



**Mi Universidad**

## **SÍNDROME DE WILLIAMS**

*Michelle Roblero Álvarez*

*Cuarto Parcial*

*Genética*

*Q. F. B. Hugo Nájera Mijangos*

*Medicina Humana*

*3er Semestre*

*Grupo A*

*Comitán de Domínguez, Chiapas, 20 de noviembre de 2024*

## “SÍNDROME DE WILLIAMS”



### Introducción:

El síndrome de Williams es un trastorno genético raro causado por la delección de un segmento del cromosoma 7, que incluye el gen de la elastina. Esta condición, también conocida como síndrome de Williams-Beuren, se caracteriza por un conjunto único de rasgos físicos, cognitivos y conductuales. Entre sus manifestaciones principales destacan características faciales distintivas, como una frente amplia, nariz corta y labios prominentes, además de problemas cardiovasculares, especialmente estenosis supra valvular aórtica, que más adelante conoceremos más a fondo.

Desde el punto de vista cognitivo, las personas con este síndrome suelen presentar discapacidad intelectual leve a moderada, acompañada de una marcada fortaleza en habilidades verbales y sociales, lo que las hace excepcionalmente amigables y empáticas. Sin embargo, pueden tener dificultades en áreas como la coordinación motora y el razonamiento espacial.

El síndrome de Williams tiene una incidencia estimada de 1 en 10,000 nacimientos, lo que lo hace ser un síndrome poco frecuente y afecta a ambos géneros por igual. Su diagnóstico se realiza principalmente a través de pruebas genéticas específicas, como la hibridación fluorescente in situ (FISH) o el análisis molecular.

Este reporte aborda los aspectos más relevantes del síndrome, incluyendo su etiología, características clínicas y generales, diagnóstico y tratamiento, subrayando la importancia del enfoque multidisciplinario en su manejo.



## DEFINICIÓN:

Ya en los años 50 se describieron niños con hipercalcemia y rasgos faciales comunes, así como una discapacidad intelectual y un soplo cardíaco. La asociación de este conjunto de alteraciones con una probable causa común (eso significa síndrome) fue publicada por Williams en 1961 y Beuren en 1962, y de ahí deriva su nombre de síndrome de Williams o de Williams-Beuren.

El síndrome de Williams o síndrome de Williams-Beuren es una enfermedad genética poco frecuente caracterizada por un trastorno del desarrollo, que asocia malformación cardíaca (estenosis aórtica supravalvular -EASV-, por lo general) en el 75% de los casos, retraso psicomotor, dismorfismo facial característico y perfil cognitivo y conductual específico.

## ETIOLOGÍA:

El síndrome de Williams es una alteración genética. Se debe a una microdelección en el cromosoma 7, en la banda cromosómica 7q 11.23, que se denomina submicroscópica porque no se aprecia bien cuando se visualizan los cromosomas al microscopio. Una delección consiste en la pérdida de parte del material genético, el ADN. Por tanto, en las personas con síndrome de Williams, uno de los cromosomas 7 homólogos (el procedente del espermatozoide o del óvulo) ha perdido un fragmento de información en la banda q11.23, con un número de genes todavía no determinado pero que puede oscilar entre 20-40 (de los 80.000 existentes). La pérdida de esos genes puede causar que las funciones que en ellos representan no ocurran normalmente. Sin embargo, dado que existe otra copia normal en el otro cromosoma 7, no todos los genes delecionados funcionan mal.

Los genes que se pierden (deletan) en el síndrome de Williams incluyen **CLIP2, ELN, GTF2I, GTF2IRD1, y LIMK1**. Las investigaciones indican que la pérdida del gen ELN resulta en las anomalías del tejido conectivo y en los problemas cardiovasculares (estenosis aórtica supravalvular específicamente) que se encuentran en muchas personas con esta condición. Las deleciones de los genes CLIP2, GTF2I, GTF2IRD1 y LIMK1 parecen resultar en las dificultades características con tareas visuales y espaciales, el comportamiento peculiar, y otras dificultades cognitivas que se observan en personas con síndrome de Williams. La pérdida del gen GTF2IRD1 también puede contribuir a las características faciales distintivas.

Los investigadores creen que la presencia o ausencia del gen NCF1 en el cromosoma 7 está relacionado con el riesgo de desarrollar presión alta (hipertensión arterial) en las personas con síndrome de Williams. Cuando el gen NCF1 está deletado, las personas afectadas tienen menos posibilidades de tener hipertensión. Por lo tanto, la pérdida de este gen parece ser un factor de protección. Las personas con síndrome de Williams, que tienen el gen NCF1 tienen mayor riesgo de desarrollar hipertensión. La relación entre otros genes en la región eliminada del cromosoma 7 y las señales y los síntomas del síndrome de Williams todavía no se conoce bien.

La deleción se produce casi siempre durante la división celular que da origen al espermatozoide o al óvulo, meiosis, por un error de la naturaleza que es inevitable y del que nadie es responsable.

### **EPIDEMIOLOGÍA:**

La incidencia al nacimiento de las formas típicas es de 1/20.000 o 1/7.500, aunque existen formas parciales cuya incidencia es desconocida.

### **HEREDABILIDAD:**

La mayoría de los casos de síndrome de Williams no se heredan, sino que son esporádicos (sin que haya otros casos en la familia). Se producen como eventos aleatorios durante la formación de las células reproductivas (óvulos o espermatozoides) en uno de los padres de la persona afectada. El síndrome de Williams se considera una condición autosómica dominante porque una copia del cromosoma 7 alterado en cada célula es suficiente para causar el trastorno. En un pequeño porcentaje de los casos, las personas con síndrome de Williams heredan la deleción cromosómica de un padre con la enfermedad. Una persona con síndrome de Williams tiene una probabilidad del 50% de transmitir la enfermedad a sus hijos, en cada embarazo.

### **CLÍNICA:**

Es imprescindible destacar que una persona con Síndrome de Williams, comparte una serie de rasgos comunes a su condición genética, pero que ante todo hay que considerar su singularidad como individuo, tanto en la forma en que el síndrome se manifiesta como en las condiciones personales y ambientales que condicionan su desarrollo y expectativas de futuro.

#### Aspectos neurológicos y conductuales:

- Déficit cognitivo (de leve a moderado).
- Alteración de las funciones ejecutivas (atención, memoria operativa, planificación, resolución de problemas, flexibilidad cognitiva, inhibición...).
- Retraso en su desarrollo madurativo desde edad temprana (adquisición más tardía de los distintos hitos evolutivos).
- Personalidad amigable, entusiasta, desinhibida y gregaria.
- Tendencia a la ansiedad.
- Dificultades de integración sensorial (visual, auditiva, olfativa, táctil, gustativa, propioceptiva y vestibular).
- Dificultades de aprendizaje escolar (en el acceso a la lectoescritura, conceptos lógico-matemáticos, orientación visoespacial, velocidad de procesamiento).
- Dificultad atencional en ocasiones unido a un componente impulsivo y de hiperactividad.

#### Rasgos faciales típicos:

- Iris estrellado.
- Estrechamiento de la frente.
- Pliegue en la comisura palpebral interna.
- Nariz corta y antevertida.
- Labios prominentes.
- Mentón relativamente pequeño.
- Mofletes prominentes y algo caídos.
- Región periorbital prominente.

#### Cardiovasculares:

- El 75% de los casos presentan estenosis en algunos vasos sanguíneos. El problema médico más grave asociado con el síndrome de Williams es un tipo de enfermedad del corazón (cardiovascular) conocida como estenosis aórtica supravalvular, que es un estrechamiento del vaso sanguíneo grande (aorta) que lleva sangre desde el corazón

al resto del cuerpo. Si esta condición no se trata, puede resultar en la falta de aliento, dolor en el pecho, y en la insuficiencia cardíaca.

#### Endocrinas- Metabólicas:

- Hipercalcemia transitoria en la infancia. Ligeramente retraso en el crecimiento.

#### Sistema músculo- esquelético:

- Laxitud o contracturas musculares, hipotonía, alteración de columna, etc.

#### Aparato digestivo:

- Estreñimiento, hernias inguinales, problemas en la alimentación por reflujo, intolerancias, dificultades sensoriales y de la musculatura oro-facial).

#### Sistema génito-urinario:

- Incontinencia, enuresis.

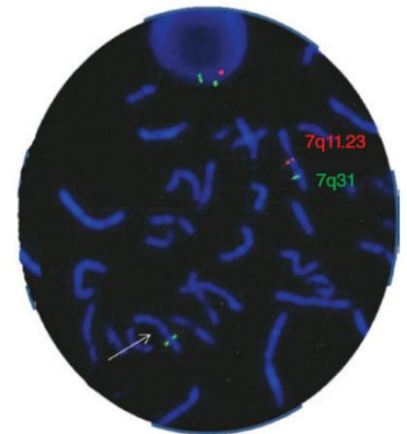
#### Ojos:

- Estrabismo, miopía, hipermetropía

### **DIAGNÓSTICO:**

Actualmente es posible confirmar el diagnóstico por métodos moleculares en más del 95% de los casos. El método diagnóstico más utilizado se denomina FISH ("Hibridación In Situ Fluorescente"). Consiste en aplicar un reactivo a un trozo de ADN de la región del cromosoma 7q11.23 marcado con fluorescencia, sobre los cromosomas obtenidos de una célula del paciente (normalmente de sangre). La señal de fluorescencia se ve en sólo uno de la pareja de cromosomas 7. El diagnóstico molecular se realiza ya en varios laboratorios españoles.

También se puede realizar un microarray cromosómico.





**CARIOTIPO:**

No se puede detectar mediante un cariotipo convencional y se revela mediante FISH (Hibridación Fluorescente In Situ).

**TRATAMIENTO:**

No existe tratamiento curativo. Se debe eliminar la vitamina D y los suplementos de la dieta si existe hipercalcemia. Otros posibles tratamientos médicos o quirúrgicos son administrados por los especialistas oportunos dependiendo de los problemas específicos.

Es muy importante instaurar una atención temprana de calidad interdisciplinar (estimulación cognitiva, logopedia, fisioterapia, psicomotricidad...) que trabaje con el individuo en todo su conjunto apoyándose en todos sus puntos fuertes.



- Importancia de una detección precoz e inicio de una estimulación desde edades tempranas (estimulación cognitiva, logopedia, fisioterapia, psicomotricidad...) que trabaje con el individuo de forma global, apoyándose en todos sus puntos fuertes.
- Fomento de las Habilidades para la Vida Diaria desde edades tempranas en camino a su autonomía.
- Trabajo de la gestión de emociones. Competencia personal y social.
- Fomento de grupos de ocio y tiempo libre saludable.
- Centros ocupacionales.
- Preparar y cuidar la transición a la Vida Adulta: Acceso al mundo laboral y vida independiente.



## **ANEXOS:**

### **CASOS CLÍNICOS:**

#### **Caso clínico 1:**

Paciente de sexo masculino, de 1 año y 5 meses de edad, que ingresa al servicio de Pediatría del Hospital Materno Infantil de Trinidad, con cuadro clínico de 48 horas de evolución caracterizado por fiebre no cuantificada, medicada con paracetamol, no cediendo el cuadro con la medicación. Antecedente de padecer cardiopatía congénita acianótica, por lo cual recibe propranolol. Ingresas con diagnóstico de enfermedad febril en estudio.

Fue producto del segundo embarazo de madre de 24 años, obtenido por parto vaginal eutósico a las 37 semanas de gestación, con peso de nacimiento de 3.600 g, no se tiene datos del perímetro cefálico ni de la talla de nacimiento, no refiriendo la madre antecedentes prenatales ni perinatológicos de importancia. Al momento del ingreso peso de 7 kg (< percentil 5), talla de 71 cm. (< percentil 5), perímetro cefálico 46 cm. (percentil 10), se evidencia retraso desarrollo psicomotor, no camina, no se sienta, asimismo pobre desarrollo del lenguaje. Vacunas completas para la edad.

Al examen físico llama la atención la facies del paciente donde destaca, frente amplia, prominencias periorbitarias, epicanto bilateral, implantación baja de los pabellones auriculares, hélix prominente, orejas ovaladas, nariz chata con punta bulbosa, narinas antevertidas, pestañas largas y rectas, fil-trum largo y fino, boca entreabierta, labios gruesos, comisura labial hacia abajo, micrognatia, lo cual da la apariencia de "facies de duende", perfil plano, además de pliegue de piel prominente en la nuca, implantación baja del cabello. Se evidencia poco desarrollo de la masa muscular en los cuatro miembros con predominio de los miembros inferiores, dedos de las manos anchos y de similar longitud. A la auscultación cardíaca soplo sistólico en borde esternal izquierdo inferior, irradiado hacia borde esternal izquierdo superior y derecho superior, intensidad 4/6. Hipotonía de los miembros inferiores. Resto del examen físico sin particulares. La Radiografía de tórax mostró la presencia de cardiomegalia con índice cardíaco de 0.66 y la ecocardiografía doppler color detectó una estenosis valvular aortica.

Por las características clínicas del paciente se plantea el diagnóstico de Síndrome de Williams Beuren. La fiebre fue causada por una gastroenteritis aguda por *Shigella Flexneri*, se trató con antibióticos y fue dado de alta en buen estado general con evolución favorable.

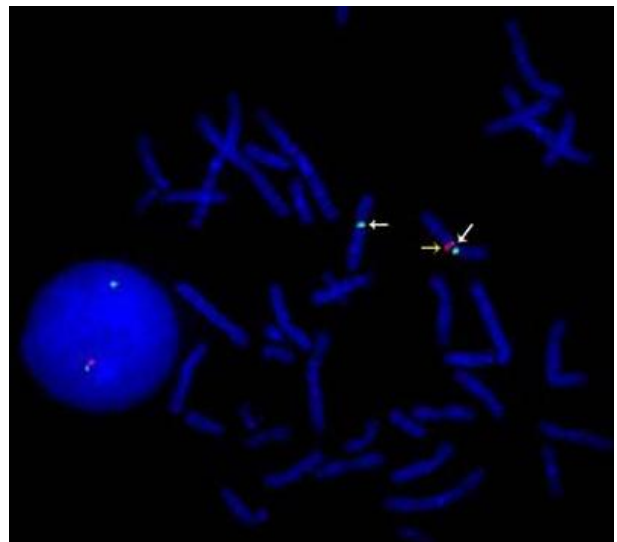


### Caso clínico 2:

Paciente de 8 años, femenino, producto de primer embarazo de madre de 24 años y padre de 62, nacida por cesárea a las 41 semanas de gestación por preeclampsia con un peso de 3620 g (P 50) y talla de 50 cm (P 50). Presentó retraso en el desarrollo psicomotor y del lenguaje, marcha a los 18 meses, habla a los 3 años, además de hipotiroidismo diagnosticado a los 4 meses de edad, hipermetropía y antecedente de endodoncia. Al examen físico se encontró talla de 1.24 m (percentil 25-50), perímetro cefálico de 50 cm (entre -2 SD y 0 SD), peso de 29 kg (percentil 50-75), diámetro intercantal externo de 9 cm (percentil 75-97), diámetro intercantal interno 3 cm (percentil 50). Se evidenció ensanchamiento medial de la ceja, pliegue epicántico, puente nasal ancho, escleras azules y ojos verdes con un patrón estrellado del iris, nariz prominente y bulbosa, filtrum largo y labios gruesos. Tanner mamario de 2 y braquidactilia bilateral del quinto dedo. Dentro de los estudios realizados se encuentran:

- Ecocardiograma: Coartación aortica residual leve con gradiente 15 mmHg.
- Cariotipo: 46XX · Resonancia magnética nuclear: microadenoma hipofisiario.
- LH: elevada · TAC cerebral sin alteraciones.

- Impedanciometría acústica: limitación acústica, curva tipo C, volúmenes físicos y gradientes normales, reflejos presentes.
- Tamizaje metabólico: negativo.
- Ecografía renal y de vías urinarias sin alteraciones.
- Ecografía pélvica: órganos genitales internos infantiles.
- Carpograma acorde con la edad cronológica. Con todos los hallazgos se hizo impresión diagnóstica de SWB y se realizó FISH para la región del SWB, la cual evidenció delección de los genes ELN, LIMK1 y CYLN2 (7q11) en uno sólo de los cromosomas 7.



### Caso clínico 3:

Niña de 6 años y 8 meses de edad, que consulta por problemas de aprendizaje y fenotipo sindrómico. La niña es el producto del 2º embarazo de una madre de 40 años, 5º hija de un padre de 52 años. Ambos padres aparentemente sanos y no consanguíneos. Antecedentes familiares: una hermana de padre y madre (9 a) sana y tres hermanos de padre; un hermano (26 a), una hermana (20 a) sanos y un hermano (25 a) con problemas de aprendizaje. No hay antecedentes patológicos del embarazo actual, ni de ingestión de medicamentos. Nació a las 39 semanas, en un parto por cesárea con un peso de 2500 grs., perc: 25, no hay datos de talla y circunferencia cefálica al nacimiento. El desarrollo sicomotor fue normal.

## ESTUDIOS

Ecocardiografía: morfología normal, extrasístoles. Ecografía abdominal y renal: normal. Ecografía pelviana: ovario izquierdo aumentado de tamaño y con múltiples imágenes quísticas. Calcemia: normal. EEG: lento, en forma difusa. Examen de ojo: normal. Carácter alegre y sociable, muy conversadora.

## EXAMEN FISICO

CC: 49cm. perc: 25 Talla: 111,5cm. perc: 10 y Peso: 15kg. perc: <p3 Cara triangular, cachetes prominentes, hinchazón periorbitaria, puente nasal alto, punta nasal bulbosa, labios llenos, boca ancha, micrognatia, orejas prominentes y de implantación baja, cuello largo. Manos: pliegues palmares equivalentes y uñas cortas y anchas. Genitales normales. Se ausculta un soplo cardiaco. Es muy sociable y conversadora. Aun no se realizaron estudios específicos para el S. de Williams por motivos económicos.



**Figura 1.** Nótese, labios llenos, punta nasal bulbosa, cuello largo.



**Figura 2.** Talla baja



**Figura 3.** Uñas cortas y anchas.

## ARTÍCULO CIENTÍFICO:

### **EL SÍNDROME DE WILLIAMS. UN RESUMEN DE HALLAZGOS COGNITIVOS, ELECTROFISIOLÓGICOS, ANATOMOFUNCIONALES, MICROANATÓMICOS Y GENÉTICOS**

#### INTRODUCCIÓN

El síndrome de Williams (SW) es un trastorno genético que se asocia a un perfil único de habilidades y problemas cognitivos. El síndrome se descubrió en 1961 [52], y se estima que ocurre en uno de cada 25.000 nacimientos. Hasta hace muy poco tiempo, el diagnóstico de SW se hacía basándose en un grupo de características fenotípicas, que incluyen rasgos faciales que le dan al paciente un aspecto de duende, retraso mental y estenosis supraauricular o pulmonar, y a veces, trastornos del metabolismo del calcio. Los genetistas moleculares hicieron los descubrimientos claves en relación con la patogenia de esta enfermedad, al demostrar que el problema se debe a una hemidelección en la región del cromosoma 7 que contiene el gen de la elastina, es decir, en el brazo corto de ese cromosoma en la región 7q11.22-23. Más de 17 genes forman parte de la deleción, que incluyen, además de la elastina, los genes FKBP6, en el extremo centromérico, Frizzled 9, Syntaxin 1A, LIM-1 cinasa, WSCR1-WSCR5, CYLN2, WCBR11 y los genes GTF2I y GTF2IRD1, en el extremo telomérico de la ruptura. El diagnóstico ahora se ejecuta aplicando una hibridización fluorescente in situ (FISH) en búsqueda del gen de la elastina (véase la revisión en [4]). El gen de la elastina se encuentra más o menos en el medio de la deleción, y forma parte de los genes perdidos en todos los casos de SW por definición, pero existe una gran variabilidad en los extremos, donde la ruptura no siempre incluye o excluye al mismo número de genes. Esta variabilidad en los extremos produce una variabilidad fenotípica y ofrece la oportunidad de estudiar con más certeza las relaciones que existen entre los fenotipos conductuales y los genes involucrados en ellos. En el presente no se ha podido ligar ningún fenotipo cognitivo a un gen específico, pero existen claves y sugerencias interesantes. Por ejemplo, un individuo entre nuestros pacientes con SW posee una deleción que no incluye a los genes teloméricos GTF2I y GTF2IRD1; este individuo no demuestra ningún problema visuoespacial, lo que típicamente es un hallazgo clásico en el SW. Esto podría interpretarse como que estos dos genes, o uno de los dos, forman parte del sistema que constituye las partes del cerebro vinculadas a las tareas visuoespaciales. En esta

revisión resumiremos los hallazgos conductuales y cognitivos, anatómicos e histológicos, electrofisiológicos y genéticos que forman parte del conocimiento actual sobre el SW. Estas investigaciones están parcialmente motivadas por el deseo de comprender los mecanismos que causan la ruptura del genoma y prevenir sus consecuencias, y las posibilidades de captar las relaciones que existen entre genes, cerebros y habilidades cognitivas.

## CARACTERÍSTICAS CONDUCTUALES Y COGNITIVAS

El SW ilustra un cuadro de habilidades y trastornos intelectuales que es único entre las causas de retraso mental. En pruebas generales de inteligencia, individuos con SW y síndrome de Down (SD) demuestran limitaciones equivalentes. Por ejemplo, adolescentes con SW y SD no logran completar pruebas de conservación que son fáciles aún para niños jóvenes [35]. Sin embargo, los mismos adolescentes con SW muestran un desempeño casi perfecto en las tareas lingüísticas que exigen la comprensión de frases pasivas, mientras que en los que sufren de SD los rendimientos en estas pruebas no son más que aleatorios [4]. Esto significa que ciertas habilidades lingüísticas se perdona en el SW en comparación con las habilidades intelectuales generales. Al mismo tiempo, el SW afecta mucho más a las capacidades visuoespaciales en comparación con el SD. Existe la misma doble disociación entre SD y SW en los procesos de la memoria fonológica y visuoespacial, donde los SW son mejores en la primera y peores en la segunda comparados con los de SD [49]. El lenguaje de los de SW se mantiene especialmente bien preservado cuando el tema es la comunicación afectiva [39], pero no cuando la comunicación es de relaciones espaciales, por ejemplo, cuando es necesario el uso de preposiciones que denotan localización espacial (bajo, hacia, desde, entre, sobre, tras) [25,40]. La hipersociabilidad, o comportamiento afiliativo excesivo ('niño pegajoso') de los SW es una característica notable que se manifiesta en el lenguaje y en la conducta [5,48]. En cierto modo, estos individuos se comportan socialmente de forma opuesta a las personas autistas [9], pero también muestran diferencias opuestas en sus habilidades y trastornos lingüísticos y visuoespaciales, lo que podría también implicar mecanismos cerebrales opuestos. De hecho la región inferior premotora y prefrontal, que contiene células espejo, quizá importantes para las interacciones sociales, y susceptible de ampliación en los SW (véase abajo), parece ser anormal en el autismo [53; Theoret y Pascual-Leone, comunicación personal]. Pero hay que recordar que esta hipersociabilidad es a veces preocupante cuando los niños con SW, mientras sus padres se descuidan, se acercan a



extraños que podrían hacerles daño. Las dificultades visuoespaciales en el SW son notables y tienen ciertas características típicas [2,6,7], que se manifiestan claramente en los dibujos que hacen. Lo importante fijarse que no todos los aspectos del dibujo son igualmente anormales. Por ejemplo, el dibujo de una casa, ejecutado por un adulto SW, tendría ventanas, puertas, jardín, etc., pero la localización de estos elementos sería totalmente anormal, tanto que una ventana podría estar dibujada en el aire al lado de la casa. El análisis de estos dibujos lleva a la conclusión que el problema no es simplemente visual, sino que es visuoespacial, donde las formas se mantienen bien preservadas, mientras que los aspectos espaciales quedan pésimamente representados. De hecho, los dibujos de individuos con SW se parecen a los que ejecutan pacientes con daños en el hemisferio derecho. A pesar de esta disfunción cognitiva espacial aguda, hay actividades visuales en las cuales los SW demuestran muy buenas capacidades. Por ejemplo, la habilidad que tienen los que padecen SW de reconocer, discriminar y recordar caras es realmente sorprendente [39]. El desempeño en estas tareas es muy superior al que demuestran individuos con SD de la misma edad e inteligencia. Se conoce a través de pacientes con prosopagnosia y por trabajos de resonancia magnética funcional (RMf) que las regiones involucradas en el procesamiento de las caras se localizan en las áreas visuales de asociación en el giro fusiforme, especialmente en el derecho [11,23,44]. Esta observación pone en duda la hipótesis que el hemisferio derecho es disfuncional en el SW (véase más arriba). Pero gracias a este descubrimiento, otra hipótesis explica los trastornos visuoespaciales y las sorprendentes capacidades de procesar caras, y atribuye un papel explicativo a las vías visuales dorsales de ambos hemisferios y no al hemisferio derecho [1]. Este espacio limitado no permite entrar en gran detalle en el tema de las vías visuales, pero se puede resumir que el sistema visual, aun partiendo desde la retina, contiene vías separadas diseñadas para procesar diferentes aspectos del estímulo visual. Se han descrito dos vías principales: una, la dorsal, que procesa aspectos espaciales del estímulo (la vía 'dónde'), y la otra, la ventral, que procesa características propias de los objetos visuales, como la forma, el color, la textura, etc. (la vía 'qué'). La vía 'dónde' recibe proyecciones importantes de la región rostral del área visual primaria, la cual representa a los campos visuales neus y precuneus), el lóbulo parietal superior, en dirección al lóbulo frontal dorsal, en las regiones que controlan los movimientos oculares. La vía 'qué' consiste en conexiones entre la representación visual de la fóvea, en la región occipitopolar del área visual primaria, y las áreas que



se encuentran sobre los giros lingual y fusiforme, y los giros intermedios e inferiores del lóbulo temporal, en dirección al polo temporal [18,34,38,46].

## POTENCIALES EVOCADOS EN EL SÍNDROME DE WILLIAMS

Existen varios trabajos en potenciales evocados (PE) en el SW con el objeto de saber más sobre los procesos temporales subyacentes a los trastornos cognitivos [31,32]. Primero, la hipersensibilidad que los sujetos SW demuestran a los sonidos parece tener un sustrato electrofisiológico, y éste no está basado en trastornos del tronco, sino de la corteza cerebral, que logra demostrar una fuerte hiperexcitabilidad a los estímulos auditivos pero no a los visuales [30-32]. Este hallazgo va de acuerdo con trabajos de resonancia magnética (RM), que demuestran un tamaño mayor del giro temporal superior [37], y trabajos histológicos que muestran aumentos desde el punto de vista arquitectónico (observaciones no publicadas). Además de la anomalía de los potenciales evocados por sonidos simples, los sujetos con SW responden de forma anormal a las palabras. Varios trabajos muestran que los sujetos normales producen una onda negativa de alta amplitud a los 400 ms de la presentación auditiva de una palabra (el llamado N400). En los sujetos con SW estas respuestas no existen, pero se ven en su lugar ondas altamente anormales que ocurren tras la presentación de una palabra dentro de los primeros 200-300 ms. Adicionalmente, las asimetrías a favor del hemisferio izquierdo que se notan en los sujetos normales no existen en los sujetos con SW. Se han demostrado también anomalías electrofisiológicas fuertes en el procesamiento de caras y durante tareas de comprensión verbal, dos actividades relativamente normales en el SW. Los potenciales evocados visuales con imágenes de caras en el SW son distintos a todos los que se han visto en sujetos normales, y representan un verdadero marcador fisiológico de este síndrome [28]. Así que el patrón típico de un potencial evocado por caras en adultos normales presenta un gran componente negativo de 5 mV, que llega al máximo en aproximadamente 100 ms (el llamado el N100). A N100 le sigue otro componente negativo máximo a los 200 ms, que muestra una amplitud que es la quinta parte del N100, mientras que en el SW el N100 es mucho más pequeño que el N200 [28]. En los potenciales evocados tras el procesamiento de frases también se ven anomalías en sujetos con SW. En una tarea donde se presenta una frase cada 700 ms, los adultos normales responden con una onda positiva a los 50 ms (P50), un componente negativo que llega a su cima a los 100 ms (N100), y otro positivo a los 200 ms

(P200). En los adultos con SW, los componentes P50 y P200 son exageradamente grandes, y el N100, demasiado pequeño [26].

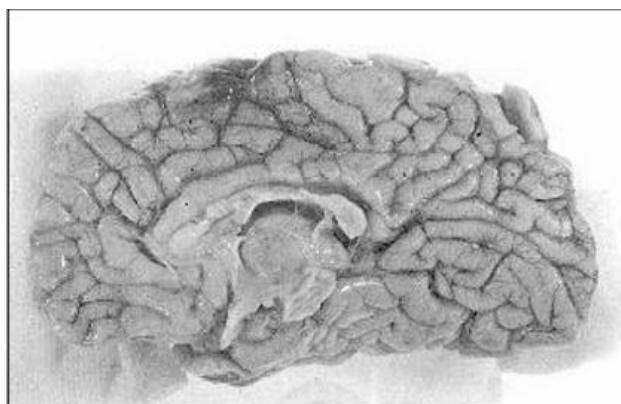
## ANATOMÍA EN NEUROIMÁGENES

Nuevas técnicas permiten la visualización y el análisis en seres humanos de estructuras encefálicas no posibles en el pasado [12,36]. Por ejemplo, comparaciones entre SW y SD de hallazgos hechos en estudios de RM muestran diferencias en las proporciones de distintas regiones del cerebro [20,21,47]. Por ejemplo, el volumen de los lóbulos frontales es desproporcionadamente reducido en el SD, y se mantiene fuera de proporción en el SW. La parte anterior del cuerpo caloso, que une regiones frontales, está también relativamente disminuido en el SD comparado con el SW, y la sustancia blanca está reducida en comparación a la sustancia gris. Igual es la desproporción en las regiones rostrales límbicas. Hay que destacar que la amígdala, que se encuentra en esa parte del lóbulo temporal, forma parte de un circuito que incluye la corteza orbitofrontal y la región hipotalámica lateral, dedicado a la regulación de las emociones y las interacciones sociales entre individuos [24,33,42]. De hecho, la amígdala y la región frontal ventral están relativamente ampliadas en el SW [Reiss, comunicación personal]. Por otra parte, los volúmenes del tálamo y de los núcleos lenticulares se preservan mejor en el SD. Un análisis cuantitativo del cerebelo también muestra importantes diferencias entre el SW y el SD. En general, el volumen del cerebelo se mantiene bien preservado en el SW, mientras que muestra una real disminución en el SD, seguramente por su íntima relación con el lóbulo frontal, que está disminuido en el SD y no en el SW. Asimismo, las regiones cerebelosas de mayor tamaño en el SW son las mismas que demuestran ser displásicas en los cerebros de autistas [10,21].

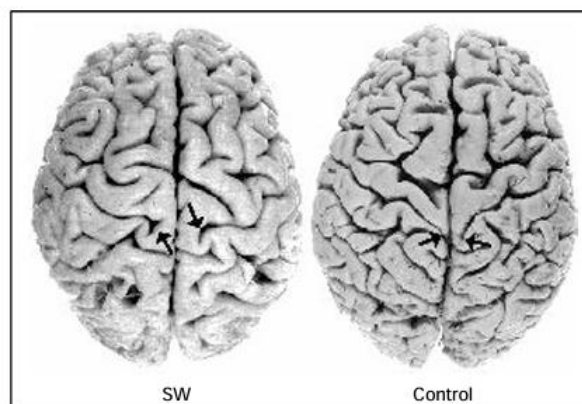
## ANATOMÍA POST MORTEM Y MICROSCÓPICA

El cerebro post mortem en el SW tiene una apariencia anormal y específica. Las porciones posteriores del encéfalo parecen estar encogidas, y la cara medial del hemisferio muestra frecuentes giros cerebrales anormales (Fig. 1). En general, las superficies dorsales de los hemisferios son más anormales que las ventrales, y este hallazgo se ilustra bien con un ejemplo muy concreto que involucra a la fisura central. Esta fisura, que tiene una apariencia completamente normal en su extensión inferior, cerca de la fisura silviana, demuestra un acortamiento en su extremo superior, que hace pensar que la región pericentral superior, que

contiene campos motores y somatosen soriales vinculados al movimiento y a la sensación del tronco y las extremidades inferiores, es anormal, o que las vecinas regiones pericinguladas, parietales y frontales, en la región dorsal del telencéfalo, están malformadas y distorsionan por eso la región central dorsal (Fig. 2). Desde el punto de vista citoarquitectónico, se puede decir que la corteza del SW tiene una apariencia relativamente normal, y que se pueden identificar típicas áreas motoras, sensoriales y asociativas [14]. Sin embargo, se notan bajo el microscopio pequeñas displasias en las capas corticales que se traducen tras un análisis histométrico a trastornos del tamaño y densidad neuronal [16]. Por ejemplo, en la región rostral del área 17 (corteza visual primaria), que representa a los campos visuales periféricos que tienen una relación estrecha con las regiones occipitales y parietales dorsales –la vía ‘donde’–, encontramos un aumento de densidad celular y un exceso de neuronas pequeñas, que se ha interpretado como una inmadurez del desarrollo, y que podría estar detrás de los trastornos visuoespaciales que se ven en el SW. Hemos encontrado resultados casi opuestos en la corteza auditiva, quizá un sustrato histológico de la sensibilidad y rendimiento superior en esta modalidad [Galaburda, en preparación].



**Figura 1.** Cara interior del hemisferio derecho en un caso de síndrome de Williams. Nótese la forma que asume la girificación, que da la impresión de polimicrogirios, aunque microscópicamente la apariencia de las capas corticales no es de microgirios, sino normal.



**Figura 2.** Diferencia notable en la morfología de la fisura central entre síndrome de Williams (SW) y un cerebro control. En SW, las fisuras no llegan hasta la fisura interhemisférica (flechas). Véase también [15].

## ANATOMÍA Y GENES

De gran importancia en este tipo de investigación es el establecimiento de un lazo entre los genes dañados y el desarrollo y función del cerebro. En una gran cantidad de genes, su expresión en el cerebro adulto, o durante el desarrollo, no se conoce, y eso incluye la mayoría de los genes presentes en la delección del SW. Los efectos de estos genes pueden ser transitorios, durante el desarrollo del cerebro, pero dejan huellas que son difíciles de vincular a los genes. En algunos casos los genes mismos se expresan en el cerebro; en otros, los genes no son cerebrales, pero pueden modular la expresión de genes cerebrales conocidos o desconocidos. La pérdida de un alelo podría significar que la proteína no se produce en absoluto, o sólo una fracción de ella. Pero también puede ser el caso que la falta de una mitad del gen no cause ninguna diferencia en la expresión genética. Sería obviamente muy importante encontrar que durante algún momento del desarrollo los genes que se expresan en la corteza lo hacen en partes vinculadas a los cambios anatómicos ya demostrados y que tienen relación con los trastornos cognitivos, y no ubicuamente en toda la corteza. La validez de todas estas posibilidades se desconoce hoy en el SW, pero este tipo de conocimiento es el blanco de mucha investigación actual. A todo esto, hay que agregar la posibilidad de que algunos de los cambios en el cerebro del SW no son efectos directos de los genes, sino reacciones epigenéticas, o que en ciertas partes del cerebro los efectos son directamente genéticos, mientras que en otros pueden ser una consecuencia de los cambios anteriores en una expresión de plasticidad cerebral. Por ejemplo, la cinasa, llamada LIM-1, se expresa en el cerebro humano adulto ubicuamente (observaciones en nuestros laboratorios) y en el de la rata embrionaria [3,29], pero no existen informes que comprueben que ciertas regiones durante alguna etapa del desarrollo contengan más LIM-1 que otras. Se sabe, sin embargo, que la expresión de este gen disminuye después del nacimiento de la rata, lo que enfatiza la necesidad de encontrar un modelo animal para estudiar el curso ontogenético de los genes de la delección. El gen Syntaxin 1 produce una proteína que es sensible a la estimulación transináptica [13], que se expresa en el hipocampo [41]. El gen Frizzled 9, que en el ratón se encuentra en una región sintética del cromosoma 5, codifica a una proteína de membrana. Trabajos en hibridización in situ indican que el Frizzled 9 se expresa en el telencéfalo humano, pero no hay más detalles disponibles [51]. Sin embargo, se puede extrapolar su rol en la formación del tronco cerebral desde trabajos en invertebrados, y uno podría suponer que

representa un papel en la malformación cerebelosa del SW. Hemos visto un caso de delección parcial que no incluye al Frizzled 9 y que no demuestra los cambios típicos del SW en el cerebelo. El gen CYLN2 codifica a una proteína conectora (el CLIP 115), que parece participar en interacciones entre organelas celulares y microtúbulos [19]. Este gen es equivalente a uno que se ha 'mapeado' a una región sintética del cromosoma 5 del ratón. En un knock-out de este gen se ha observado que el animal exhibe algunas características que recuerdan al SW: un adelgazamiento del cuerpo calloso y un sistema ventricular ampliado, que sugiere una disminución de la sustancia blanca (véase arriba). El gen GTF2I codifica a la proteína BAP-135, el blanco de la tirosina cinasa de Bruton tiene homología en el ratón, y parece tener un patrón de expresión ubicuo en el cerebro [50]. Nuestro interés especial en esta molécula se debe a que existe en nuestro grupo de pacientes con SW un individuo que tiene una delección parcial que no incluye al GTF2I o al GTF2Ird, y que muestra todas las características fenotípicas del SW, excepto trastornos visuoespaciales. El GTF2I codifica a una proteína que se expresa diferencialmente en la corteza visual anterior (periférica) y posterior (foveal), y tres cerebros SW muestran un patrón anormal de tinción en la corteza visual [17]. Este hallazgo podría significar que el GTF2I, solo o junto al GTF2Ird, forma parte del sustrato genético de las habilidades visuoespaciales.

## CONCLUSIONES E HIPÓTESIS

El individuo con SW demuestra ciertas características fenotípicas somáticas y neurocognitivas relativamente compatibles, pero que varían un poco en relación con la variabilidad que existe en los parciales. El fenotipo cerebral sugiere una distribución dispareja de efectos que parece dañar especialmente las regiones posteriores y dorsales del telencéfalo, incluso la región central dorsal. Se podrían interpretar los otros cambios anatómicos en el lóbulo temporal y en la región frontal como reacciones de plasticidad a los cambios dorsocaudales. Estudios histológicos parecen apoyar la idea de que las disminuciones dorsocaudales se deben a aumentos en la densidad celular, que podrían significar una reducción en la superficie sináptica y en las conexiones intercorticales. Junto a estos cambios anatómicos se notan diferencias conductuales y cognitivas que corresponden a la anatomía del SW. Es decir, actividades perceptuales y cognitivas vinculadas a las regiones dorsales y posteriores disminuyen en función, mientras que las funciones ventrales y anteriores parecen funcionar mejor, por lo menos relativamente. Todo esto sugiere un efecto que funciona diferencialmente

en gradientes dorsoventrales y rostrocaudales. ¿Qué podría explicar un efecto dorsoventral y rostrocaudal en un trastorno genético como el SW? Una posibilidad es que los genes suprimidos se expresan en gradientes dorsoventrales y rostrocaudales durante el desarrollo del cerebro, o por lo menos son capaces de modular la expresión de otros genes ontogenéticos, que efectivamente se expresan en esos gradientes. De hecho, existe un número de genes que participan en la diferenciación dorsoventral y anteroposterior del cerebro, y así ayudan a establecer identidades específicas de las regiones cerebrales vinculadas a diferentes arquitecturas y funciones. Estos genes no se han estudiado extensivamente en la corteza mamífera, y especialmente no se ha hecho en los primates, pero como parecen estar conservados en varias especies de invertebrados y vertebrados, se supone que también podrían tener las mismas funciones en el cerebro humano. Ejemplos de estos genes incluyen el *Emx1*, *Emx2*, *Pax6*, *Otx1* y *Otx2*, [8,22,43,45,54]. Ciertos genes *Frizzled*, por ejemplo, participan en la segmentación del tronco, y es posible que algunos de los genes suprimidos interactúen con algunos de los genes involucrados con la segmentación anatomofuncional de la corteza cerebral. De hecho, existen dos patologías conocidas en las cuales la expresión fenotípica varía en dirección anteroposterior, y en las cuales el mecanismo molecular no se conoce. Se trata de dos tipos de lisen cefalia. Una de ellas, causada por una mutación en el gen *Doublecortin*, se manifiesta más intensamente en las partes anteriores del telencéfalo, mientras que la otra, causada por una mutación en el gen *LISS1*, es más aguda en las partes posteriores. A pesar de que un mecanismo parecido podría ejercer sus efectos durante el desarrollo del cerebro del SW, no existen suficientes conocimientos para comprobar esta hipótesis. Sin embargo, el estudio del SW, con sus convergencias y compatibilidades producidas por hallazgos anatómicos, conductuales, y genéticos, ofrece oportunidades únicas para comprender mejor las relaciones que existen entre los diferentes niveles de la representación biológica.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Síndrome de Williams. *Genética Inicio de Referencia (GHR)*. diciembre de 2014.
2. *Síndrome de Williams | Sobre la enfermedad | GARD*. (2018). Nih.gov.
3. Síndrome, E. (n.d.). *Enciclopedia Orphanet de la Discapacidad Síndrome de Williams*.
4. *¿Qué es el Síndrome de Williams?* (2024, May 29). Asociación Síndrome Williams de España.
5. Miguel, C. L., Ortiz, A., Irigoyen, F., Choque, F., Ramirez, J., Olmos, J., Díaz, S., & Melgar, N. (2024). Síndrome de Williams Beuren; reporte de un caso. *Revista de La Sociedad Boliviana de Pediatría*, 47(3), 166–168.
6. Vargas, Carolina; Saldarriaga, Wilmar; Pachajoa, Harry Mauricio; Isaza, Carolina Síndrome de Williams-Beuren: Informe de dos casos con diagnóstico molecular Colombia Médica, vol. 42, núm. 4, 2011, pp. 523-528 Universidad del Valle Cali, Colombia.
7. A.M. Galaburda, D. Holinger, D. Mills, A. Reiss, J.R. Korenberg, U. Bellugi (2003). *El síndrome de Williams. Un resumen de hallazgos cognitivos, electrofisiológicos, anatomofuncionales, microanatómicos y genéticos*. MA, EE.UU. Correspondencia: Dr. Albert M. Galaburda, MD. BIDMC. 330 Brookline Avenue. Boston, MA 02215. USA, REVISTA DE NEUROLOGÍA.