardiopatía más frecuente, alcanzando cerca del 64% de los pacientes. Otras cardiopatías observadas en pacientes

con SWB se refieren a: estenosis de la arteria pulmonar, prolapso de la válvula mitral y anomalías coronarias.

Se observa en pacientes con SWB la incidencia de hipertensión arterial, según Honjo (2) entre las causas de esta hipertensión se encuentra la rigidez arterial, así como las cardiopatías que acaban por influenciar el funcionamiento del corazón.

Además de las alteraciones comúnmente conocidas, Honjo (2) describe que los individuos con Síndrome de Williams Beuren poseen alteraciones músculo esqueléticas tales como hiper movilidad, luxaciones, contracturas articulares, pliegues sacros inusuales y escoliosis. También se observa alteraciones endocrinas como hipotiroidismo, hipercalcemia idiopática y pubertad precoz.

“Algunas anomalías cerebrales se describen en los pacientes con SWB, pero no hay todavía una alteración que sea consistente en todos los pacientes o que especifique el síndrome. Las anomalías descritas incluyen: disminución del volumen cerebral, con microcefalia, disminución de la sustancia blanca y/o gris, cerebelo aumentado, mala formación de Chiari tipo I y otras anomalías en fosa posterior, alteraciones de cuerpo calloso, entre otras” (2).

Entre las alteraciones oftalmológicas se encuentran el estrabismo, generalmente convergente, tortuosidad de los vasos retinianos, iris en patrón estrellado. Según Sugayama et al. (11) el problema oftalmológico de mayor incidencia en individuos con SWB es la hipermetropía leve o moderada, la cual está presente en el 50% de los pacientes con Síndrome de Williams-Beuren.

Algunas alteraciones auditivas también se encuentran presentes en individuos con SWB, además de las infecciones de oído presentes en bebés, se describe sordera neurosensorial progresiva. Según Honjo (2) la hiperacusia es reportada en el 95% de los pacientes con SWB.

Aspectos conductuales del Síndrome Williams-Beuren

El perfil de comportamiento y de personalidad de los individuos con SWB es, en suma, complejo. Según Topázio (7) la característica conductual que más prevalece en la SWB es el comportamiento excesivamente amigable.

Según Segin (4), los individuos con Síndrome de Williams-Beuren son, en su mayoría, descriptos como extremadamente sociables y hablantes, según la autora, el habla tiene una precisión articuladora. Individuos con SWB poseen un fuerte impulso con relación al contacto social, así como una fuerte expresión afectiva.

Con frecuencia, niños con Síndrome de Williams-Beuren optan por no relacionarse con niños de su misma edad, antes, ellas buscan crear vínculos y relaciones con adultos. Según Rossi (1) esta sociabilidad con adultos ha sido señalada como una preocupación social por parte de los padres, ya que la sociabilidad excesiva favorece la interacción con extraños.

Otro aspecto observado en relación a niños con SWB se trata de la mayor probabilidad de déficit de atención e hiperactividad, presente en el 87% de los casos, siendo observado mayores niveles de hiperactividad en niños en edad escolar. En adolescentes y adultos la hiperactividad es significativamente disminuida (1).

Según Rossi (1) el fenotipo conductual del Síndrome de Williams-Beuren ha sido marcado por rasgos ambiguos, que colocan a estos individuos en apareamiento con algunos rasgos del Trastorno del Espectro del Autismo - TEA. Los niños con SWB poseen una mayor sociabilidad; sin embargo, fallan en seguir reglas sociales.

Otra característica que se asemeja al TEA fue presentada por Withers (12) apud Topázio (7), quien observó que niños con SWB resisten a cambiar de superficie a los que ya están acostumbrados, tampoco juegan con arena, ni andan por superficies desniveladas.

Se observa también que los individuos con esta anomalía genética sufren de ansiedad, y en algunos casos desarrollan obsesiones y angustias. Hay una mayor frecuencia de problemas emocionales en pacientes con el síndrome, ocasionando una exacerbación de la sensibilidad y el pesimismo. A pesar de ser extremadamente amigables, los problemas emocionales pueden desencadenar episodios agresivos (4).

Según Topázio (7) gran parte de los problemas emocionales se observan en adultos con SWB, según la misma entre los trastornos psicológicos observados se encuentran: cuadros de depresión, síntomas obsesivo-compulsivos, fobias, ataques de pánico e incluso estrés postraumático. Sin embargo, se observa los problemas emocionales en individuos adultos, la sociabilidad sobresaliente sigue siendo el fenotipo conductual de mayor visibilidad en individuos con SWB.

Criterios diagnósticos del Síndrome Williams-Beuren

El Síndrome de Williams-Beuren (SWB) posee características que permiten que el individuo sea identificado a simple vista; sin embargo, aunque el perfil fenotípico esté presente, el diagnóstico con exactitud sólo es posible con la aplicación de pruebas moleculares específicas.

Entre las pruebas moleculares se encuentra la Hibridación in situ por Fluorescencia (FISH) que se realiza a partir del cultivo de linfocitos obtenidos de sangre periférica. El material se analiza en un fotomicroscopio de fluorescencia que detecta la ausencia o presencia de las señales pareadas en los cromosomas homólogos. "Los pacientes con SWB presentaron cromosomas con fluorescencia positiva para la sonda control y para la región identificada del SWB y otro cromosoma con sólo una señal, el de la sonda control" (2).

De esta forma la ausencia de la hibridación de la sonda en la región de la SWB indica la microdeleción en este cromosoma,

confirmando el Síndrome de Williams-Beuren. Según Honjo (2) la positividad de la Hibridación in situ por Fluorescencia es de 91 a 100% de los casos.

Una segunda forma de prueba de diagnóstico se refiere a los marcadores polimórficos de ADN que es una forma menos costosa para la detección de microdeleciones. Por medio de esta técnica se vuelve posible la definición del origen parental del cromosoma donde está la microdeleción y mapear los puntos de ruptura cromosómico, por este motivo existe la necesidad de utilizar marcadores para la detección de microdeleciones atípicas y otras menores, para obtener el resultado es necesario el material genético de los progenitores (padres biológicos del paciente) lo que muchas veces no puede ser posible.

Un tercer tipo de prueba diagnóstica se trata de la Hibridación Genómica Comparativa por Array (matriz CGH), la cual según Topázio (7) es la mayor conquista en el área de estrategias de tamizaje genómico. El CGH se trata de la comparación de dos genomas para detectar las diferencias en el contenido del ADN. Los genomas están marcados con fluorocromos distintos y posteriormente se comparan.

Tratamientos posibles del Síndrome Williams-Beuren

El SWB debe ser identificado y diagnosticado desde la más tierna infancia, lo que favorece el desarrollo sano de individuos con este síndrome. Según Topázio (7) después del diagnóstico se hace posible identificar las enfermedades orgánicas presentadas por el individuo.

Según Sugayama et al. (9) algunas anomalías cardíacas son asintomáticas, no siendo necesario cirugías, sino el acompañamiento cardiológico. Sin embargo, otras cardiopatías, como la estenosis aórtica supravulvar grave, deben ser reparadas quirúrgicamente. Con relación a los individuos con hipertensión, ésta debe ser acompañada con frecuencia, medicada y efectuado un acompañamiento nutricional adecuado.

Las anomalías oftalmológicas deben ser observadas en exámenes especializados, siendo que algunas de estas anomalías pueden ser corregidas por el uso de lentes correctivos; sin embargo, puede haber otras patologías como el estrabismo, en el que se hace necesaria la corrección quirúrgica (11).

Con relación a los aspectos conductuales se hace necesario el acompañamiento psiquiátrico o incluso psicológico, ya que en algunos casos la terapia debe ser asociada a la medicación (1).

Consideraciones finales

El Síndrome de Williams-Beuren se trata de un síndrome congénito raro, en el que se produce una microdelección hemizigótica en el brazo largo del cromosoma 7 (7q11: 23), cubriendo aproximadamente cerca de 28 genes en el área delectada. Este síndrome fue descrito simultánea e independientemente por los cardiólogos Williams y Beuren a mediados de 1960, quienes observaron en pacientes con cardiopatías, la prevalencia de síntomas característicos como la estenosis aórtica supra-avalvular, la baja estatura y las características faciales típicas, que los llevaron a describir a SWB.

Esta anomalía genética posee entre sus alteraciones características faciales, anomalías cardiovasculares, endocrinas, respiratorias, conductuales, entre otras. Las características faciales típicas como el puente nasal achatado, hipoplasia malar, dientes pequeños y espaciados, labio superior fino, labio inferior grueso, barbilla pequeña, sonrisa ancha, boca entreabierta, mejillas voluminosas, acumulación de tejido pre-orbitario acaban por favorecer la identificación visual de las personas con este síndrome.

Una segunda característica orgánica frecuentemente observada se refiere a la baja estatura de los individuos con SWB, la cual es observada desde la vida intrauterina y acentuada en el período de desarrollo, en vista que niños con este desorden genético crecen cerca de 1 a 2 cm por año.

En cuanto a las patologías observadas en el Síndrome de Williams-Beuren, las

cardiopatías y anomalías oftalmológicas ocupan los mayores cuadros clínicos de este síndrome, siendo observada la prevalencia de la estenosis aórtica supra-avalvular como la cardiopatía más frecuente. Las alteraciones oftalmológicas se encuentran relacionadas con el estrabismo, presente en muchos casos de SWB.

La comprensión de la actividad neuropsicológica se hace necesaria mediante la comprensión del fenotipo conductual de este síndrome, ya que está marcada por la sociabilidad excesiva, así como la afectividad exacerbada. Los aspectos conductuales de la SWB varían de acuerdo con la edad; sin embargo, en la infancia se observa la prevalencia de una sociabilidad excesiva, principalmente en relación con los adultos. Se observó en este estudio la correlación de algunos aspectos del Trastorno del Espectro del Autismo en niños con SWB, como la dificultad en seguir reglas sociales y el permanecer en ambientes desconocidos.

En adultos con SWB se observaron problemas emocionales tales como la depresión, ataques de pánico, fobias, obsesiones, compulsiones e incluso estrés postraumático. Aunque se observa la prevalencia de estos problemas emocionales, el fenotipo conductual es la sociabilidad marcada de sus individuos.

Aunque este síndrome posee características típicas que pueden dificultar la vida del individuo, cuando se realiza un diagnóstico precoz, con una identificación de las patologías, la búsqueda de una vida saludable se hace viable, en la medida en que los procedimientos médicos buscan minimizar los efectos de la alteración genética, permitiendo que el paciente desarrolle una vida "normal". No hay una cura para el Síndrome de Williams-Beuren; sin embargo, existen alternativas que permiten a la persona obtener una calidad de vida, logrando un bienestar biopsicosocial.

Referencias

- (1) Rossi NF. Caracterización del fenotipo conductual y del lenguaje en el síndrome de Williams-Beuren. Tesis presentada al Instituto de Biociencias de la Universidad Estadual Paulista para la obtención del título de Doctor en Ciencias Biológicas, área de concentración: Genética. - Botucatu – SP; 2010. Disponible en <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/102708/rossi_nf_dr_botib.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acceso al 24 de abril de 2019.
- (2) Honjo RS. Detección de la microdelección 7q11.23 por MLPA y estudio clínico de los pacientes con síndrome de Williams-Beuren. Tesis presentada a la Facultad de Medicina de la Universidad de São Paulo para la obtención del título de Doctor en Ciencias. San Pablo: São Paulo; 2012. Disponible en <<http://www.thesis.usp.br/tesis/disponibilesis/5/5141/tde-13082012-100426/en.php>>. Acceso en 24 de abril de 2019.
- (3) Amaral VAAS; Nunes MM; Honjo RS; Dutra RL; Assumpção Jr FB; Kim CA. Estrés en niños y adolescentes con Síndrome de Williams-Beuren en edad escolar. *Revista Semestral da Associação Brasileira de Psicologia Escolar e Educacional*. 17: 105-112; 2013.
- (4) Segin, M. Caracterización de habilidades lingüísticas de niños y adolescentes con Síndrome de Williams-Beuren. Disertación de Maestría presentada a la Universidad Presbiteriana Mackenzie para obtener el grado de Maestro en Desórdenes del Desarrollo. São Paulo; 2010. Disponible en <<http://tede.mackenzie.com.br/jspui/bitstream/tede/1535/1/Miriam%20Segin.pdf>>. Acceso en 24 de abril de 2019.
- (5) Pizzani L; Silva RC; Bello SF; Hayashi MCPI. El arte de la investigación bibliográfica en la búsqueda del conocimiento. *Revista Digital de Biblioteconomía e Ciência da Informação*, 10: 53-66; 2012.
- (6) Morris CA; Pani AM; Mervis CB; Rios CM; Kistler DJ; Gregg RG. Alpha 1 antitrypsin deficiency alleles are associated whit joint dislocation and scoliosis in Williams syndrome. *Am J Med Genet*. 154 Suppl C: 299-306; 2010.
- (7) Topázio BA. Aspectos clínicos y genéticos del Síndrome de Williams-Beuren: revisión de literatura. Trabajo de Conclusión de Curso presentado al Instituto de Biología de la Universidad Federal de Bahía como exigencia para obtener el grado de Bacharel en Ciencias Biológicas. Salvador; 2013. Disponible en <<https://repositorio.ufba.br/ri/bitstream/ri/9678/1/bianca%20arcaro%20top%20C3%A1zio.pdf>>. Acceso al 27 de abril de 2019.
- (8) Souza DH. Estudio citogenético de la región 7q11.23: El síndrome de Williams-Beuren. Disertación presentada al Programa de Postgrado en Pediatría de la Facultad de Medicina de Botucatu – UNESP para obtención del título de Maestro. Botucatu; 2003. Disponible en <https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/96117/souza_dh_me_botfm.pdf?sequence=1&isAllowed=y>. Acceso al 27 de abril de 2019.
- (9) Sugayama SMM; Moisés RL; Wagënfur J; Ikari NM; Abe KT; Leone C; Silva CAA; Chauffaille MLLF; Kim CA. Síndrome de Williams-Beuren. Anomalías cardiovasculares en 20 pacientes diagnosticados por la hibridación in situ por fluorescencia. *Arq Bras Cardiol*. 31: 462-467; 2003.
- (10) Morris CA; Demsey SA; Leonard CO; Dilts C; Blackburn BL. Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *J Pediatr*. 113: 318-326; 1988.
- (11) Sugayama SMM; Sá LCF; Abe KT; Leone C; Chauffaille MLLF; Kim CA. Anormalidades oculares en 20 pacientes con síndrome de Williams-Beuren. *Pediatría*. 24: 98-104; 2002.
- (12) Withers S. A new clinical sign in Williams syndrome. *Arch Dis Child*. 75: 89; 1996.

- ⊙ El trabajo no recibió financiamiento.
- ⊙ Los autores declaran no tener conflictos de interés.
- ⊙ Correspondencias pueden encaminarse al correo electrónico del autor o del equipo editorial.