

# Genética e linguagem na síndrome de Williams-Beuren: uma condição neuro-cognitiva peculiar\*\*\*\*

## Genetics and Language in Williams-Beuren Syndrome: a distinct neurobehavioral disorder

Natalia Freitas Rossi \*  
Danilo Moretti-Ferreira\*\*  
Célia Maria Giacheti\*\*\*

\* Fonoaudióloga. Doutoranda em Ciências Biológicas - Genética, pelo Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista - Campus de Botucatu. Endereço para correspondência: Rua Jundiá, 1215 - Matão - SP - CEP 15990-510 (nataliafreitasrossi@yahoo.com.br).

\*\*Biomédico. Doutor em Genética. Chefe do Serviço de Aconselhamento Genético e Docente do Instituto de Biociências do Departamento de Genética da Universidade Estadual Paulista - Campus de Botucatu.

\*\*\*Fonoaudióloga. Doutora em Distúrbios da Comunicação. Docente do Departamento de Fonoaudiologia da Faculdade de Ciências e Letras da Universidade Estadual Paulista - Campus de Marília.

\*\*\*\*Parte da Dissertação de Mestrado do Primeiro Autor, Apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Biológicas - Área de Concentração: Genética do Instituto de Biociências da Universidade Estadual Paulista - Campus de Botucatu. Trabalho Realizado no Ambulatório de Fono-Genética do Serviço de Aconselhamento Genético do Instituto de Biociência da Universidade Estadual Paulista - Campus Botucatu, com Auxílio Financeiro do CNPq (Processo nº 481111/04-2).

Revisão de Literatura

Artigo Submetido a Avaliação por Pares

Conflito de Interesse: não

Recebido em 16.11.2005.  
Revisado em 28.12.2005; 21.06.2006;  
27.09.2006.  
Aceito para Publicação 26.10.2006.

Referenciar este material como:



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

### Abstract

Background: genetic, cognitive and language aspects of the Williams-Beuren Syndrome (WBS). Aim: to present a review of the literature about WBS, highlighting its genetic, cognitive and language characteristics. Conclusion: the literature indicates that although the etiology of WBS is known, early diagnosis is difficult due to the great variability of its clinical characteristics. This great phenotypic variability has been associated to a deletion of several genes in region 7q11.23 which includes the elastin gene. The deletion of this gene is identified by the Fluorescent in situ Hybridization test (FISH). The incidence of this syndrome is 1 in every 20,000 birth and is the result of a "de novo" genetic alteration. The syndrome is characterized by an elfin type face, cardiac alterations, cognitive deficits and behavioral aspects that include language. A peculiar cognitive profile has often been described as consisting of outstanding social and verbal skills associated to visuo-spatial impairments. Cognitive deficits are variable and may not be present. Studies that describe language abilities indicate that syntax might be intact or partially intact; speech can be precise and intelligible indicating that the phonological system is preserved. The receptive vocabulary is mentioned in a few studies as being adequate and in others as being impaired according to mental age. Researches have produced incongruent findings regarding the cognitive and linguistic abilities. The correlation between the language and cognitive abilities and the divergent findings presented in the literature will be discussed in this article.

**Key Words:** Williams-Beuren Syndrome; Genetics; Cognition; Language.

### Resumo

Tema: aspectos genéticos, cognitivos e de linguagem na Síndrome de Williams-Beuren (SWB). Objetivo: revisar a literatura sobre a SWB, destacando aspectos genéticos, cognitivos e de linguagem. Conclusões: a literatura mostrou que a etiologia da SWB é conhecida, embora o diagnóstico precoce pode ser difícil pela variabilidade de manifestações clínicas dessa condição. O fenótipo variável tem sido atribuído a deleção de vários genes na região 7q11.23, que inclui o gene da elastina. A deleção desse gene é identificada pelo estudo citogenético molecular denominado Hibridização in situ por Fluorescência (FISH). A frequência populacional desta síndrome é de 1 em 20.000 nascimentos e é resultante de uma alteração genética "de novo". O quadro da SWB é caracterizado principalmente por fácies típica conhecida como face de duende, alterações cardíacas, prejuízos cognitivos e aspectos comportamentais que incluem a linguagem. A característica falante e sociável associada às dificuldades viso-construtivas conferem a esta síndrome um quadro neuro-cognitivo peculiar. A deficiência mental é variável e pode ou não estar presente. Estudos que descreveram as habilidades de linguagem nesta síndrome destacaram que a habilidade sintática pode estar íntegra ou parcialmente íntegra, a produção verbal pode ser precisa e inteligível, mostrando a integridade do sistema fonológico. O vocabulário receptivo-auditivo é citado em alguns estudos como adequado e em outros como prejudicado para a idade mental. Pesquisas na área têm produzido, resultados incongruentes com respeito ao perfil de habilidades cognitivas e linguísticas nos portadores dessa condição. A correlação entre as habilidades de linguagem e a cognição e a divergência de achados na literatura serão abordadas neste artigo.

**Palavras-Chave:** Síndrome de Williams-Beuren; Genética; Cognição; Linguagem.

## Introdução

A Síndrome de Williams-Beuren (SWB) (Williams, s.d.) foi descrita por Williams et al. (1961) e Beuren (apud Williams, s.d.) que observaram a presença de características faciais típicas associadas à estenose supravalvular da aorta, hipercalcemia infantil e deficiência mental em pacientes não aparentados. O diagnóstico clínico desta síndrome baseia-se nas características faciais típicas, alterações cardíacas e um conjunto de características cognitivas e de linguagem que resultam em comportamentos comunicativos e sociais bastante peculiares a esta síndrome genética.

O aspecto facial da SWB é caracterizado principalmente por bochechas proeminentes, narinas antevertidas, filtro nasal longo, proeminência periorbitária, macrostomia e lábios volumosos. As alterações cardíacas mais comuns são a estenose aórtica supravalvular e a estenose da artéria pulmonar. O fenótipo inclui a presença de deficiência mental com prejuízo nas habilidades viso-espaciais e dificuldades de linguagem / aprendizagem associadas à personalidade extrovertida e falante (Montgolfier-Aubron et al., 2000). O perfil cognitivo da SWB, Syndrome Cognitive Profile (WSCP), é conhecido pelo prejuízo viso-constructivo que contrasta com o desempenho favorável para as habilidades verbais, as quais têm sido correlacionadas às facilidades para a memória auditiva. Este contraste sustenta a hipótese de dissociação das habilidades de linguagem e cognição, conferindo a esta síndrome um quadro neuro-cognitivo peculiar (Pagon et al., 1987; Mervis e Klein-Tasman, 2000).

O objetivo do presente artigo é revisar a literatura da SWB, destacando aspectos genéticos, cognitivos e de linguagem.

## Etiologia e diagnóstico

Esta afecção genética frequentemente é de origem "de novo" com frequência de 1:20.000 nascimentos (Borg et al., 1995). A terminologia "de novo" é utilizada para designar que esta síndrome é esporádica e confere baixo risco de recorrência familiar.

A etiologia da SWB é uma microdeleção hemizigótica, isto é, a perda de uma das cópias dos genes, localizados na região 7q11.23 (Figura 1A). Aproximadamente 20 genes podem estar deletados nesta região cromossômica, dentre os quais se inclui o gene da elastina (ELN). O gene ELN está deletado em aproximadamente 96% dos casos de SWB (Ewart et al., 1993), o que justifica a sua investigação para

confirmação diagnóstica da SWB. A deleção do gene ELN pode ser identificada pelo estudo da região 7q11.23 pela técnica citogenética molecular Hibridização *in situ* por Fluorescência (FISH), ilustrada pela Figura 1B. O resultado FISH negativo para a deleção do gene ELN não exclui o diagnóstico da SWB, que deve considerar a presença de sinais clínicos típicos da síndrome e a investigação por outras técnicas moleculares mais específicas para identificação de outros genes envolvidos.

No Brasil, o uso do FISH tem sido divulgado como recurso diagnóstico associado ao estudo das características clínicas da SWB, com a finalidade de estabelecer parâmetros para a solicitação deste exame pelo geneticista (Sugayama 2001; Souza, 2003).

## Características clínicas

FIGURA 1A. Ideograma do cromossomo 7, destacando a região 7q11.23 deletada na SWB.

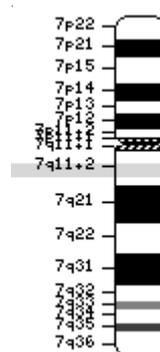
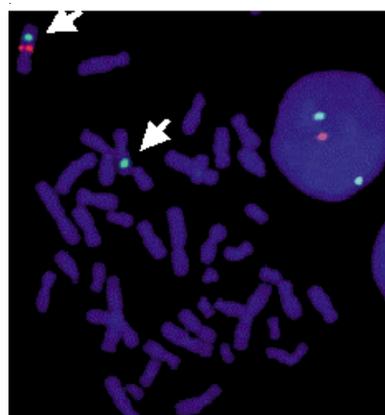


FIGURA 1B. Exame FISH utilizado para o diagnóstico citogenético-molecular da SWB. Observar nas setas de indicação a ausência do sinal vermelho em um dos cromossomos 7, confirmando a deleção do gene ELN.



O fenótipo da SWB é caracterizado por alterações cardíacas, sinais faciais e características de personalidade, cognição e linguagem. A sintomatologia cardíaca é o sinal clínico que freqüentemente permite o diagnóstico precoce da SWB, pois pode ser identificada nos primeiros anos de vida. Aproximadamente 75 a 80% dos casos com a SWB apresentam alterações cardíacas, sendo as mais freqüentes a estenose aórtica, em aproximadamente 65% dos casos e a estenose da artéria pulmonar em 38% dos casos (Sugayama et al., 2001).

As características faciais geraram denominação algumas vezes polêmicas para esta afecção genética, denominada fâcies de duende (*Elfin Facies Syndrome*) (Joseph e Parrot, 1958). A fâcies de duende foi atribuída pela presença de dismorfismos faciais, caracterizados por nariz arrebitado, ponte nasal achatada, região orbital profunda, macrostomia, lábio inferior volumoso, bochechas proeminentes e filtro nasal longo (Figura 2). Atualmente, esta denominação deixou de ser utilizada por conferir aspecto pejorativo.

FIGURA 2. Aspecto facial de quatro sujeitos com a SWB, positivos para a deleção do gene ELN detectado pelo exame FISH no Serviço de Aconselhamento Genético do Instituto de Biociências da Unesp - Botucatu-SP.



Outras características clínicas podem estar presentes como: hérnia inguinal e umbilical; íris estrelada; característica vocal rouca; otite média recorrente; alterações dentárias; atraso no crescimento intra-uterino; baixa estatura e baixo peso ao nascimento. O baixo peso costuma ser persistente nos primeiros meses de vida, devido à dificuldades na alimentação e problemas gastrintestinais (Pankau et al., 1994; Souza, 2003).

A literatura compilada mostrou trabalhos que citaram características clínicas da SWB, em pacientes positivos e negativos para a microdeleção do gene ELN (Quadro 1). O valor total de casos apresentados no Quadro 1 foi variável, considerando que nem todos os estudos compilados investigaram todas as características descritas.

## Cognição e linguagem na SWB

O fenótipo comportamental da SWB foi denominado por Udwin et al., (1987) como *Cocktail Party Speech* (CPS). As características que compõem o fenótipo CPS foram investigadas por Udwin e Yule (1990) a partir da caracterização de manifestações relacionadas à personalidade e ao comportamento verbal destes sujeitos, incluindo personalidade sociável, fala fluente e inteligível, uso freqüente de frases estereotipadas e clichês, hábito de inserir experiências pessoais e irrelevantes ao contexto e fala perseverativa.

## Habilidades viso-construtivas e habilidades verbais: estudos cognitivos

Estudos com testes psicométricos para avaliação do quociente intelectual (QI) mostraram que os sujeitos com SWB apresentavam QI entre 50 e 70, o que caracteriza deficiência mental leve a moderada (Udwin et al., 1987; Bellugi et al., 1999). Estes testes têm mostrado comprometimento significativo nas tarefas viso-construtivas, se comparadas às verbais, o que caracteriza dissociação dessas tarefas (Udwin e Yule 1991; Jarrold et al., 1999). Porém, alguns estudos demonstraram comprometimento equiparado para as tarefas verbais e executivas (Carrasco et al., 2005; Porter e Coltheart, 2005). O estudo das habilidades viso-construtivas na SWB tem mostrado a presença de prejuízo na relação parte/todo, sugerindo comprometimento para a integração de estímulos visuais (Jordan et al., 2002). Segundo Farran et al. (2003), esta dificuldade integrativa ocorre quando tarefas de julgamento espacial são solicitadas. A investigação das habilidades de memória visual e espacial de forma isolada e associada mostrou que a falha na integração é decorrente do comprometimento espacial, de modo que o visual, quando dissociado de relações espaciais, mostrou não estar comprometido (Vicari et al., 2003; Farran, 2005). Outros achados, freqüentemente, têm sido descritos no que diz respeito às habilidades visuais que incluem a facilidade para reconhecimento facial e de julgamento para expressões emocionais (Bellugi et al., 2000). A facilidade em realizar tarefas musicais favorece situações de aprendizagem, uma vez que possibilita aumentar o tempo de atenção, freqüentemente reduzido nestes sujeitos (Levitin et al., 2004).

QUADRO 1. Frequência de sinais clínicos na literatura revisada . (Borg et al. 1995; Kotzot et al. 1995; Lowery et al. 1995; Nickerson et al. 1995; Joyce et al. 1996; Perez-Jurado et al. 1996; Elçoglu et al. 1998; Beust et al. 2000; Mila et al. 2000; Sugayama 2001; Souza 2003).

Manifestações Clínicas Gerais	Com Microdeleção	Sem Microdeleção
	Np / Ni (%)	Np / Ni (%)
<b>Intercorrências do Nascimento e da Infância</b>		
atraso no desenvolvimento neuropsicomotor	202/218 (92,6)	45/58 (77,5)
baixo peso ao nascimento	42/61 (68,8)	8/44 (18,1)
dificuldades no ganho de peso	40/70 (57,1)	16/37 (43,2)
baixa estatura	37/94 (39,3)	6/22 (27,2)
constipação intestinal	39/60 (65,0)	10/37 (20,0)
otites de repetição	4/14 (28,5)	0/3 (0,0)
hipercalcemia	44/197 (22,3)	9/41 (21,9)
hérnia umbilical/ingüinal	65/179 (36,3)	5/14 (35,7)
<b>Características Faciais</b>		
proeminência supraorbitária	241/260 (92,6)	22/56 (39,2)
bochechas proeminentes	236/274 (86,1)	27/57 (47,3)
ponte nasal baixa	156/175 (89,1)	21/23 (91,3)
narinas antevertidas	216/235 (91,9)	18/47 (38,2)
filtro nasal longo	228/252 (90,4)	18/50 (36)
macrostomia/boca grande	253/271 (93,3)	25/58 (43,1)
lábios volumosos	218/227 (96,0)	21/43 (48,8)
anomalias dentárias	60/93 (64,5)	18/53 (33,9)
orelhas grandes e em abano	7/15 (46,6)	1/3 (33,3)
<b>Características Cardiovasculares</b>		
alterações cardíacas (estenose aórtica supravalvar e estenose da artéria pulmonar)	306/470 (65,1)	22/167 (13,1)
hipertensão sistêmica	16/128 (12,5)	0/42 (0,0)
<b>Características Oftalmológicas</b>		
estrabismo	39/76 (51,3)	2/17 (11,7)
iris estrelada	25/72 (34,7)	3/16 (18,7)
<b>Características Músculo-Esqueléticas</b>		
clinodactilia do 5º dedo	35/65 (53,8)	22/42 (52,3)
alterações Renais	18/91 (19,7)	1/16 (6,5)
<b>Característica de Personalidade, Cognição, Linguagem, e Audição</b>		
deficiência mental	187/210 (89,0)	51/77 (66,3)
personalidade amigável	78/93 (83,8)	29/78 (37,1)
ansiedade	24/37 (64,8)	5/8 (62,5)
hiperatividade	35/51 (68,3)	7/12 (58,3)
loquacidade	29/52 (55,7)	1/10 (10,0)
hiperacusia	27/55 (49,0)	2/13 (15,3)
característica vocal rouca e áspera	25/32 (78,1)	21/77 (27,2)

Legenda: Np = número de sujeitos com sinal clínico presente; Ni = número de sujeitos investigados para o sinal clínico

### Habilidades da linguagem oral e escrita

A revisão dos estudos das habilidades de linguagem na SWB mostrou achados discordantes e recebeu várias críticas (Quadro 2). A hipótese de dissociação inter-habilidades (execução *versus* verbais) na SWB tem sido questionada. Segundo a conclusão de alguns estudos procedimentos metodológicos diferentes poderiam resultar em desempenho variável, dependendo do nível de organização e complexidade em que as habilidades de linguagem são solicitadas (Gosch et al., 1994, Karmiloff-Smith et al., 1998).

Estudos com o teste de avaliação por imagens - *Peabody* empregado para avaliar o vocabulário receptivo-auditivo na SWB concluíram desempenho adequado para idade mental (Ewart et al., 1993; Mervis et al., 1999) e foram criticados por autores que defendem a idéia de que o vocabulário receptivo não garante o seu uso em nível expressivo (Bellugi et al., 1994). Destaca-se a presença de falhas para seleção do léxico em situação de narrativa oral, o que ocasiona ruptura semântica (Bellugi et al., 2001; Karmiloff-Smith, et al., 2003; Reilly et al., 2004). A narrativa oral frequentemente mostra riqueza prosódica, em meio a efeitos sonoros e frases exclamativas (González et al., 2004).

QUADRO 2. Estudos da literatura compilada que abordaram aspectos relacionados com a cognição e linguagem / aprendizagem.

Habilidades e Dificuldades de Linguagem / Aprendizagem		
Linguagem Oral	Sintaxe / Semântica	habilidades: recepção e emissão oral adequada (Bellugi et al. 1988), morfologia e sintaxe adequada (Jones e Smith, 1975) ou relativamente adequada (Jarrold et al. 1998; Mervis et al. 1999; Freitas et al. 2003). dificuldades: recepção e expressão (Udwin e Yule 1990; Gosch et al. 1994), léxico-semântica e morfosintática (Volterra et. al 1996; Karmiloff-Smith et al. 1997, 1998).
	Fonologia	habilidades: fonético-fonológico adequado com inteligibilidade (Karmiloff-Smith et al. 1997, 1998). integridade do circuito fonoarticulatório (Wang e Bellugi, 1994) sobre o léxico-semântico (Karmiloff-Smith et al. 1998). dificuldades: fonêmicas e rima (Laing et al. 2001).
	Pragmática	habilidades: iniciar atividades de conversação (Carrasco et al. 2005). Fenótipo <i>Cocktail Party Speech</i> – fluência articulatória, comportamento falante (Udwin e Yule, 1990). dificuldades: fenótipo <i>Cocktail Party Speech</i> – frases estereotipadas, clichês, perseverações e introdução de experiências irrelevantes ao contexto (Udwin e Yule, 1990). Dificuldade para uso da linguagem oral para fins sociais e contextos comunicativos (Laws e Bishop, 2004; Carrasco et al. 2005) e TDAH (Gosch e Pankau, 1996).
Linguagem Escrita	Aspectos Cognitivos Relacionados com a Linguagem Escrita	habilidades: leitura e escrita superior ao nível cognitivo (Pagon et al. 1987). Leitura comparável ao QI verbal (Laing et al. 2001) e leitura oral favorecida pela memória auditiva (Mervis et al. 1999). dificuldades: nível cognitivo corresponde ao nível de leitura/escrita (Udwin et al. 1987). QI correlacionado à habilidade de decodificação (Levy et al. 2003). Prejuízo percepto-motor da escrita (Mervis et al. 1999).
	Decodificação Grafo-Fonêmica	habilidades: processamento predominantemente fonológico (Bohning et al. 2002). dificuldades: falha na integração auditiva-visual resultante de prejuízo no processamento visual (Bohning et al. 2002). Dificuldade para decodificação de pseudopalavras e para compreensão da leitura oral (Laing et al. 2001).
Raciocínio Lógico e Matemático		dificuldades: na realização de operações aritméticas decorrentes de prejuízos relacionados à abstração (Udwin e Yule, 1991).

A habilidade pragmática tem sido pouco abordada nos estudos da SWB, embora pareça representar significativa importância na compreensão das dificuldades de linguagem destes indivíduos. Observa-se nível de estruturação sintática superior à coerência da narrativa. A quantidade de fala ou de atos comunicativos utilizados pelos mesmos, não responde pelo uso social da linguagem (Laws e Bishop, 2004). Segundo Carrasco et al. (2005) a personalidade sociável e a característica falante estariam mais relacionadas ao uso da linguagem oral como recurso comunicativo do que com a competência nas habilidades da linguagem. Rossi et al., (2005) encontraram prejuízos na coerência semântica e na organização lógica e temporal de eventos nos indivíduos avaliados com SWB.

Estudos mostraram que sujeitos com SWB freqüentemente apresentam desempenho adequado para os testes de memória seqüencial de dígitos (Mervis et al., 1999), destacando a predominância

do circuito fono-articulatório sobre o semântico (Wang e Bellugi 1994; Karmiloff-Smith et al., 1998), porém com significativa dificuldade para o armazenamento da informação de longo prazo.

As dificuldades percepto-motoras e visuais em sujeitos com a condição aqui apresentada estão associadas com o comprometimento para a escrita, que freqüentemente é mais prejudicada do que a leitura. (Udwin et al., 1987). Estudo longitudinal das dificuldades de aprendizagem comprovou que o aprendizado da leitura, escrita e aritmética, ocorre de forma bastante comprometida, sendo mais favorável nos primeiros anos escolares, passando para uma certa estagnação com a idade adulta (Udwin et al., 1996).

A participação do sistema fonológico na aprendizagem da leitura e da escrita nesta síndrome tem sido descrita por não ocorrer diferença significativa para recuperação de palavras de alta freqüência e baixa freqüência, o que sugere uso do processamento predominantemente fonológico para

os sujeitos com a SWB, ao contrário do que é observado na população normal, que ocorre via processamento semântico (Vicari et al., 1996). Estudos sobre habilidades de consciência fonológica revelaram comprometimento predominante para atividades de rima e manipulação fonêmica (Majerus et al., 2001). As tarefas de decodificação de grafemas isolados, leitura oral de palavras e de pseudopalavras foram descritas por Levy et al. (2003), mostrando que a habilidade para executar tais tarefas está correlacionada à idade mental global dos indivíduos e à competência de habilidades de consciência fonológicas. Identificaram que não houve relação entre a habilidade de detecção de rima e o desempenho na leitura e na escrita, com significância entre a capacidade de segmentação de palavras e o desempenho nas tarefas de leitura de pseudopalavras para a síntese com a capacidade de decodificação de grafemas isolados e leitura de palavras simples.

Estudos revisados sobre as habilidades de linguagem mostraram achados divergentes, inclusive questionados por alguns autores. As habilidades de linguagem oral da SWB têm sido muito mais freqüentemente descritas, se comparadas às habilidades da linguagem escrita. Até mesmo os estudos destinados às habilidades de linguagem oral, ainda são escassos no que diz respeito à abordagem da habilidade pragmática e do uso de recursos comunicativos utilizados por estes sujeitos, nos diversos contextos comunicativos.

## Conclusão

Estudos sobre as habilidades de linguagem na SWB ainda são restritos, se comparados aos estudos sobre bases genéticas e aspectos cognitivos nos últimos cinco anos.

A literatura compilada sobre aspectos genéticos, cognitivos e de linguagem na SWB mostrou que a

etiologia desta condição genética é conhecida, embora o diagnóstico precoce seja difícil pela variabilidade das manifestações clínicas, principalmente na ausência de alterações ou sintomatologias cardíacas. O fenótipo clínico inclui características marcantes de personalidade, comprometimento cognitivo e de linguagem, que associados às características físicas poderiam auxiliar no diagnóstico clínico desta condição e por fim indicar a solicitação do exame FISH pelo geneticista.

Esses estudos mostraram dados interessantes que justificam o reconhecimento do fenótipo neuro-cognitivo peculiar desta condição, destacando a hipótese de dissociação das habilidades cognitivas e de linguagem. Esta hipótese mostrou ser sustentada pelos estudos que mostraram habilidades de linguagem relativamente preservadas em detrimento às dificuldades cognitivas. Esta hipótese não foi corroborada por todos os autores, que mostraram prejuízos lingüísticos, nas tarefas de narrativa oral que possibilitaram identificar comprometimento pragmático. Infelizmente, a literatura nacional compilada revelou carência nos estudos voltados para a problemática cognitiva e de linguagem da SWB.

Estudos voltados para a caracterização do fenótipo neuro-cognitivo e lingüístico desta síndrome, associado aos estudos moleculares, poderão num futuro próximo trazer benefícios aos pacientes e seus familiares uma vez que esses resultados poderão auxiliar na conduta do aconselhamento genético e perspectivas de intervenção junto a essas manifestações clínicas, incluindo aspectos comunicativos.

Esses achados poderão ainda auxiliar na compreensão de mecanismos relacionados à personalidade, cognição e linguagem sob uma perspectiva genética, não somente de sujeitos com a SWB, mas da humanidade de uma forma geral.

## Referências Bibliográficas

BELLUGI, U.; BIHRLE, A.; TRAUNER, D.; DOHERTY, S. Neuropsychological, neurological and neuroanatomical profile of Williams syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, New York, v. 6, p. 115-125, 1988. suppl. 1.

BELLUGI, U.; WANG, P. P.; JERNINGAN, T. L. William's syndrome: an unusual neuropsychological profile. In: BROMAN, S. H.; GRAFMAN, J. *Atypical cognitive deficits in developmental disorders: implication for brain function*. Hisdale (NJ): Erlbaum, 1994. p. 23-56.

BELLUGI, U.; ADOLPHS, R.; CASSADY, C.; CHILES, M. Towards the neural basis for hypersociability in a genetic syndrome. *Neuroreport.*, London, v. 10, n. 8, p. 1653-1657, June 1999.

BELLUGI, U.; LICHTENBERGER, L.; JONES, W.; LAI, Z. S. T.; GEORGE, M. The neurocognitive profile of Williams syndrome: a complex pattern of strengths and weaknesses. *J. Cogn. Neurosci.*, Cambridge, v. 1, p. 7-29, 2000. suppl. 12.

BELLUGI, U.; KORENBERG, J. E.; KLIMA, E. S. Williams syndrome: an exploration of neurocognitive and genetic features. *Clin. Neur. Res.*, California, v. 1, n. 3, p. 217-229, May 2001.

BEUREN, A. J. Supravalvular aortic stenosis: a complex syndrome with and without mental retardation. *Birth Defects Art. Ser.*, New York, v. 8, n. 5, p. 45-56, 1972. apud: WILLIAMS. Beuren syndrome. *Online Mendelian Inheritance Men (OMIM)*, s.d. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=194050>>. Acesso em: 22 maio 2005.

- BEUST, A. J.; LACCONE, F. A.; DEL PILAR, A. M.; WESSEL, A. Clinical aspects and genetics of Williams-Beuren syndrome. *Klin Padiatr.*, Stuttgart, v. 212, n. 2, p. 299-307, nov.-dec. 2000.
- BORG, I.; DELHANTY, J. D. A.; BARAITSER, M. Detection of hemizyosity at the elastin locus by FISH analysis as a diagnostic test in both classical and atypical cases of Williams syndrome. *J. Med. Genet.*, London, v. 32, n. 9, p. 692-696, sept. 1995.
- CARRASCO, X.; CASTILHO, S.; AVARENA, T.; ROTHHAMMNER, P. Williams syndrome: pediatric, neurologic and cognitive development. *Pediatric Neurology*, New York, v. 32, n. 3, p. 166-172, mar. 2005.
- ELÇIOĞLU, N.; MACKIE-OGILVIE, C.; DAKER, M.; BERRY, A. C. Fish analysis in patients with clinical diagnosis of Williams syndrome. *Acta Paediatr.*, Oslo, v. 87, n. 1, p. 48-53, jan. 1998.
- EWART, A. K.; MORRIS, C. A.; ATKINSON, D.; JIN, W.; STERNES, K.; SPALLONE, P.; STOCK, A. D.; LEPPERT, M.; KEATING, M. T. Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder Williams syndrome. *Nature Genet.*, New York, v. 5, n. 1, p. 11-16, sept. 1993.
- FARRAN, E. K.; JARROLD, C. Visuospatial cognition in Williams syndrome: reviewing and accounting for the strengths and weaknesses in performance. *Dev. Neuropsychol.*, Mahwah, v. 23, n. 1 e n. 2, p. 173-200, 2003.
- FARRAN, E. K. Perceptual grouping ability in Williams syndrome: evidence for deviant patterns of performance. *Neuropsychol.*, Oxford, v. 43, n. 5, p. 815-822, 2005.
- FREITAS, M. C.; SILVEIRA, M. S.; CORRÊA, L. M. S. Seletividade no desempenho lingüístico de portadores da síndrome de Williams e do déficit especificamente lingüístico (DEL). In: CONGRESSO INTERNACIONAL DA ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA DE LINGÜÍSTICA (ABRALIN). 3., 2003, Rio de Janeiro. *Anais...* Rio de Janeiro: PUC, 2003. p. 10-19.
- GOSCH, A.; STADING, G.; PANKAU, R. Linguistic abilities in children with Williams-Beuren syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, New York, v. 52, n. 3, p. 291-296, sept. 1994.
- GOSCH, A.; PANKAU, R. Longitudinal study of the cognitive development in children with Williams-Beuren syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, New York, v. 61, n. 1, p. 26-29, jan. 1996.
- GONÇALVES, O. F.; PÉREZ, A.; HENRIQUES, M.; PRIETO, M.; LIMA, M. R.; SIEBERT, M. F.; SOUSA, N. Funcionamento cognitivo e produção narrativa no síndrome de Williams: congruência ou dissociação neurocognitiva? *Int. J. Clin. Health. Psychol.*, Granada, v. 4, n. 3, p. 623-638, 2004.
- JARROLD, C.; BADDLEY, A. D.; HEWES, A. K. Verbal and nonverbal abilities in the Williams syndrome phenotype: evidence for diverging developmental trajectories. *J. Child Psychol. Psychiatry.*, London, v. 39, n. 4, p. 511-523, may 1998.
- JARROLD, C.; BADDLEY, A. D.; HEWES, A. K. Genetically dissociation components of working memory: evidence from Down's syndrome and Williams syndrome. *Neuropsychol.*, Oxford, v. 37, n. 6, p. 637-651, june 1999.
- JONES, K. L.; SMITH, D. W. The Williams elfin facies syndrome. *J. Pediatr.*, St. Louis, v. 86, n. 5, p. 718-723, may 1975.
- JOYCE, C. A.; ZORICH, B.; PIKE, S. J.; BARBER, J. C. K.; DENNIS, N. R. Williams-Beuren syndrome: phenotypic variability and deletions of chromosomes 7, 11, and 22 in a series of 52 patients. *J. Med. Genet.*, London, v. 33, n. 12, p. 986-992, dec. 1996.
- JORDAN, H.; REISS, J. E.; HOFFMAN, J. E.; LANDA, U. B. Intact perception of biological motion in the face of profound spatial deficits: Williams syndrome. *Psychol. Sci.*, Malden, v. 13, n. 2, p. 162-167, mar. 2002.
- JOSEPH, M. C.; PARROT, D. Severe infantile hypercalcemia with special reference to the facies. *Arch. Dis. Child.*, London, v. 33, n. 171, p. 385-395, oct. 1958.
- KARMILOFF-SMITH, A.; GRANT, J.; BERTHOUD, I.; DAVIES, M.; HOWLIN, P.; UDWIN, O. Language and Williams syndrome: how intact is "intact"? *Chil. Develop.*, Malden, v. 68, n. 2, p. 246-262, apr. 1997.
- KARMILOFF-SMITH, A.; TYLER, L. K.; VOICE, K.; SIMS, K.; UDWIN, O.; HOWLIN, P.; DAVIES, M. Linguistic dissociations in Williams syndrome: evaluating receptive syntax in on-line and off-line tasks. *Neuropsychol.*, Oxford, v. 36, n. 4, p. 343-351, apr. 1998.
- KARMILOFF-SMITH, A.; BROWN, J.; GRICE, S. E.; PATERSON, S. Dethroning the myth: cognitive dissociations and innate modularity in Williams syndrome. *Develop. Neuropsychol.*, Mahwah, v. 23, n. 1 e n. 2, p. 227-242, 2003.
- KOTZOT, D.; BERNASCONI, F.; BRECEVIC, L.; ROBINSON, W. P.; KISS, P.; KOSZTOLANI, G. Phenotype of the Williams-Beuren syndrome associated with hemizyosity at the elastin locus. *Eur. J. Pediatr.*, Berlin, v. 154, n. 6, p. 477-482, june 1995.
- LAING, E.; HULME, C.; GRANT, J.; KARMILOFF-SMITH, A. Learning to read in Williams syndrome: looking beneath the surface of atypical reading development. *J. Child. Psychol. Psychiatry.*, London, v. 42, n. 6, p. 729-739, sept. 2001.
- LAWS, G.; BISHOP, D. Pragmatic language impairment and social deficits in Williams syndrome: a comparison with Down's syndrome and specific language impairment. *Int. J. Lang. Commun. Disord.*, London, v. 39, n. 1, p. 45-64, jan.-mar. 2004.
- LEVITIN, D. J.; COLE, K.; CHILES, M.; LAI, Z.; LINCOLN, A.; BELLUGI, U. Characterizing the musical phenotype in individuals with Williams syndrome. *Child. Neuropsychol.*, Philadelphia, v. 10, n. 4, p. 223-247, dec. 2004.
- LEVY, Y.; SMITH, J.; TAGER-FLUSBERG, H. Word reading and reading-related skills in adolescents with Williams syndrome. *J. Child. Psychiatry.*, Oxford, v. 44, n. 4, p. 576-587, may 2003.
- LOWERY, M. C.; MORRIS, C. A.; EWART, A. K.; BROTHMAN, L. J.; ZHU, X. L.; LEONARD, C. O. Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: evaluation of 235 patients. *Am. J. Hum. Genet.*, Chicago, v. 57, n. 1, p. 49-53, jul. 1995.
- MAJERUS, S.; PALMISANO, I.; VAN DER LINDEN, M.; BARISNIKOV, K.; PONCELET, M. An investigation of phonological processing in Williams syndrome. In: ANNUAL INS MEETING. 29., 2001, London. *Abstracts.* Cambridge: Cambridge University Press. 2001. p. 153.

- MERVIS, C. B.; MORRIS, C. A.; BERTRAND, J.; ROBINSON, B. F. Williams syndrome: findings from an integrated program of research. In: TAGER-FLSUBERG, H. (Ed.). *Neurodevelopmental disorders*. Boston: Mit Press, 1999. p. 65-110. apud: LEVY, Y.; SMITH, J.; TAGER-FLUSBERG, H. Word reading and reading-related skills in adolescents with Williams syndrome. *J. Child. Psychol. Psychiatry*, London, v. 44, n. 4, p. 576-587, may 2003.
- MERVIS, C. B.; KLEIN-TASMAN, B. P. Williams syndrome: cognition, personality, and adaptive behavior. *Ment. Retard. Dev. Disabil. Res. R.*, New York, v. 6, n. 2, p. 148-158, 2000.
- MILA, M.; CARRIO, A.; SANCHEZ, A.; GOMEZ, D.; JIMENEZ, D.; ESTIVILL, X.; BALLESTA, F. Clinical characterization, molecular and FISH studies in 80 patients with clinical suspicion of Williams-Beuren syndrome. *Med. Clin.*, Barcelona, v. 113, n. 2, p. 46-49, jun. 1999.
- MONTGOLFIER-AUBRON, I.; BURGLLEN, L.; CHAVET, M. S.; TEVISSSEN, H.; PERROT, C.; BAUDON, J. J.; GOLD, F. Early revealing of Williams-Beuren syndrome by digestive disorders. *Arch Pediatr.*, Barcelona, v. 7, n. 10, p. 1085-1087, oct. 2000.
- NICKERSON, E.; GREENBERG, F.; KEATING, M. T.; MCCASKILL, C.; SHAFFER, L. G. Deletions of the elastin gene at 7q11.23 occur in approximately 90% of patients with Williams syndrome. *Am. J. Hum. Genet.*, Chicago, v. 56, n. 5, p. 1156-1161, may 1995.
- PAGON, R. A.; BENNET, F. C.; LAVECK, B.; STEWART, K. B.; JOHNSON, J. Williams syndrome: features in late childhood and adolescence. *Pediatrics.*, Philadelphia, v. 80, n. 1, p. 85-91, july 1987.
- PANKAU, R.; PARTSCH, C. J.; NEBLUNG, A.; GOSH, A.; WESSEL, A. Head circumference of children with Williams-Beuren syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, New York, v. 52, n. 3, p. 285-290, sept. 1994.
- PEREZ-JURADO, L. A.; PEOPLES, R.; KAPLAN, P.; HAMEL, B. C. J.; FRANCKE, U. Molecular definition of the chromosome 7 deletion in Williams syndrome and parent-of-origin effects on growth. *Am. J. Hum. Genet.*, Chicago, v. 59, n. 4, p. 781-792, oct. 1996.
- PORTER, M. A.; COLTHEART, M. Cognitive heterogeneity in williams syndrome. *Dev. Neuropsychol.*, Mahwah, v. 27, n. 2, p. 275-306, 2005.
- REILLY, J.; LOSH, M.; BELLUGI, U.; WULFECK, B. "Frog, where are you?": narratives in children with specific language impairment, early focal brain injury and Williams syndrome. *Brain Lang.*, Orlando, v. 88, n. 2, p. 229-247, feb. 2004.
- ROSSI, N. F.; PEREIRA, V. M.; PEROSA, G. B.; GOMES, T. C. G.; GIULIANI, L. R.; SOUZA, D. H.; MORETTI-FERREIRA, D.; GIACHETTI, C. M. Habilidades psicolingüísticas auditivas e visuais na síndrome de Williams-Beuren. In: CONGRESSO BRASILEIRO DE GENÉTICA CLÍNICA, 17., 2005, Curitiba (PR). *Anais...* Curitiba: Sociedade Brasileira de Genética, 2005.
- SOUZA, D. H. *Estudo citogenético da região 7q11.23: a síndrome de Williams-Beuren*. 2003. 150 f. Tese (Doutorado em Pediatria) - Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista, São Paulo.
- SUGAYAMA, S. M. M. *Estudo genético-clínico e citogenética molecular pela técnica da hibridação in situ por fluorescência (FISH) em pacientes com síndrome de Williams-Beuren*. 2001. 153 f. Tese (Doutorado em Pediatria) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo.
- UDWIN, O.; YULE, W.; MARTIN, N. Cognitive abilities and behavioral characteristics of children with idiopathic infantile hypercalcemia. *J. Child. Psychol. Psychiatry.*, London, v. 28, n. 2, p. 297-309, mar. 1987.
- UDWIN, O.; YULE, W. Expressive language of children with Williams syndrome. *Am. J. Med. Genet.*, New York, v. 6, p. 108-114, 1990. suppl. 1.
- UDWIN, O.; YULE, W. A cognitive and behavioural phenotype in Williams syndrome. *J. Clin. Exper. Neuropsychol.*, Lisse, v. 2, n. 2, p. 232-242, mar. 1991.
- UDWIN, O.; DAVIES, M.; HOWLIN, P. A longitudinal study of cognitive abilities and educational attainment in Williams syndrome. *Dev. Med. Child. Neurol.*, London, v. 38, n. 11, p. 1020-1029, nov. 1996.
- VICARI, S.; BELLUCCI, S.; CARLESIMO, G. A. Visual and spatial working memory dissociation: evidence from Williams syndrome. *Dev. Med. Child. Neurol.*, London, v. 45, n. 4, p. 269-273, apr. 2003.
- VICARI, S.; CARLESIMO, G.; BRIZZOLARA, D.; PEZZINO, G. Short term memory in children with Williams syndrome: a reduced contribution of lexical-semantic knowledge to word span. *Neuropsychol.*, Oxford, v. 34, n. 9, p. 919-925, sep. 1996.
- VOLTERRA, V.; CAPIRCI, O.; PEZZINI, G.; SABBATINI, L.; VICARI, S. Linguistic abilities in Italian children with Williams syndrome. *Cortex.*, Milan, v. 32, n. 4, p. 663-677, dec. 1996.
- WANG, P. P.; BELLUGI, U. Evidence from two genetic syndromes for a dissociation between verbal and visual-spatial short-term memory. *J. Clin. Exp. Neuropsychol.*, Lisse, v. 16, n. 2, p. 317-322, apr. 1994. apud: VICARI, S.; BELLUCCI, S.; CARLESIMO, G. A. Procedural learning deficit in children with Williams syndrome. *Neuropsychol.*, Oxford, v. 39, n. 7, p. 665-677, 2001.
- WILLIAMS. Beuren syndrome. *Online Mendelian Inheritance Men (OMIM)*, s.d. Disponível em: <<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/dispmim.cgi?id=194050>>. Acesso em: 22 maio 2005.
- WILLIAMS, J. C.; BARRATT-BOYES, B. G.; LOWE, J. B. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation.*, Hagerstown, v. 24, n. 6, p. 1311-1318, dec. 1961.