

Aspectos Clínicos y Neuroconductuales del Síndrome de Williams-Beuren

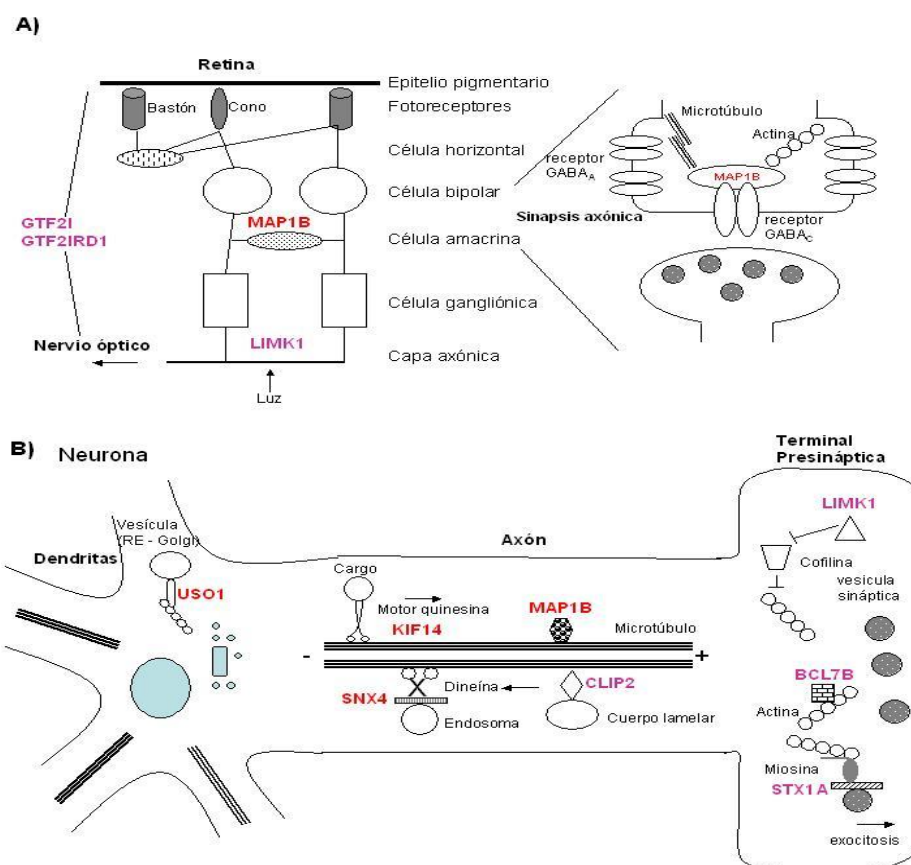
Gabriela Palacios, Anna Antonell, Fátima Gallastegui y Luis A. Pérez Jurado

Unidad de Genética, Universitat Pompeu Fabra, y CIBER de Enfermedades Raras (CIBERER), Barcelona

El Síndrome de Williams-Beuren (SWB) es un trastorno del desarrollo que afecta a múltiples sistemas, incluyendo problemas neurocognitivos con un perfil característico y diversos problemas médicos. Está causado por una pérdida de material genético en el cromosoma 7, en la banda cromosómica 7q11.23. En la mayoría de casos la pérdida de material involucra entre 26 y 28 genes. Sin embargo, un pequeño número de individuos con cuadros clínicos parciales (1%) presentan una deleción atípica menor del intervalo. El estudio clínico y molecular de estos casos ha permitido definir la contribución individual de varios los genes a las características clínicas y neuroconductuales de los pacientes con SWB, tanto las manifestaciones en el sistema cardiovascular y el tejido conectivo, como las características craneofaciales, y problemas cognitivos [1,2]. Los últimos datos reafirman que la pérdida del gen *GTF2I* acompañado o no de la pérdida de otro gen de función relacionada, *GTF2IRD1*, es la principal causa del perfil neurocognitivo y de algunos rasgos craneo-faciales. Estos genes codifican factores reguladores de la transcripción, actuando por tanto sobre otros genes del genoma humano.

También se ha estudiado recientemente los efectos que la pérdida de una copia de los 26-28 genes críticos tiene sobre la función global de la célula, analizando los patrones de expresión de genes de todo el genoma en células de sangre o piel de personas con SWB [3]. Los datos sugieren que algunos genes delecionados junto con otros afectados de manera secundaria se pueden agrupar en vías de funcionamiento comunes que explican, al menos en parte, el mecanismo de la disfunción responsable de alguna de las alteraciones que aparecen en el SWB. Por ejemplo, parece que hay varios genes implicados en el mantenimiento de la estructura del citoesqueleto de la célula nerviosa tanto en la retina como en diversas neuronas, como se observa en la figura 1. Esta alteración morfológica y funcional de las neuronas de diversas regiones cerebrales y retina puede ser responsable de los problemas neurocognitivos y de construcción visuo-espacial.

Figura 1: esquema de las vías de señal posiblemente afectadas en el SWB, en células de la retina (A) o una célula neuronal con el cuerpo celular el axón y varias dendritas (B). La posición donde actúan los productos de los genes afectados en el SWB está indicada con el símbolo de cada gen. En morado están los genes relevantes de la deleción típica, mientras en rojo se representan otros genes afectados de manera secundaria.



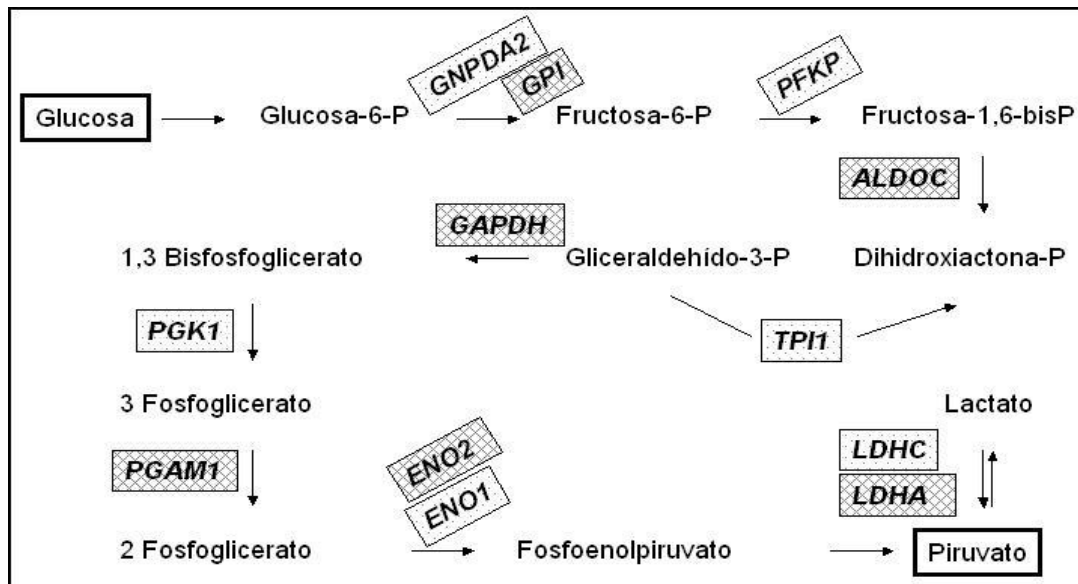
La enorme contribución a la investigación en el SWB por parte de numerosos grupos alrededor del mundo en los últimos años ha llevado a que recientemente se haya publicado una extensa actualización de los avances en este campo en una revista profesional de gran prestigio como el *New England Journal of Medicine* [1], y que otra revista de gran difusión entre profesionales de la genética, *American Journal of Medical Genetics*, haya dedicado una edición especial monográfica más detallada al SWB, enfatizando los avances en el conocimiento de sus causas y mecanismos, sus manifestaciones clínicas, especialmente el perfil neurocognitivo, y cuestiones relativas al asesoramiento genético de las personas con SWB y sus familias. En los siguientes párrafos resumiremos algunos de estos aspectos, así como las intervenciones que se pueden realizar en cada uno de ellos.

1. Intolerancia a la glucosa

Existen datos relevantes del estudio del metabolismo de la glucosa en adultos con SWB (mayores de 20 años) [4]. Cuando se les administra una prueba de tolerancia oral a la glucosa, el 75% presentan una curva de glucosa anormal, cumpliendo con criterios diagnósticos bien para diabetes o para intolerancia a la glucosa. Los niveles de hemoglobina glicosilada se encuentran no obstante dentro del rango de la normalidad. El metabolismo de la glucosa se encuentra alterado, tanto en los casos con un índice de masa corporal por debajo de 25 (60%), como en los que lo tienen por encima de 25 (80%). Por tanto, el sobrepeso u obesidad no son la única causa de esta disfunción metabólica, aunque pueden ser factores agravantes. Estos datos demuestran una prevalencia muy alta de intolerancia a la glucosa en adultos con SWB, y sugieren que se debe monitorizar el posible desarrollo de diabetes mellitus, realizando ocasionalmente pruebas de tolerancia oral a la glucosa. Además es importante prescribir de manera preventiva un estilo de vida activo, con programas de ejercicio regular y evitación de dietas hipercalóricas. Cuando la alteración es evidente,

se precisará un tratamiento farmacológico específico. Los estudios genéticos también han contribuido a determinar cuáles son las vías del metabolismo de la glucosa que funcionan mal en las células de personas con SWB, especialmente la glicólisis y neoglucogénesis (Fig 2) [3].

Figura 2: esquema del metabolismo de la glucosa con los diversos genes cuya expresión está alterada en personas con SWB mostrados en recuadros.



2. Función auditiva

El SWB se asocia con frecuencia de patología auditiva. Los niños con SWB presentan frecuentemente otitis media crónica en edad temprana y hay una pérdida auditiva neurosensorial objetivable en 63% de los escolares con SWB, comparado con sólo un 7% de la población general [5]. En los adultos, el 92% presentan una pérdida auditiva de leve a moderada-severa, siendo en el 50% de los casos neurosensorial. Estos datos indican que la pérdida auditiva en personas con SWB es lentamente progresiva. Parece claramente conveniente realizar una evaluación auditiva periódica en las personas con SWB, incluyendo una timpanometría de multi-frecuencia. También es aconsejable que los niños con SWB se sienten en el centro de la primera fila de clase. Para prevenir la progresión de la afectación auditiva, asumiendo una posible predisposición al daño inducido por el ruido, se recomienda evitar o moderar la exposición a ruidos sostenidos como a la aspiradora, los fuegos artificiales, los acontecimientos públicos en lugares cerrados, e incluso el uso de dispositivos personales de música.

3. Características cognitivas y de conducta

Las personas con SWB tienen un fenotipo neuroconductual fácilmente reconocible, con afectación de la capacidad intelectual, lenguaje, comportamiento adaptativo y personalidad [6,7].

Es conveniente evaluar la capacidad intelectual en cada individuo con SWB con el objetivo de identificar las fortalezas y debilidades, y así poder implementar intervenciones en áreas concretas. Las fortalezas relativas generalmente observadas en el SWB son las áreas de lenguaje, el razonamiento no verbal y la memoria verbal de corta duración; mientras que hay una debilidad evidente en la construcción

visuoespacial. La mayoría presentan una discapacidad intelectual leve a moderada [6,7]. La evaluación que se utiliza de manera estándar para determinar el cociente intelectual (CI) es el test de inteligencia de Weschler (con adaptaciones según edad), que consta de pruebas que valoran la habilidad de razonamiento no verbal y también la habilidad espacial.

Con relación al lenguaje, los niños con SWB presentan generalmente un retraso en su adquisición y en la producción de palabras. El vocabulario receptivo, que se puede evaluar con el Test de Peabody (vocabulario en imágenes), ha sido identificado de manera consistente como una de las fortalezas relativas. El lenguaje expresivo también es considerado como un área relativamente preservada. No obstante, hay una importante variabilidad y la mayoría de las personas con SWB tienen una gran dificultad con el vocabulario conceptual, que incluye términos relacionados con el espacio, tiempo, cantidad y dimensiones. También presentan dificultades con la pragmática, la manera en que el contexto influye en la interpretación del significado. El comportamiento adaptativo se refiere a las habilidades conceptuales, sociales y prácticas necesarias para el buen funcionamiento del día a día. Se suele evaluar mediante la escala de madurez social de Vineland, basada en una encuesta contestada por los padres. Las personas con SWB obtienen resultados mejores en la sociabilización y comunicación, mientras que funcionan peor en las prácticas de la vida diaria y habilidades motoras. El comportamiento adaptativo es quizá una de las áreas en la que los cuidadores pueden tener un impacto mayor sobre el desarrollo de habilidades del niño.

La personalidad de las personas con SWB ha sido descrita como empática, hipersociable y desinhibida socialmente. Sin embargo, a pesar de su gran gregarismo, estos niños suelen tener dificultades para hacer y mantener amistades, más marcados en edad adulta.

Los programas de intervención deberán estar enfocados a las distintas áreas anteriormente mencionadas. El entrenamiento en habilidades sociales pretende a mejorar las habilidades de conversación (la distancia física apropiada, cómo y cuándo interrumpir, etc.), las habilidades de juego (jugar con otros, compartir), el manejo de amistades (llamar la atención de manera positiva) y las habilidades para manejar la emoción (reconocer los sentimientos, resolver el problema). La terapia de lenguaje es muy importante desde edades tempranas, así como en edad preescolar y durante los años escolares. La terapia debería estar enfocada a todos los aspectos del lenguaje y la comunicación, con un abordaje multidisciplinar involucrando a terapeutas, profesores, educadores especiales y padres del niño. En cuanto a la lectura, parece que los niños que aprenden a leer mediante métodos fonéticos (basado en sonido) pueden tener mejores resultados que los que han aprenden mediante enseñanza integral (vocabulario y gramática).

4. Ansiedad y psicopatología en niños y adolescentes

Los problemas psicopatológicos que se presentan con mayor frecuencia en personas con SWB son el Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad y el Trastorno de Ansiedad [7]. En un estudio longitudinal en niños y adolescentes con SWB (entre 4 y 14 años), el 82% de ellos recibió el diagnóstico de trastorno de ansiedad en algún momento del estudio y el 62% presentó ansiedad crónica persistente [8]. Los trastornos de ansiedad más frecuentes fueron fobias específicas, pero también el trastorno de ansiedad generalizado. El 29% fueron tratados con fármacos en algún momento del estudio, sin que fuera efectivo en más de dos terceras partes de los casos. Un 18% recibieron psicoterapia, pero el 75% de los tratados continuó cumpliendo los criterios para el diagnóstico de ansiedad crónica.

Estos datos documentan que existe una alta prevalencia del trastorno de ansiedad, en personas con SWB, que no remite y tiende a generalizarse con el tiempo. A pesar de ello, existe todavía poca investigación en este aspecto concreto y no hay pautas claras de actuación ni tratamiento eficaz. Es importante desarrollar investigación más dirigida en este sentido, al objeto de establecer programas de prevención e intervención adecuados.

5. Asesoramiento genético en adultos

El SWB ocurre casi siempre de manera esporádica, por un error genético que se produce de nuevo. Sin embargo, las personas con SWB pueden transmitir la alteración genética y todas sus manifestaciones al 50% de sus hijos, y existen algunos casos conocidos con este tipo de transmisión autosómica dominante.

Se ha realizado un estudio muy interesante valorando la receptividad al asesoramiento genético en 43 adultos con SWB. El objetivo era determinar si las personas adultas con SWB podrían adquirir el conocimiento básico para explorar las variables que influyen en la toma de decisiones sobre tener descendencia, y además conocer su nivel de satisfacción en relación con el asesoramiento brindado [9].

Se utilizaron dos métodos previamente descritos para el asesoramiento específico a personas con discapacidad intelectual: 1) transmitir datos básicos utilizando un vocabulario simple y repitiendo la información cuando era necesario, utilizando preguntas simples y cerradas (con respuesta sí o no), en vez de utilizar preguntas abiertas; 2) abordaje del tipo psicosocial, con un mayor enfoque en los sentimientos y actitudes del paciente. El procedimiento utilizado fue una consulta inicial en la que se averiguó el nivel de conocimiento previo de los participantes y se proporcionó a continuación información genética básica sobre el cuadro clínico y riesgo de transmisión a la descendencia. Se realizó un cuestionario ulterior en visita post-asesoramiento para valorar el nivel de aprendizaje y entendimiento adquirido y mantenido, así como el grado de satisfacción y si recomendarían el asesoramiento para otras personas con SWB.

Con respecto al primer objetivo, los individuos con SWB aprendieron algunos conceptos básicos tras la sesión de asesoramiento. El 81% respondió correctamente a la pregunta sobre el riesgo de transmitir la enfermedad a su descendencia y el 64% pudieron mencionar algún dato adicional que aprendieron durante la primera visita de asesoramiento. Con relación al segundo objetivo del estudio, el factor que podría influenciar más la decisión de tener descendencia fue la cuestión sobre cómo se sentirían si su hijo tuviera SWB. El 49% respondió que se sentiría bien o feliz, el 44% se sentiría triste y el 5% estaba inseguro. Un tema recurrente dentro de los individuos que se sentirían tristes, era el estigma facial que ellos a su vez lo habían sentido. El cualquier caso, el 98% de los participantes estaban satisfechos con la atención y recomendarían que se diera información y asesoramiento genético a otras personas con SWB.

Este estudio demuestra que el asesoramiento genético directamente a personas adultas con SWB puede ser útil, si bien es recomendable limitar la cantidad de información que se aporta en la sesión y utilizar ayudas gráficas, así como quizá repetir en el tiempo.

7. Conclusiones

Las revisiones y publicaciones recientes que se han resumido aquí demuestran los avances significativos que han sido logrados en los últimos años en la comprensión de

los aspectos genéticos, clínicos y neuroconductuales del SWB. Existen ya guías clínicas establecidas, así como pautas de conducta y tratamientos recomendados para diversos aspectos del cuadro clínico. Además, se han generado otros recursos importantes incluyendo modelos animales que van a seguir aportando información relevante en los próximos años. Sin embargo, todavía es necesario profundizar más con investigación clínica y básica, para definir mejor la función de los genes y vías involucradas en las diversas características clínicas, así como los factores modificadores responsables de la variabilidad. Ello permitirá optimizar las recomendaciones de seguimiento e intervención que se pueden emplear en la práctica, y disponer de nuevas estrategias terapéuticas, tanto farmacológicas o de terapias avanzadas como conductuales.

Bibliografía

1. Pober BR. Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med*. 2010. 362:239-52
2. Antonell A. et al. Partial 7q11.23 deletions further implicate GTF2I and GTF2IRD1 as the main genes responsible for the Williams-Beuren syndrome neurocognitive profile. *J Med Genet*. 2010. 47: p.312-320.
3. Antonell A et al. Transcriptome profile in Williams-Beuren síndrome lymphoblast cells reveals gene pathways implicated in glucosa intolerante and visuospatial construction deficits. *Hum Genet* 2010. 128:27-37
4. Pober BR. et al. High prevalence of diabetes and pre-diabetes in adults with Williams Syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2010. 154C: p.291-298.
5. Marler JA. et al. Auditory function and hearing loss in children and adults with Williams Syndrome. Cochlear impairment in individuals with otherwise normal hearing. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2010. 154C:249-265.
6. Mervis CB, John AE. Cognitive and behavioural characteristics of children with Williams Syndrome: Implications for intervention approaches. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2010. 154C:229-248.
7. Morris CA. The behavioural phenotype of Williams syndrome: A recognizable pattern of neurodevelopment. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2010. 154C:427-431.
8. Woodruff-Borden J. et al. Longitudinal course of anxiety in children and adolescents with Williams syndrome. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2010. 154C:277-290.
9. Farwig K. et al. Genetic counselling of adults with Williams Syndrome: A first study. *Am J Med Genet Part C Semin Med Genet*. 2010. 154C:307-315.