CAPÍTULO 50

SÍNDROME DE WILLIAMS

Doi: 10.59290/978-65-6029-186-7.50

MORETTI, Nayara Rozalem[1]; FERREIRA, Ingridy Maria Oliveira[2];
GONÇALVES, Aline Belle Moraes[2].

Orientador: Dr. Matheus de Souza Rosa
Filiações: 1 - UNOESTE - Universidade do Oeste Paulista
2 - Centro Universitário de Brasília (UniCEUB)
Liga: Liga de Pediatria da Faculdade de Medicina de Presidente Prudente

Palavras-Chave: Síndrome de Williams; Síndrome de Fácies de Elfo; Síndrome do Gene Contíguo de Williams.

INTRODUÇÃO

DEFINIÇÃO E HISTÓRICO

A Síndrome de Williams-Beuren (SWB) é uma desordem de origem genética rara, frequentemente não diagnosticada, decorrente de microdeleções no cromossomo 7q11.23, que levam a um fenótipo físico e comportamental variável, a depender dos genes envolvidos (WILSON *et al*., 2023), dentre eles se enquadram o dismorfismo facial, anormalidades cardiovasculares, deficiência intelectual, limitações de desenvolvimento, hipotireoidismo, hipercalcemia infantil, entre outros (ZHOU *et al*., 2022).

Duas descrições iniciais não correlacionadas foram descritas. Em 1961, Dr. John Cyprian Phipps Williams, na Nova Zelândia, identificou estenose aórtica supravalvar, traços faciais distintos, retardo de crescimento e atraso no desenvolvimento intelectual. Na Alemanha, Dr. A J Beuren descreveu achados similares, incluindo estenoses vasculares adicionais, anomalias dentárias e uma personalidade amigável. Esses casos foram posteriormente reconhecidos como variações de uma mesma condição, nomeada a partir da combinação dos nomes dos autores das descrições originais (WILSON *et al*., 2023; TOPÁZIO, 2013).

INCIDÊNCIA

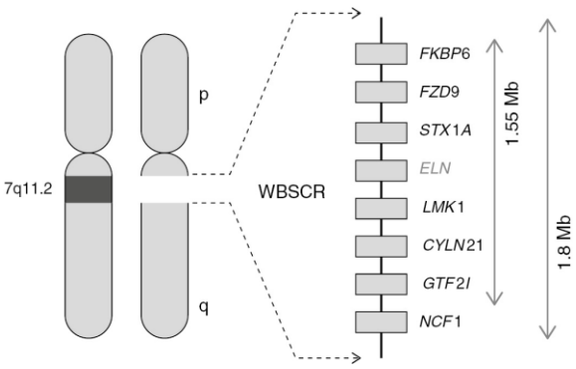
Como uma condição genética, atinge em proporções iguais ambos os sexos e todas as etnias (WILSON *et al*., 2023). Entretanto, a ampla variação fenotípica causa dificuldades no diagnóstico e, consequentemente, os dados epidemiológicos nas populações se tornam limitados, com incidência mundial estimada do transtorno citada entre 1 em 7.500 a 1 em 20.000 crianças nascidas (TOPÁZIO, 2013).

ETIOLOGIA

A SWB é caracterizada pela microdeleção em heterozigose de aproximadamente 26-28 genes contíguos na região 7q11-23, considerada a região crítica para a SWB, abrangendo cerca de 1.55 - 1.8 milhões de pares de bases (**Figura 50.1**) (TOPÁZIO, 2013).

A maioria dos casos ocorrem esporadicamente por mutações de novo durante a gametogênese dos progenitores, sendo materno e paterno em igual proporção (SMOOT *et al*., 2005). Entretanto, há poucos casos relatados de gêmeos monozigóticos concordantes para SWB e transmissão vertical da síndrome, pais para filhos, denotando padrão de herança autossômica dominante (TOPÁZIO, 2013).

Figura 50.1 Diagrama esquemático de deleção da SWB e alguns genes da região



Fonte: The Cambridge Encyclopedia of Child Development.

A depender dos genes envolvidos na deleção, há um grande espectro fenotípico dos pacientes da SWB variando desde estenose aórtica supravalvar (EASV) a uma expressão completa das características de SWB. As causas de tal variabilidade ainda não são completamente esclarecidas (TOPÁZIO, 2013).

Há além da apresentação clássica da condição, com deleções típicas gerando os fenótipos típicos, a apresentação atípica representada por deleções atípicas (ZHOU *et al*., 2022).

Genes da região crítica da Síndrome de Williams-Beuren

A região crítica da SWB (WBSCR) compreende a região do cromossomo 7q11.23, onde ocorrem as microdeleções causadoras da síndrome. Esta região contempla conhecidamente alguns genes de suma importância para o fenótipo da patologia, dentre eles: ELN, CLDN3, CLDN4, BAZI1b, NCF1, GTF2I, GTF2IRD1, GTF2IRD2 e CLIP2 (ADAM *et al*., 2024).

É importante salientar que pouco se sabe sobre a correlação genótipo- fenótipo, sendo o único bem caracterizado quanto sua relação o gene da Elastina (ELN), presente em 96-98% dos casos de SWB (WILSON *et al*., 2023), identificado como principal causador de distúrbios cardiovasculares, especialmente estenose arterial, em pacientes com SWBc. O quadro fenotípico da síndrome também pode estar associado a genes que produzem efeitos aditivos, que induzem o silenciamento de genes localizados em outros cromossomos adjacentes (MEDEIROS *et al*., 2021).

ACHADOS CLÍNICOS

- Fácies Distintas: Apresentação de dismorfologias faciais é presente, conhecida popularmente como “rosto de fada”. A raiz nasal é baixa, narinas antevertidas, olhos íris com padrão estrelado, prega epicânctica, sorriso largo, filtro nasolabial longo, lábio inferior proeminente e superior fino, dentes pequenos e espaçados e micrognatia. Em casos mais raros pode ser observado estrabismo, hipermetropia, hipotelorismo ocular e ambliopia (TOPÁZIO, 2013; MEDEIROS *et al*., 2021).

Figura 50.2 Fisionomia de um portador de Síndrome de Williams



Fonte: Diário Chaco, 2018. Disponível em repositório digital da Wikimedia Commons.

- Anormalidades do crescimento e do tecido conjuntivo: o padrão de crescimento pré-natal e o pós-natal apresenta retardo de cerca de 75% em comparação a normalidade, conferindo a essas crianças uma baixa estatura, atenuada, contudo, pelas limitações articulares progressivas decorrente à falta de elastina, como contraturas em tornozelos, joelhos e quadris, bem como cifose e lordose (ADAM *et al*., 2024; MEDEIROS *et al*., 2021).
- Durante a infância, o baixo peso é observado devido a disfunções gastrointestinais, como vômitos, constipação e cólicas abdominais, resul-

tando em problemas de digestão e absorção (ADAM *et al*., 2024; MEDEIROS *et al*., 2021).

- Personalidade única: Intensa sociabilidade desde a infância, sempre mantendo contato visual direto e sorriso prolongado, é um traço marcante da síndrome, muitas vezes conhecida ‘’síndrome da felicidade’’. Entretanto, mais de dois terços dos pacientes acima de três anos apresentam um temperamento difícil, com hiperatividade, ansiedade, transtorno obsessivo-compulsivo (TOC), transtorno de déficit de atenção (TDAH), transtorno de ansiedade generalizada (TAG), períodos de mau humor e baixa tolerância (ADAM *et al*., 2024; MEDEIROS *et al*., 2021).
- Deficiência intelectual: variação de leve a moderada, sendo uma característica marcante por afetar quase a totalidade dos indivíduos (ADAM *et al*., 2024; MEDEIROS *et al*., 2021).
- Sistema cardiovascular: apresentação de alterações como Estenose aórtica supravalvar, Estenose pulmonar periférica e Hipertensão (ADAM *et al*., 2024; MEDEIROS *et al*., 2021).
- Anormalidades endócrinas: Puberdade precoce, Hipercalemia, Hipercaliuria, Hipotireodismo e diabetes mellitus são características marcantes da síndrome (ADAM *et al*., 2024; MEDEIROS *et al*., 2021).

DIAGNÓSTICO

A primeira suspeita clínica de SWB é baseada em características típicas encontradas na maioria dos pacientes. Contudo, a identificação da microdeleção para diagnóstico definitivo é dada pelo teste molecular (ADAM *et al*., 2024).

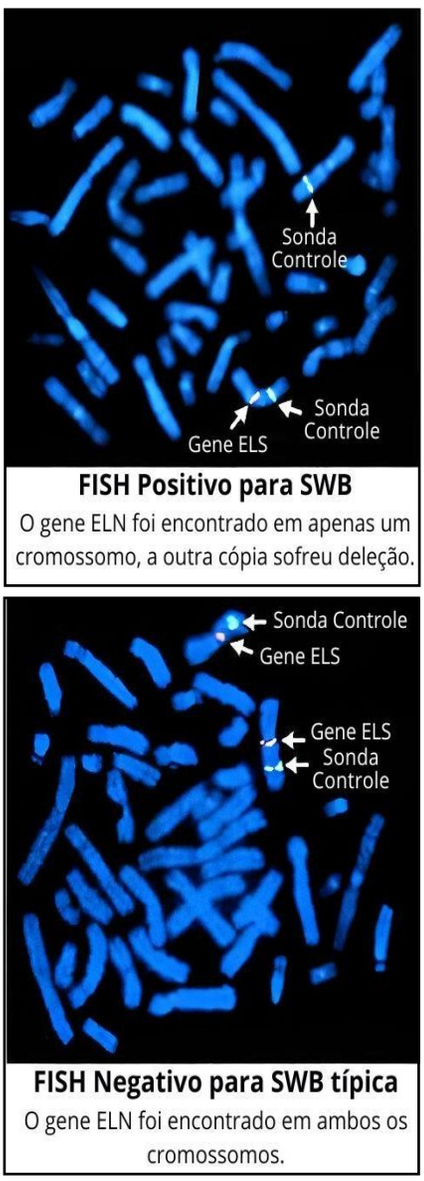
TESTES GENÉTICOS

Os exames indicados neste caso são: análise de deleção direcionada por hibridização fluorescente in situ (FISH) e a análise cromossômica por Microarray (CMA) (XIA *et al*., 2019).

FISH: Utiliza-se uma sonda marcadora específica para análise da região 7q11.23 e o gene ELN (TOPÁZIO, 2013; XIA *et al*., 2019).

Resultado: O diagnóstico é confirmado caso sonda identifique apenas um dos alelos, evidenciando a inexistência do outro. Se um paciente tiver 2 cópias do ELN, uma em cada um dos cromossomos nº 7, provavelmente não terá SWB, exceto quando em fenótipo atípico (2% - 4%), portanto, não é descartado (TOPÁZIO, 2013; XIA *et al*., 2019).

Figura 48.3 FISH em portador e não portador de SWB



Fonte: Adaptado a partir de Williams Syndrome Association 2024 CMA: Forma mais recente e preferida para o diagnóstico da condição, analisa por marcadores a região crítica WBSCR. Capaz de determinar o tamanho da região envolvida na deleção, o que pode interferir na gravidade do fenótipo (XIA *et al*., 2019).

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

É de suma importância a exclusão de outros distúrbios do neurodesenvolvimento que possam se assemelhar à SWB, inclui-se (WILSON *et al*., 2023):

Tabela 48.2 Principais condições importantes no diagnóstico diferencial

Transtorno	Características Clínicas	Comente
22q11.2	Doença coronariana, anormalidades palatais, deficiência imunológica, dificuldades de aprendizagem.	CHD em WS é tipicamente SVAS.
Síndrome de Smith-Magenis (SMS)	Atraso no desenvolvimento, deficiência intelectual, distúrbios do sono, obesidade abdominal.	Sobreposição fenotípica com WS, mas gestalt facial diferente.
Síndrome de Noonan (SN)	Fácies característica, baixa estatura, doença coronariana, cardiomiopatia hipertrófica.	Características faciais semelhantes com WS na infância, mas diferem em crianças mais velhas.
Síndrome de Kabuki (SK)	Características faciais típicas, anomalias esqueléticas, atraso no desenvolvimento.	KS está associado a longas fissuras palpebrais e coarctação da aorta.
Síndrome Alcoólica Fetal (SAF)	Retardo no crescimento, deficiência intelectual, anomalias faciais, defeitos cardíacos.	Amplamente associada à exposição ao álcool durante a gestação.
Estenose aórtica supravalvar Autossômica Dominante	Estenose aórtica supravalvar, atraso no desenvolvimento, características faciais distintas.	Condição genética rara com estenose aórtica supravalvar e outras anomalias congênitas.

Fonte: Adaptação pela autora a partir de (ADAM *et al*., 2024).

Manejo e Prevenção de Complicações

Os pacientes precisam passar por avaliação dos diversos sistemas, dessa forma, podendo evitar o surgimento ou piora de complicações de saúde (ADAM *et al*., 2024).

Exame físico e neurológico completo, Avaliação de desenvolvimento, Avaliação neuropsiquiátrica, Avaliação por cardiologista, Avaliação oftalmológica, Avaliação audiológica, Avaliação dentária, Avaliação da equipe de gastroenterologia/nutrição/alimentação, dosagem de cálcio sérico, BUN, creatinina e hormônios tireoidianos (WILSON *et al*., 2023; ADAM *et al*., 2024).

Tratamento de Manifestações e Vigilância para SWB

O tratamento varia de acordo com a manifestação encontrada, normalmente por encaminhamento à área de especialidade médica responsável. (ADAM *et al.,* 2024).

Tabela 48.2 Principais condições importantes no diagnóstico diferencial

Intervalo/Idade	Teste/Medição
Em bebês e crianças pequenas	Medição de cálcio sérico a cada 4-6 meses até os 2 anos de idade Teste de função tireoidiana anualmente até os 3 anos de idade
Anualmente em todas as idades	● Avaliação médica ● Triagem visual para monitorar erros de refração e estrabismo (e catarata em adultos) ● Avaliação auditiva ● Avaliação da pressão arterial em ambos os braços ● Medição da proporção de cálcio para creatinina em urina e urinálise aleatórias ● Avaliação cardiológica pelo menos anualmente até os 5 anos de idade, a cada 2-3 anos a partir de então por toda a vida
A cada 2 anos em todas as idades	Concentração sérica de cálcio Função tireoidiana e nível de TSH
A cada 10 anos em todas as idades	Ultrassonografia renal e da bexiga
Em adultos	Teste oral de tolerância à glicose a partir dos 20 anos de idade para avaliar diabetes mellitus 2 Avaliação para prolapso da válvula mitral, insuficiência aórtica, hipertensão, intervalo QT longo, estenoses arteriais

Fonte: Adaptação pela autora a partir de (ADAM *et al*., 2024).

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAM, M.P. *et al*. (Eds.). GeneReviews®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 2024. Disponível em: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116/.

MEDEIROS, A.B.D. & PRAXEDES, L.A. Correlações entre o fenótipo na síndrome de Williams e os genes deletados. Brazilian Journal of Health Review, 2021. Doi:10.34119/bjhrv4n1-173.

SMOOT, L. *et al*. Medical overview and genetics of Williams-Beuren syndrome. Progress in Pediatric Cardiology, vol. 20, p. 195–205, 2005.

THE CAMBRIDGE ENCYCLOPEDIA OF CHILD DEVELOPMENT , PP. VII – X. Doi: 10.1017/9781316216491.

TOPÁZIO, B.A. Aspectos clínicos e genéticos da Síndrome de Williams-Beuren: Revisão de Literatura. Instituto de Biologia, Universidade Federal da Bahia, 5 de abril de 2013.

WILSON, M. & CARTER, I.B. Williams Syndrome. StatPearls. StatPearls Publishing, 26 de junho de 2023.

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, p. e00517, 2019. Disponível em: https://doi.org/10.1002/mgg3.517.

ZHOU, J. *et al*. Atypical deletion of Williams-Beuren syndrome reveals the mechanism of neurodevelopmental disorders. BMC medical genomics, v. 15, n. 1, p. 79, 2022. Disponível em: https://doi.org/10.1186/s12920-022-01227-7