Síndrome de Williams

Beth A. Kozel[1], Boaz Barak[2], Chong Ae Kim [3], Carolyn B. Mervis [4], Lucy R. Osborne[5], Melanie Porter[6] and Barbara R. Pober[7] ✉

Resumen | El síndrome de Williams (SW) es un trastorno poco común que está causado por una microdeleción y se manifiesta en 1 de cada 7500 personas. El SW aparece como consecuencia de un apareamiento incorrecto de las de ADN durante la meiosis. La deleción tiene un tamaño similar en la mayoría de las personas que presentan SW y provoca la pérdida de una copia de entre 25 y 27 genes en la banda cromosómica 7q11.23. El resultado de esta deleción es un único trastorno que afecta a múltiples sistemas y cuyas características cardinales son: enfermedades cardiovasculares (típicamente se produce una estenosis de las arterias de gran calibre y, sobre todo, una estenosis aórtica supravalvular); una estructura craneofacial distintiva y un perfil cognitivo y conductual específico, en el que destacan la discapacidad intelectual y la hipersociabilidad. Existe una mayor evidencia de las relaciones genotipo-fenotipo en el caso del *ELN*, el gen que codifica la elastina, el cual es responsable de las características del tejido vascular y conectivo del SW y de los factores de transcripción de los genes *GTF21* y *GTF2IRD1*, que afectan a la capacidad intelectual, a las relaciones sociales y a la ansiedad. Además, cada vez resulta más clara la atribución de las consecuencias fenotípicas a la deleción de *BAZ1B*, *LIMK1*, *STX1A* y *MLXIPL*. No obstante, se deben realizar más investigaciones para entender el mecanismo que provoca que estas deleciones influyan en los resultados clínicos. La edad de diagnóstico ha descendido en las regiones del mundo en las los avances tecnológicos, como el microarray cromosómico, posibilitan que los sanitarios obtengan un diagnóstico del SW sin sospecharlo expresamente. De este modo, los especialistas médicos y del desarrollo pueden intervenir antes. La variabilidad fenotípica es considerable en todas las características cardinales del SW, pero se desconocen las fuentes específicas que provocan esa variabilidad. Se debe priorizar el desarrollo de más investigaciones para identificar los factores que provocan estas diferencias, ya que pueden dar lugar a la sustitución de los tratamientos basados en los síntomas por tratamientos basados en los mecanismos de actuación.

El síndrome de Williams (SW) o síndrome de Williams-Beuren y OMIM 194050 es un trastorno multiorgánico distintivo (FIG. 1, cuadro de información complementaria 1). Los sistemas a los que afecta con más frecuencia son el sistema cardiovascular, el sistema nervioso central, el sistema digestivo y el sistema endocrino. Sin embargo, este trastorno también puede afectar al resto de órganos y sistemas. A mediados del siglo xx, se reconoció que el SW era un síndrome clínico diferenciado[1-3] y, de esta manera, el conocimiento existente sobre el fenotipo avanzó a un ritmo constante durante aproximadamente los siguientes 60 años.

En la actualidad, se sabe que la mayoría de las personas con SW presentan enfermedades cardiovasculares[4-6], entre las que se encuentra como alteración más frecuente la estenosis vascular de las arterias de mediano y gran calibre, que también se denomina arteriopatía elástica. En función de la zona afectada, de la gravedad y del momento de inicio, el tratamiento de la vasculopatía se realiza mediante intervenciones no invasivas o intervenciones quirúrgicas que se complementan con un seguimiento de por vida. Además, otras características vasculares son la hipertensión y un ligero aumento del riesgo de muerte cardiovascular súbita [8-12]. El neurodesarrollo de las personas con SW presenta un fenotipo único y polifacético, con predominio de la discapacidad intelectual que varía de leve a moderada, aunque no es universal, y va acompañada de un perfil cognitivo característico de fortalezas y debilidades[13, 14]. Asimismo, los rasgos de personalidad característicos son la afectividad excesiva, la reducción de los intervalos de atención y el aumento de las dificultades para concentrarse, las fobias específicas no sociales y la ansiedad[15, 16].

Las bases genéticas del SW se identificaron por primera vez en 1993 cuando se descubrió la deleción de un alelo de la elastina (*ELN*) en el cromosoma 7q [17] con las técnicas de hibridación fluorescente *in situ* (FISH)[17]. Actualmente, se sabe que el SW está causado por una microdeleción de < 2 megabases (Mb) en la banda cromosómica 7q11.23 y que la arquitectura del genoma local predispone a la aparición de esta deleción *de novo* [18]. Por lo tanto, los sujetos que presentan SW son hemicigotos en los 25-27 genes que mapean este intervalo. Además, la reducción del producto génico de varios genes que son claves influye en las características específicas del fenotipo del SW.

Author addresses

✉*e-mail: POBER.BARBARA@MGH.HARVARD.EDU*

https://doi.org/10.1038/s41572-021-00276-z

[1]Translational Vascular Medicine Branch, National Heart Lung and Blood Institute, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA.
[2]The Sagol School of Neuroscience and The School of Psychological Sciences, Tel Aviv University, Tel Aviv, Israel.
[3]Department of Paediatrics, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil. [4]Department of Psychological and Brain Sciences, University of Louisville, Louisville, KY, USA.
[5]Department of Medicine, University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada.
[6]Department of Psychology, Macquarie University, Sydney, Australia.
[7]Department of Paediatrics, Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA.

Desde la primera descripción del SW, se ha avanzado en el conocimiento de la complejidad y la naturaleza cambiante del fenotipo, de la base genética del SW, de los mecanismos que dan lugar a fenotipos específicos y de las ventajas de ciertas intervenciones. Sin embargo, todavía quedan muchas preguntas sin responder, lo que provoca que todavía tengamos una capacidad limitada para optimizar los cuidados de las personas afectadas y mejorar los resultados. En este artículo se ofrece una visión de las diversas características del SW a lo largo de la vida, se resumen las tecnologías de diagnóstico actuales más novedosas, se analiza la base genética de algunas de las características más impactantes del SW y se profundiza en los mecanismos fisiopatológicos conocidos hasta la actualidad. Esta información es crucial para formular preguntas que deben ser prioritarias en investigaciones futuras y para que las respuestas puedan acelerar los tratamientos específicos para el SW.

Epidemiología

El SW es una enfermedad genética rara que afecta a todas las razas. Aunque este síndrome se ha descrito en diferentes poblaciones de todo el mundo, la mayoría de los estudios abordan los descubrimientos clínicos y moleculares y se centran muy poco en la información epidemiológica. El estudio epidemiológico más citado se realizó en Noruega[19]. Este estudio indica que existe una prevalencia del SW de 1 por cada 7500 nacidos, que es mayor que la señalada en muchas fuentes no epidemiológicas[20,21]. El SW es tan poco común que a muchos médicos, científicos e investigadores les resulta desconocido.

En las últimas décadas, el SW se diagnostica cada vez en edades más tempranas, sobre todo en los países de ingresos altos que presentan mayor acceso a pruebas de diagnóstico molecular. En algunas cohortes de Estados Unidos y Australia, la edad media de diagnóstico descendió más de 2 años desde la década de los 80 y actualmente se sitúa en alrededor de 1 año (B.A.K. y M.P., estudio sin publicar). Sin embargo, las series de datos de otros países indican que el diagnóstico se sigue produciendo en la mayoría de las ocasiones durante la infancia y no durante la lactancia, incluso en los casos en los que se tiene acceso a confirmación molecular[22,23]. Diversos estudios señalaron las dificultades específicas para establecer el diagnóstico del SW en las poblaciones africanas y en las poblaciones de descendencia africana [24-26] debido a diferentes factores. Desafortunadamente, casi todos los estudios sobre el SW, independientemente del asunto tratado, describen a personas blancas y se han publicado pocos estudios con participantes representativos de diversas poblaciones. Es necesario destacar que la ausencia de enfermedades cardiovasculares clínicamente patentes se asoció con un diagnóstico posterior[28].

La prevalencia del SW es comparable en los hombres y en las mujeres[5, 29]. Sin embargo, es más probable que los hombres presenten cardiopatías graves [30], sobre todo estenosis aórtica supravalvular (EASV)[29,31]. No existen pruebas de que la prevalencia del SW varíe en función de la edad de los progenitores. Además, no se ha establecido una asociación entre las diferencias uniformes en el fenotipo y el sexo del progenitor transmisor; es decir, no se ha identificado si la deleción se produce en el esperma o en el óvulo[18,32].

Las anomalías vasculares, como la EASV y la estenosis en otras arterias de gran calibre, entre las que se incluyen las arterias pulmonares, la aorta descendente, la arteria renal, y las arterias mesentérica y coronaria, influyen en la morbilidad y en la mortalidad con el paso de los años[4]. Otras características, como la enfermedad diverticular y la disfunción de las válvulas mitral y aórtica, también pueden influir en la mortalidad en grupos de edad más avanzada, aunque los estudios publicados hasta la actualidad no son suficientes para determinarlo con certeza. Se observó que la incidencia de muerte súbita es de 1 por cada 1000 pacientes al año y se suele asociar con la administración de sedantes o de anestesia para llevar a cabo operaciones cardíacas. Esta tasa de incidencia es de 25 a 100 veces superior a la observada en la población general en la franja etaria correspondiente[12]. Se han descrito varias cohortes de adultos con participantes de hasta 86 años. No obstante, existen pocos estudios que realizaran un seguimiento de los adultos a largo plazo[33, 34], lo que dificulta estimar con precisión la esperanza de vida de las personas con SW.

Mecanismos y fisiopatología

Mecanismos generales del SW

En la década de los 90, se hallaron pruebas convincentes en las que se observó que el SW es un trastorno genético con un patrón de herencia autosómica dominante [35-38]. Se desconoce si los factores de riesgo no genéticos influyen en la aparición del SW.

Estructura genómica y reordenamientos. El SW está causado por una pérdida patológica de la región crítica del SW, una región de 1,55 a 1,83 Mb que abarca entre 25 y 27 genes únicos que las proteínas en el cromosoma 7q11.23. En esta región, se suelen producir reordenamientos debido a la presencia de duplicaciones segmentarias grandes y complejas denominadas repeticiones de bajo número de copias (LCR), que son muy similares entre sí y flanquean la región crítica del SW[39]. Las LCR se extienden a lo largo de cientos de kilobases y están compuestas por genes y seudogenes que se organizan en tres bloques (A, B y C) y que contienen fragmentos extensos de más de un 99 % de identidad nucleotídica. Se considera que las LCR surgieron durante la evolución de los primates, en primer lugar, por una duplicación de segmentos más pequeños y, más tarde, por el cambio de posición de elementos transponibles (por ejemplo, las secuencias *Alu*), que produjeron la compleja disposición que existe en los humanos actualmente. Las LCR median en la recombinación homóloga no alélica (NAHR) entre las secuencias de ADN altamente similares durante la meiosis,

lo que da lugar a un aumento de la tasa de variación en el número de copias (VCN) *de novo* dentro de la región[39,41-43] (FIG. 2). La deleción del SW se suele producir a través de una NAHR entre las secuencias del bloque B, que están orientadas de forma directa entre ellas, y cuyos puntos de rotura específicos dependen del lugar exacto en el que se produzca la NAHR[39]. La recombinación homóloga recíproca, que consiste en una duplicación de la misma zona genómica, produce una enfermedad denominada síndrome de duplicación 7q11.23, que genera tres copias de cada gen de la región crítica del SW. La recombinación entre los bloques B (LCR con la identidad nucleotídica más alta) mediante una orientación invertida en lugar de directa, da lugar a una inversión del segmento cromosómico intermedio[42] (FIG. 2). Esta inversión, que está presente en el 6-7 % de la población general[44], no causa síntomas[45], pero parece aumentar la incidencia de los reordenamientos meióticos posteriores[42,44]. Además, se han observado con mayor frecuencia otros reordenamientos específicos de LCR en padres transmisores cuyos hijos presentan SW[41].

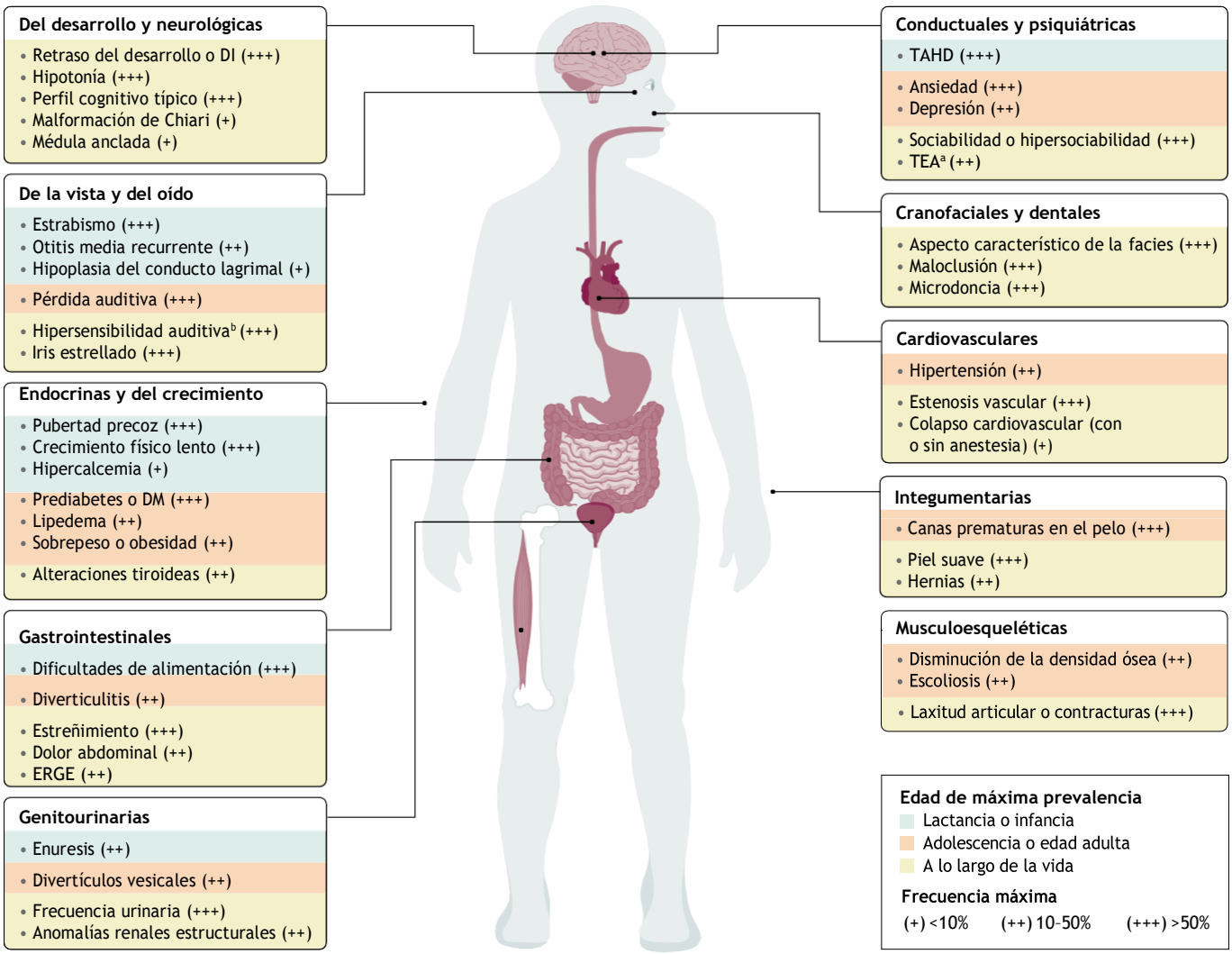


Fig. 2 | **Principales características del síndrome de Williams.** Se indica la edad de máxima prevalencia y la frecuencia de los signos o síntomas más prominentes en los sistemas de órganos afectados en el síndrome de Williams (SW). En el cuadro complementario 1 se proporciona más bibliografía sobre algunas características que no eran el objeto de este artículo. [a]Las estimaciones de la coocurrencia del espectro autista (TEA) varían (12-20 %). La mayoría de las personas con SW que presentan TEA encajan en el subtipo activo y poco frecuente de TEA descrito por Wing y Gould[233], más que en el subtipo de TEA distante. Por lo tanto, el diagnóstico y las intervenciones del TEA en el SW son complejos y se benefician de forma excelente de la participación de profesionales que poseen conocimientos sobre los dos trastornos. [b]La hipersensibilidad auditiva presenta uno o más de los siguientes problemas: hiperacusia, odinacusia, alodinia auditiva y fascinación por los sonidos. TDAH: trastorno por déficit de atención; DM: diabetes *mellitus*; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; DI: discapacidad intelectual.

Deleciones atípicas. Aunque la mayoría de las deleciones abarcan el intervalo típico de 1,55-1,83 Mb en 7q11.23, hay personas que presentan deleciones raras que comprenden segmentos más pequeños o más grandes de la región crítica del SW, las cuales suelen presentar un punto de rotura común y otro único. Las deleciones mayores que se extienden más allá de la región crítica del SW suelen provocar características adicionales. Cuando estas deleciones se extienden hacia el telómero y abarcan los genes *YWHAG* y *MAGI2*, suelen producirse convulsiones[46,47], aunque hay informes de casos de epilepsia en personas con la deleción típica[48]. La inclusión del gen *AUTS2* en el lado centromérico puede dar lugar a un tamaño inferior de la cabeza con respecto a lo habitual en el SW[49]. Además, las deleciones mayores también pueden alterar el perfil conductual característico del SW[49,50]. La deleción de *HIP1* (antes *HSP27*) se ha asociado en particular con una discapacidad intelectual más grave [50,51].

Las deleciones menores dan lugar a una combinación de características fenotípicas que se observan en el patrón clásico del SW [40,50,52-64]. Sin embargo, es complejo establecer correlaciones claras entre el tamaño de la deleción y las características fenotípicas específicas, excepto en el *ELN*. Esto puede deberse a la escasez y variedad de deleciones pequeñas, a los diferentes métodos de evaluación fenotípica y a la alta probabilidad de los efectos combinatorios de la deleción de genes. En el siguiente apartado, se analizan varias relaciones genotipo-fenotipo específicas.

Análisis genómicos. Se ha demostrado que las VNC de la región 7q11.23 afectan tanto a la transcripción genética como a la metilación del ADN de todo el genoma. Los estudios preliminares sobre el linaje celular del linfoblasto del SW han identificado una desregulación de los genes que intervienen en la glucólisis y en la migración neuronal. Por el contrario, estudios posteriores sobre el ARN de la sangre destacaron la regulación al alza de tres módulos de expresión génica ligados a la activación de las células B y al procesamiento y transporte del ARN [66].

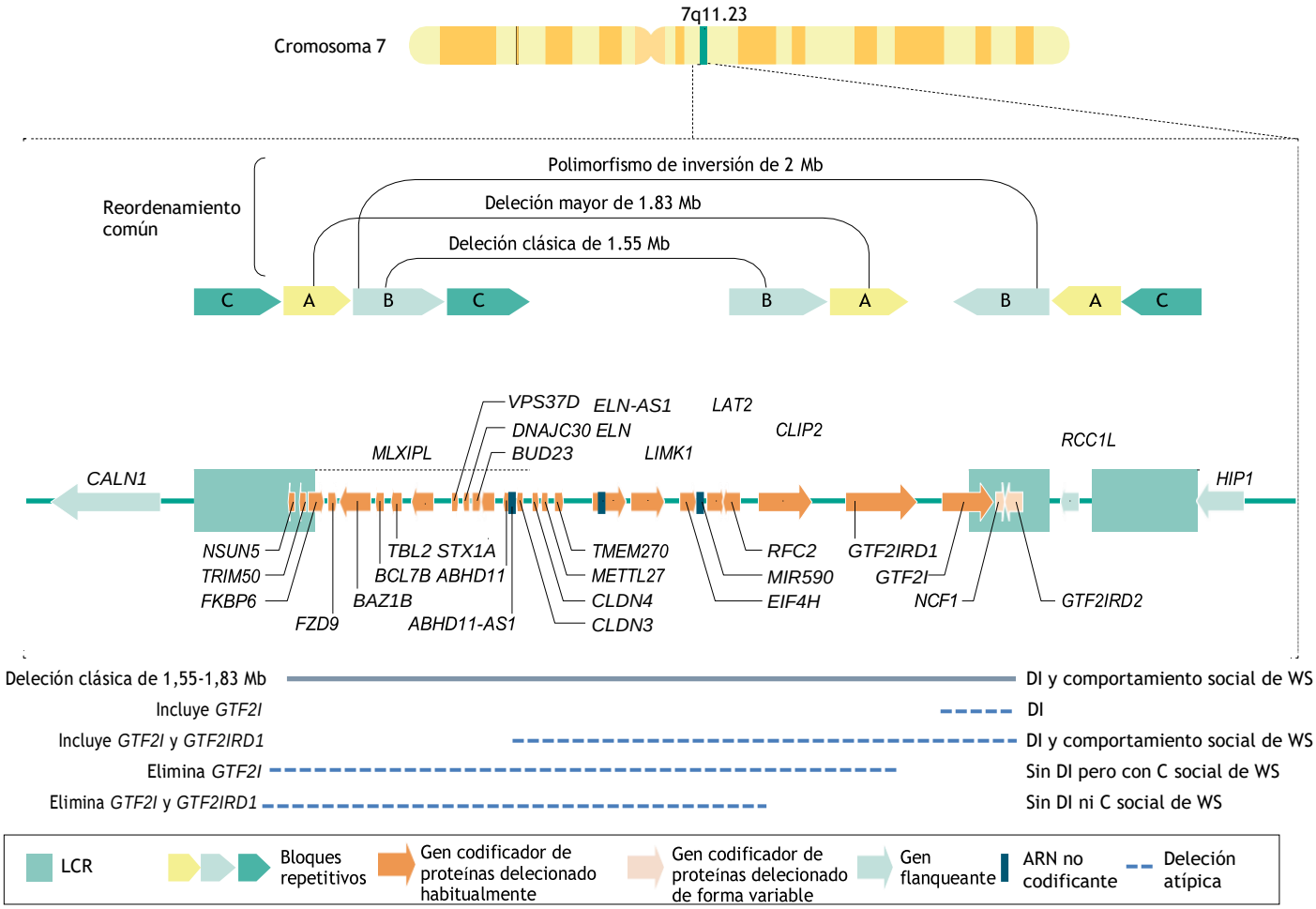


Fig. 2 | **Organización genómica de la región crítica del síndrome de Williams**. La gran mayoría de las deleciones del síndrome de Williams (SW) (~90%) abarcan una región de 1,55 megabases (Mb) que comprende entre 25 y 27 genes codificadores de proteínas de la región crítica del SW en el cromosoma 7q11.23, cuando el resto es ligeramente mayor (1,83 Mb)[39]. La deleción más grande y menos común se produce entre repeticiones de bajo número de copias denominadas "bloques A", que están presentes en los grandes simios, mientras que la deleción más pequeña y común se produce entre "bloques B", que solo están presentes en los seres humanos. Los bloques B se originan por una duplicación evolutiva más reciente y presentan una mayor identidad de secuencia que los bloques A[40]. La deleción del SW suele producirse por la recombinación homóloga no alélica entre secuencias de bloques B en orientación directa entre sí[39]; sin embargo, también se produce una recombinación entre bloques B en orientación invertida, lo que provoca la inversión del segmento cromosómico intermedio[42]. Si bien es poco frecuente que se produzcan deleciones más pequeñas y atípicas, estas pueden proporcionar información valiosa sobre la relación genotipo-fenotipo [59,62,138-140].

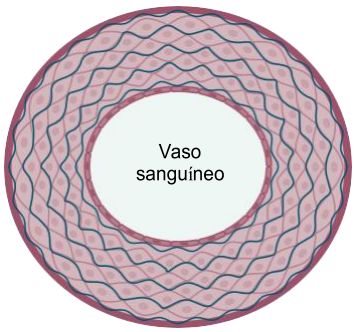
Existen varios nombres para muchos de los genes que mapean la región crítica del SW (ver REF.[294] y NCBI Gene). DI, discapacidad intelectual. Adaptado de REF[295], Springer Nature Limited.

El análisis del transcriptoma de los linajes celulares más relevantes ha sido posible gracias a la capacidad de reprogramar células somáticas para obtener células madre pluripotentes inducidas (iPSCs) y dirigirlas hacia linajes celulares específicos[67]. Por ejemplo, las neuronas corticales derivadas de iPSCs de personas con SW mostraron una reducción en la expresión de los genes que participan en la actividad de los receptores de los neurotransmisores, en la unión sináptica y en los complejos de canales de potasio [68]. Comparando la expresión génica de las iPSCs del SW con las de las personas con síndrome de duplicación 7q11.23, se observó que muchos de los genes que se expresan de forma diferente tienen un patrón de expresión simétricamente opuesto[69]. Por otra parte, en un análisis comparativo de la metilación del ADN de la sangre de personas con SW (deleción 7q11.23) y de personas con síndrome de duplicación 7q11.23[70], se halló un patrón similar simétrico dependiente de la dosis génica, lo que indica que las VNC en esta zona influyen en la regulación epigenética del genoma.

Mecanismos moleculares

La región crítica del SW contiene entre 25 y 27 genes y varios ARN no codificantes. Cada día se dispone de más información sobre cómo contribuyen estos genes al fenotipo del SW, tal como reflejan los diferentes modelos de ratón (FIG. 3). Mediante estos modelos se han estudiado cuestiones como, por ejemplo, el knock-out de un gen único, así como deleciones de toda la región crítica del SW, entre las que se encuentran una deleción completa[71–73] y dos deleciones parciales (una deleción proximal y una deleción distal)[74]. Nos centraremos en la selección de modelos de knock-out de un único gen para refinar las correlaciones genotipo-fenotipo.

ELN



Proteína estructural que influye en la mecánica del tejido conectivo

Características de las personas con síndrome de Williams:
- Estenosis de las arterias de gran y mediano calibre, sobre todo de la aorta y de la arteria pulmonar.
- Hipertensión y rigidez arterial.
- Cambios mecánicos en los pulmones y la piel, que dan lugar a fenotipos leves.

Características de los modelos de ratón con una mutación de *Eln*:
- *Eln*$^{+/-}$ (alrededor del 50% de la elastina habitual), *Eln*$^{-/-}$;*ELN*$^{+}$ (alrededor del 30% de la elastina habitual).
- Aumento de la cantidad de lamelas elásticas y engrosamiento de las paredes.
- TA elevada y alteración de la mecánica de los vasos sanguíneos.
- Ausencia de estenosis en reloj de arena.
- *Eln*$^{-/-}$ (sin elastina),
- SM22aCre; *Eln*$^{flox/flox}$ (lámina elástica interna de la aorta incompleta, acumulaciones de elastina en las capas externas).
- Ambos ratones mueren por enfermedad vascular oclusiva.

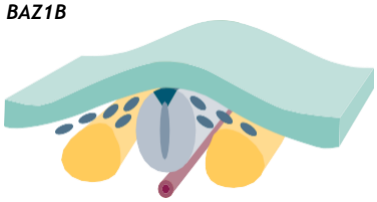
GTF2I* y *GTF2IRD1

Factores de transcripción

Características de las personas que presentan síndrome de Williams:
- Discapacidad intelectual.
- Incremento de la proximidad social a personas conocidas.
- Acercamiento social indiscriminado a personas desconocidas.
- Dificultades con las convenciones sociales.

Características relacionadas con la deleción de *Gtf2i* en los modelos de ratón:
- Deficiencias embrionarias en el desarrollo del SNC.
- Deficiencias en la mielinización.
- Incremento de la entrada de calcio a las neuronas.
- Incremento del crecimiento axonal.
- Incremento de la interacción social.
- Incremento de la ansiedad.
- Incapacidad para reconocer objetos.

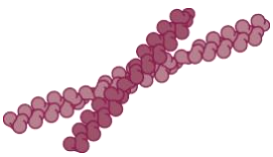
BAZ1B



Remodelación de la cromatina

Desarrollo de la cresta neural
- Estructura craneofacial
- Sistema nervioso entérico

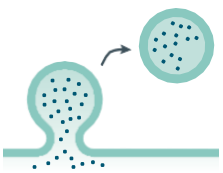
LIMK1



Polimerización de la actina

Remodelación citoesquelética:
- Procesamiento visuoespacial.
- Construcción visuoespacial.
- Memoria a largo plazo.

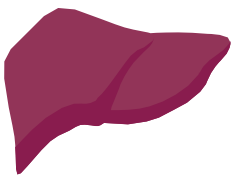
STX1A



Exocitosis

Secreción de insulina y liberación de neurotransmisores
- Diabetes mellitus
- TDAH o TEA

MLXIPL



Factor de transcripción (ChREBP)

Homeostasis metabólica:
- Sensibilidad a la insulina.
- Regulación de lípidos

Fig. 3 | **Consecuencias fenotípicas de la deleción de genes que son claves en la región crítica del SW**. Se muestran las relaciones genotipo-fenotipo supuestas o expresas de seis genes situados en la región crítica del síndrome de Williams: ELN, GTF2I y GTF2IRD1, BAZ1B, LIMK1, STX1A y MLXIPL, que codifica la proteína de unión al elemento de respuesta a carbohidratos (ChREBP). Se indican los fenotipos de los modelos de ratón y de las personas que presentan síndrome de Williams para los genes ELN y GTF2I porque, en la actualidad, los mecanismos de actuación de estos genes son los que están mejor definidos, por lo que constituyen las mejores dianas para iniciar un tratamiento. Trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH); trastorno del espectro autista (TEA); tensión arterial (TA) y sistema nervioso central (SNC).

Siete genes (*BAZ1B, VPS37D, STX1A, LImK1, CLIP2, GTF2IRD1* y *GTF21*) presentan una probabilidad de alcanzar una puntuación de intolerancia a la pérdida de función (pLI) de 0,9 o más [75]. Esto indica que solo un subconjunto génico de la región crítica del SW influye directamente en el fenotipo. La puntuación pLI se calcula midiendo la frecuencia de variantes de pérdida de función en una población. Una cantidad de variantes inferior a la esperada se asocia con una puntuación más alta e implica una mayor probabilidad de patogenicidad. Es importante destacar que el gen que tiene más probabilidades de desempeñar un papel en las consecuencias fenotípicas del SW es *ELN*, con una puntuación pLI de 0. De la misma forma, existe una gran evidencia de que la deleción de *MLXIPL* (pLI=0,05) está implicada en los aspectos metabólicos del SW. Estos dos ejemplos destacan la ineficacia de indicadores como el pLI para identificar todos los genes patogénicos. A continuación, se proporciona una perspectiva general de las correlaciones genotipo-fenotipo mejor caracterizadas de los genes de la región crítica del SW.

Elastina. El gen *ELN* se transcribe en tejidos que se estiran y se encogen tales como los de los pulmones, la piel o las arterias elásticas (entre ellas, la aorta, donde la elastina constituye el 50 % de su peso seco)[76,77]. La proteína está formada por una repetición de dominios hidrofóbicos y de enlaces cruzados. Los enlaces cruzados permiten que los monómeros se unan los unos a los otros formando un polímero muy entrecruzado que permite la distribución de la fuerza. En cambio, los dominios hidrofóbicos dirigen el proceso de retroceso elástico por la entropía cuando están expuestos a un medio acuoso con extensión de tejidos (extensión) [78,79]. El polímero es longevo, con poco tiempo para el depósito y una vida media estimada de 74 años [80]. Es interesante destacar que, aunque la elastogénesis robusta solo se produce durante las primeras etapas del desarrollo y el crecimiento, se cree que *ELN* se transcribe de manera continuada a lo largo de la vida. Fuera de esta ventana de desarrollo tan ajustada, los transcritos de *ELN* experimentan un recambio rápidamente[82,83]. En este sentido, es interesante investigar la conexión entre la transcripción, la traslación y la unión.

Las personas con mutaciones puntuales de pérdida de función o deleciones intragénicas en *ELN* tienen EASV de presentación familiar relacionada con *ELN* y desarrollan manifestaciones cardiovasculares que no se distinguen de las del SW. Entre las características más comunes están la estenosis (estrechamiento) focal y de fragmentos largos de las arterias de gran calibre en una configuración caracterizada por una vasculatura general estrecha y de paredes gruesas[4,6,7,30,88].

La estenosis aórtica supravalvular y la estenosis de las arterias supravalvulares pulmonares son las más comunes y muestran una gran variabilidad en cuanto al nivel de gravedad. Mientras que las estenosis de la arteria pulmonar suelen mejorar con la edad, el estrechamiento de la aorta puede permanecer igual, mejorar o empeorar con el tiempo[5,88,90]. Otros vasos, tales como la aorta descendente, las arterias renales, las arterias mesentéricas y las coronarias también pueden mostrar estenosis, con una sintomatología que apunta a la hipoperfusión del órgano accesorio asociado (hipertensión, dolor abdominal e hipoperfusión cardíaca con supradesnivel St o muerte súbita). Incluso sin presentar estenosis, las personas con SW o EASV de presentación familiar muestran índices altos de hipertensión y rigidez vascular que ya se pueden detectar en la infancia y la lactancia[8,91]. Se ha observado un aumento del riesgo relativo de muerte súbita con y sin uso de anestesia[10,92–94]. Actualmente, se desconoce el mecanismo preciso por el que se produce este aumento, pero se cree que es multifactorial, es decir, que refleja la complejidad de la fisiopatología vascular [95].

Los ratones knock-out con *ELN* heterocigoto ($Eln^{+/-}$) recapitulan características cardiovasculares relevantes del SW, entre ellas, el engrosamiento de la pared aórtica, la hipertensión y la hipertrofia cardíaca [7]. Sin embargo, ha sido complicado replicar las estenosis supravalvulares en reloj de arena, que se presentan frecuentemente en personas con SW o EASV de presentación familiar. Ni los ratones con $Eln^{+/-}$ ni los ratones transgénicos $Eln^{-/-}$ que expresan el gen humano *ELN* (ratones con $Eln^{-/-}$ o ELN^{+} que tienen un 30 % de los niveles elásticos normales) desarrollan estenosis franca. A pesar de esto, en los ratones con $ElN^{-/-}$ o ELN^{+} es más frecuente que el engrosamiento de la pared arterial, el estrechamiento luminal, la hipertensión y la hipertrofia cardiaca revistan mayor gravedad que en los ratones con $Eln^{+/-}$ [96]. Se han descrito estenosis aórtica fija, coartación (estrechamiento congénito) del arco aórtico y desarrollo de la neoíntima (engrosamiento de la íntima característica de la estenosis aórtica segmentaria en el SW) en ratones con una deleción de *ELN* heterocigoto limitada a las células musculares lisas vasculares[97]. Desafortunadamente, la mayoría de estos ratones no sobrevivieron más de 18 días tras su nacimiento.

Por otra parte, se han postulado varias hipótesis sobre el mecanismo mediante el cual la insuficiencia de elastina provoca arteriopatía de las arterias de gran calibre. Se cree que las estenosis segmentarias se desarrollan mediante un aumento de la proliferación y migración de las células musculares lisas vasculares debido a una reducción o falta de elastina[98–100]. El trazado de los linajes celulares de ratones con $Eln^{-/-}$ indica qué células responsables del remodelado interior de la pared aórtica por acumulación excesiva no son clónicas, sino que derivan de múltiples células musculares lisas vasculares existentes en la túnica

media. En parte, el remodelado interior está causado por una señalización excesiva de la integrina β3, ya que la inhibición genética o farmacológica de esta vía reduce la patología vascular y aumenta la vida de los ratones con *Eln*$^{-/-}$ [101]. Otros estudios muestran que, más que provocar un aumento de la proliferación, la insuficiencia de elastina altera la movilidad de las células musculares lisas y produce fibrosis medial y un crecimiento circunferencial anormal, lo que conduce a un lumen más pequeño y paredes arteriales más gruesas[102]. Otros autores indican que la hipertensión aumenta en los ratones con *Eln*$^{+/-}$ como parte de una adaptación al desarrollo dirigida a normalizar el estrés de las paredes de los vasos, aprovechándose de que la tensión arterial aumenta para mantener abiertos los vasos estrechos y rígidos con insuficiencia de elastina. Por el contrario, estudios más recientes indican que la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) también podría estar involucrada en el aumento de la hipertensión[74]. Existen otros mecanismos celulares y moleculares que afectan a la patogenia de la arteriopatía de la elastina, entre ellos, la alteración de la diana mecanicista de la rapamicina (mTOR)[104–106] de la mecanosensibilidad de los músculos lisos y la inmunidad adaptativa.

Además de enfermedades vasculares, los pacientes (y ratones) con insuficiencia de elastina presentan un deterioro de las fibras elásticas pulmonares y de la piel[107–109], lo que deriva en el deterioro de la mecánica de los tejidos. Otras características comunes del tejido conectivo del SW pueden estar relacionadas con la insuficiencia de elastina, como las hernias periumbilicales o inguinales[112], la voz ronca[113], la aparición temprana de arrugas[111], la formación atípica de cicatrices[111] y los fenotipos genitourinarios[112].

Modificación del NCF1 de la hipertensión mediada por la elastina. El *NCF1* reside en el extremo telomérico de la región crítica del SW. Dos seudogenes *NCF1* (*NCF1*B y *NCF1*C) están presentes en las regiones LCR que flanquean la deleción típica. El *NCF1* es la subunidad que regula varias oxidasas NADPH (NOX) complejas y que genera las ROS en varios tipos celulares, entre ellos las células endoteliales, las células musculares lisas y los leucocitos, con distintas intensidades[114,115]. Alrededor del 50 % de las personas con SW presentan una deleción que elimina el *NCF1*[91,116]. La pérdida de *NCF1* se ha asociado a una protección relativa contra la hipertensión y a la rigidez vascular tanto en las personas con SW[91,116] como en los modelos animales[74,117,118].

GTF2I *y* GTF2IRD1. *GTF2I* y *GTF2IRD1* son dos genes parálogos que se sitúan en *loci* adyacentes en el extremo telomérico de la región crítica del SW. Estos genes codifican factores de transcripción e influyen en el comportamiento y el desarrollo típicos del SW. A nivel molecular, *GTF2IRD1* y *GTF2I* codifican BEN y GTFII-I, respectivamente, que forman parte de una familia de proteínas versátiles con múltiples actividades funcionales[119–121]. GTFII-I es un factor de transcripción multifuncional, ubicuo y altamente conservado[122–125], que regula la expresión génica[120,126,127] por medio de la interacción con factores de transcripción de tejidos específicos y de complejos relacionados con la remodelación de la cromatina[125]. GTFII-I se activa en respuesta a diversas señales extracelulares y, posteriormente, se transloca al núcleo[121,125,126,128]. Se ha demostrado que GTFII-I influye en múltiples procesos, entre los que se incluyen la regulación del desarrollo embrionario[122,129,130], el ciclo celular[125,127,131,132], las dinámicas citoesqueléticas de la actina, la guía de axones[132] y la regulación epigenética[133,134]. En este sentido, un estudio que se basó en iPSCs mostró que las alteraciones de *GTF2I* son la causa de entre el 10 y el 20 % de las desregulaciones transcripcionales en las vías que son relevantes para la enfermedad en el SW y en el síndrome de duplicación 7q11.23, que comienzan en el estado pluripotente y se van haciendo cada vez mayores durante el desarrollo[69].

Desde el punto de vista del fenotipo, las personas que presentan deleciones clásicas de la región crítica del SW[14] y las personas que experimentan deleciones menores que provocan la pérdida de *GTF2IRD1* y *GTF2I*[62] (FIG. 2) suelen mostrar signos de discapacidad intelectual, así como un elevado acercamiento social a personas conocidas, un acercamiento social indiscriminado a los desconocidos, lo que también se denomina desinhibición social o hipersociabilidad, y dificultades para desarrollar la comunicación social o pragmática. Por el contrario, las personas que experimentan deleciones que conservan los genes *GTF2IRD1* y *GTF2* no suelen presentar ni discapacidad intelectual[40,54,56,59,135–137] ni las características sociales ya mencionadas[59,138]. Curiosamente, las personas que manifiestan deleciones menores de SW que conservan *GTF2I* y eliminan *GTF2IRD1* tampoco suelen mostrar desinhibición social o hipersociabilidad[136,139], pero presentan un incremento del acercamiento social hacia las personas conocidas y tienen dificultades con la pragmática social[136]. Se han obtenido más evidencias sobre el papel que desempeña la dosis génica de *GTF2I* en la capacidad intelectual a través del estudio de una familia con una duplicación pequeña que influía en *GTF2I*, pero no en *GTF2IRD1*. Todos los familiares que presentaban la duplicación de *GTF2I* manifestaban una discapacidad intelectual, mientras que la capacidad intelectual de los que presentaban las dos copias habituales de *GTF2I* se situaba en la media[140].

Como ocurre en el caso de los humanos, en los ratones la deleción hemicigota parcial de la región crítica del SW en la que se encuentra *Gtf2i* da lugar a un incremento de la sociabilidad, pero también perjudica la coordinación motora de los ratones que presentan mutaciones[71]. La deleción homocigota de *Gtf2i* en los ratones provoca mortalidad embrionaria debido a alteraciones graves del desarrollo [122,124,141], tales como la exencefalia y la apertura del tubo neural. Por su parte, los ratones heterocigotos muestran una alteración de la habituación social a los ratones desconocidos[141,142]. La deleción selectiva de *Gtf2i* en las neuronas excitadoras da lugar a alteraciones de la mielinización, a deficiencias motoras y a hipersociabilidad, que se normalizan con el rescate farmacológico de la mielinización[143,144]. El tratamiento intracisternal del gen *Gtf2i* en el modelo de ratón con deleción completa tuvo efectos positivos en las deficiencias conductuales relacionadas con la ansiedad y con las habilidades sociales y motoras[145].

En conjunto, estos datos sugieren que la pérdida del alelo *GTF2I* es uno de los principales factores que influyen en la discapacidad intelectual y en la desinhibición social características de las personas con SW. Es probable que la deleción de *GTF2IRD1*, incluso sin que se produzca deleción de *GTF2I*, provoque dificultades de comunicación social y un incremento del acercamiento social en general. Los resultados obtenidos en los modelos de ratón respecto a los fenotipos específicos de *Gtf2i* dependientes de la dosis génica y que están relacionados con la ansiedad y con las habilidades sociales [146,147] convergen con los resultados observados en los síndromes de duplicación y hemideleción humanos[14,146,148,149]. En un estudio sobre los efectos del número de copias de *Gtf2i* en la maduración y función de las neuronas corticales, los ratones que presentaban una única copia de *Gtf2i* mostraban un incremento del crecimiento axonal, mientras que los ratones con tres copias de *Gtf2i* presentaban una disminución de dicho crecimiento[150]. Los efectos de GTFII-I sobre el crecimiento axonal podrían producirse mediante la regulación de la expresión de las proteínas homeobox DLX5 y DLX6 (REF.[151]), lo que puede afectar al equilibrio entre la excitación y la inhibición en el cerebro[152]. Se ha sugerido que este equilibrio puede ser uno de los mecanismos causantes del trastorno del espectro autista (TEA) [153]. En este sentido, hay que destacar que tanto la deleción[154,155] como la duplicación[156] de la región crítica del SW se asocian con índices de TEA elevados.

Otros genes candidatos. Existen pruebas emergentes de que otros genes que se encuentran dentro de la región crítica del SW están asociados con componentes del fenotipo de este síndrome (FIG. 3). Así, *BAZ1B*, que pertenece al complejo remodelador de la cromatina B-WICH, es esencial para la correcta migración celular de la cresta neural in vitro[157] e in vivo[158], por lo que se considera que puede ser un regulador fundamental del desarrollo craneofacial humano[157]. Por otra parte, como el sistema nervioso entérico también se origina en la cresta neural[159], existe la posibilidad de que la inervación anómala del intestino influya en los fenotipos gastrointestinales del SW, tales como la dismotilidad y el estreñimiento crónico.

LIMK1 regula el ensamblaje y el desensamblaje del citoesqueleto de actina y se ha relacionado con la capacidad cognitiva visuoespacial en personas que presentan SW[64] y en la población general[160]. Los ratones *Limk1*$^{-/-}$ muestran deficiencias visuoespaciales, una alteración de la morfología de la columna vertebral y de las dendritas y una reducción de la plasticidad sináptica, lo que provoca una reducción de la memoria a largo plazo. La expresión de *Limk1* puede ser regulada al alza tanto por el factor neurotrófico derivado del cerebro[161] como por la proteína de unión al elemento de respuesta cAMP[162], lo que apunta a la existencia de potenciales vías de tratamiento.

La sintaxina 1A (*STX1A*) es una parte fundamental del complejo proteico que media en la fusión vesicular exocitósica, ya que permite la liberación de neurotransmisores en la sinapsis. Los trastornos neuropsiquiátricos que se observaron en personas con SW se han asociado con algunas variantes de *STX1A*[163,164]. La secreción de insulina por parte del páncreas también depende de la exocitosis[165], y los niveles de STX1A son claramente inferiores en los miembros de la población general que presentan diabetes mellitus tipo 2[166]. La diabetes es común en adultos que tienen SW[167], lo que indica que podría existir un vínculo fisiológico con la hemicigosidad de *STX1A*. Al igual que el gen *MLXIPL*, que codifica el factor de transcripción ChREBP que regula la glucosa[168,169] y el metabolismo lipídico[170] y que está localizado en la región crítica del SW, ChREBP y *STX1A* pueden influir en los fenotipos metabólicos en el SW.

En las investigaciones más recientes, se ha asociado la variación con cambio de sentido en ambos alelos de *DNAJC30* en humanos con la neuropatía óptica hereditaria de Leber [171], que es una enfermedad mitocondrial. En la actualidad, todavía no se ha observado la existencia de características similares en el SW. La deleción bialélica de *DNAJC30* en los ratones también produce una disfunción mitocondrial y alteraciones de la conducta[172]. Se necesita investigar en mayor profundidad la repercusión de la hemideleción aislada en humanos. Además, hay que considerar la repercusión potencial de este gen en el desarrollo neuronal.

Diagnóstico, cribado y prevención

Diagnóstico clínico

El SW es un trastorno del neurodesarrollo con un patrón de afectación de órganos amplio pero característico (FIG. 1) y que incluye una apariencia facial distintiva[173-175] (FIG. 4). Dado que se carece de un cribado neonatal para el SW, la consideración clínica del diagnóstico se basa en la presencia de signos y síntomas indicativos del síndrome. A continuación, se presentan las características más comunes que dan pie a sospechar el diagnóstico de SW. También cabe destacar que el alcance y la distribución de la afectación de los distintos sistemas pueden variar considerablemente de un paciente a otro.

Diferencias craneofaciales. Las personas con SW suelen presentar rasgos faciales que no son típicos en su familia. Los rasgos más prominentes en bebés y niños pequeños son: frente amplia, región periorbital prominente, puente nasal plano, mofletes prominentes, un filtro largo y un mentón pequeño y poco marcado. Si bien los adolescentes y los adultos siguen teniendo micrognatia, con el tiempo la cara se alarga, el puente nasal deja de ser plano, los labios se engruesan y la boca se ensancha, especialmente al sonreír. En la FIG. 4 se muestran niños y adultos de diferentes etnias de Brasil con SW confirmado mediante pruebas moleculares.

Anomalías cardiovasculares. La enfermedad cardiovascular en el SW se presenta típicamente con soplo cardíaco. La evaluación en niños tiende a revelar EAVS o estenosis de la arteria pulmonar o alguna de sus ramas. Por otra parte, en el SW, la enfermedad pulmonar vascular es menos importante en personas de más edad. Por lo general, otras características cardiovasculares del síndrome, como la estenosis de otros vasos sanguíneos, defectos septales, hipertensión, rigidez arterial o electrocardiograma anormal, no son causa de derivación, pero pueden estar presentes en el momento del diagnóstico.

Hipercalcemia. La hipercalcemia transitoria (calcio sérico >12 mg/dl) está presente en entre un 5 y un 10 % de los niños con SW y, cuando se observa, suele aparecer entre los 6 y los 30 meses de edad[176]. Si bien algunos niños con hipercalcemia son irritables y muestran problemas de alimentación por vía oral, otros casos se detectan por casualidad en pruebas de laboratorio.

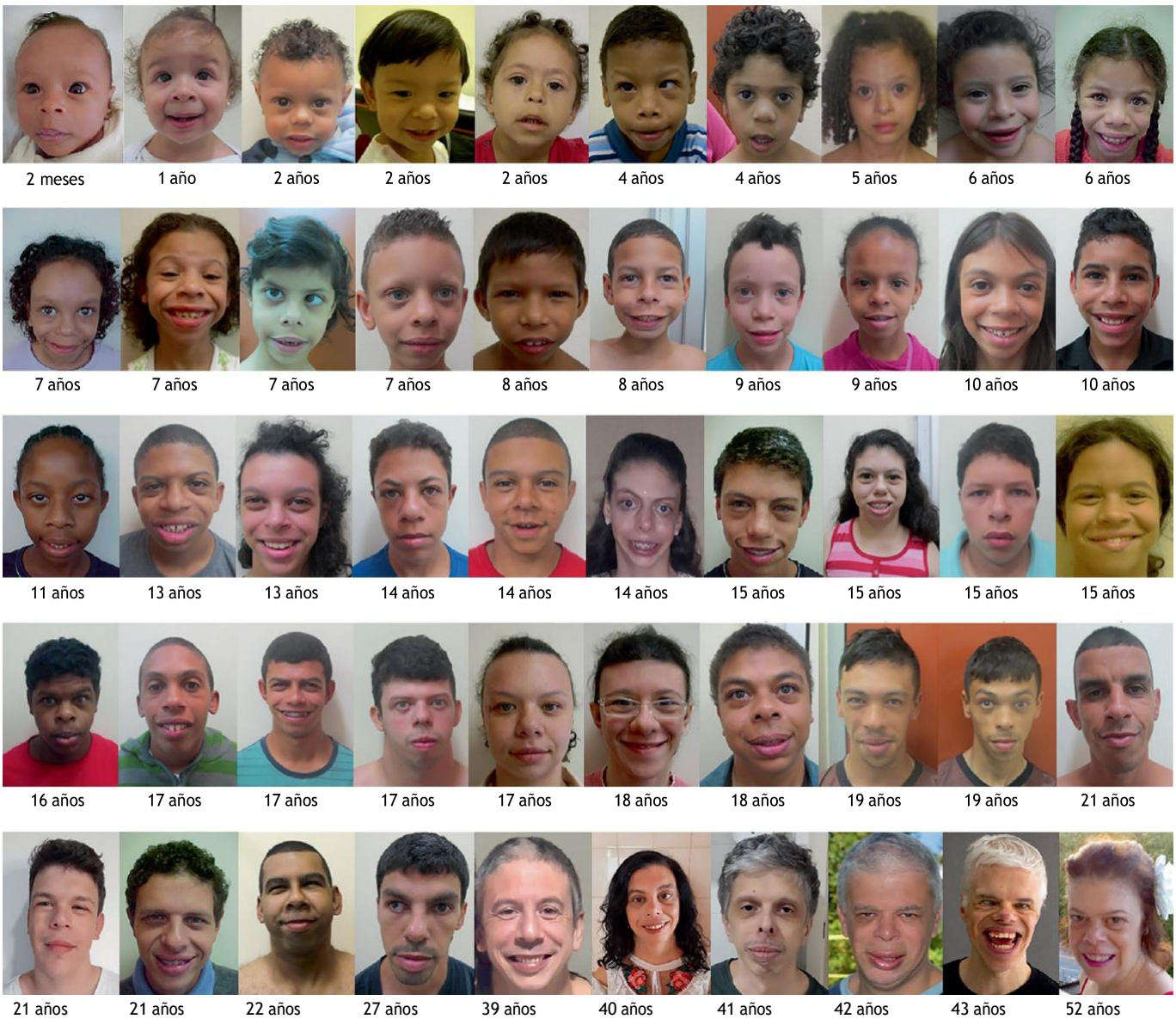


Fig. 4 | **Rasgos faciales de niños y adultos con síndrome de Williams de diferentes etnias.** Fotografías de rostros de personas de diferentes etnias o razas de entre 2 meses y 52 años con SW confirmado molecularmente. En bebés y niños, los rasgos distintivos incluyen una frente amplia, una región periorbital prominente, un puente nasal plano, mofletes prominentes, un filtro largo y un mentón pequeño y poco marcado. Muchos adolescentes y adultos siguen teniendo micrognatia y su cara se alarga con el tiempo, mientras que el puente nasal deja de ser plano, los labios se engruesan y la boca se ensancha, especialmente al sonreír. Los padres o cuidadores de todas estas personas dieron su consentimiento para la publicación de las imágenes de sus familiares. La presencia de más fotos de hombres que de mujeres adolescentes y adultas refleja únicamente la disponibilidad de los pacientes.

Aspectos relacionados con el crecimiento. Por lo general, los niños y adultos con SW presentan una estatura menor de la que se espera para su edad[177]. Una vez se ha realizado el diagnóstico, se proporcionan curvas de crecimiento específicas para el SW que muestran el crecimiento esperado del niño[178,179]. Además, muchos bebés con SW presentan cólicos prolongados, dificultades para alimentarse debido a retrasos en el desarrollo de la motricidad oral o hipersensibilidad, y dificultades para ganar peso.

Retrasos en el desarrollo, discapacidad intelectual y perfil conductual. . El retraso en el desarrollo es casi universal y el 75 % de los niños de más edad y los adultos con SW presentan discapacidad intelectual (CI <70)[178], mientras que el porcentaje restante presenta un CI de 70-79, en la mayoría de los casos, o discapacidades neuropsicológicas más específicas[13,14]. Muchos padres experimentados notan diferencias con respecto a los bebés con un desarrollo normal casi de inmediato. Sin embargo, otros padres pueden no preocuparse hasta que se dan cuenta de que su hijo con SW no alcanza los hitos del desarrollo motor y del lenguaje (FIG. 5). La aparición de características del trastorno del espectro autista también pueden ser un motivo para derivar al paciente.

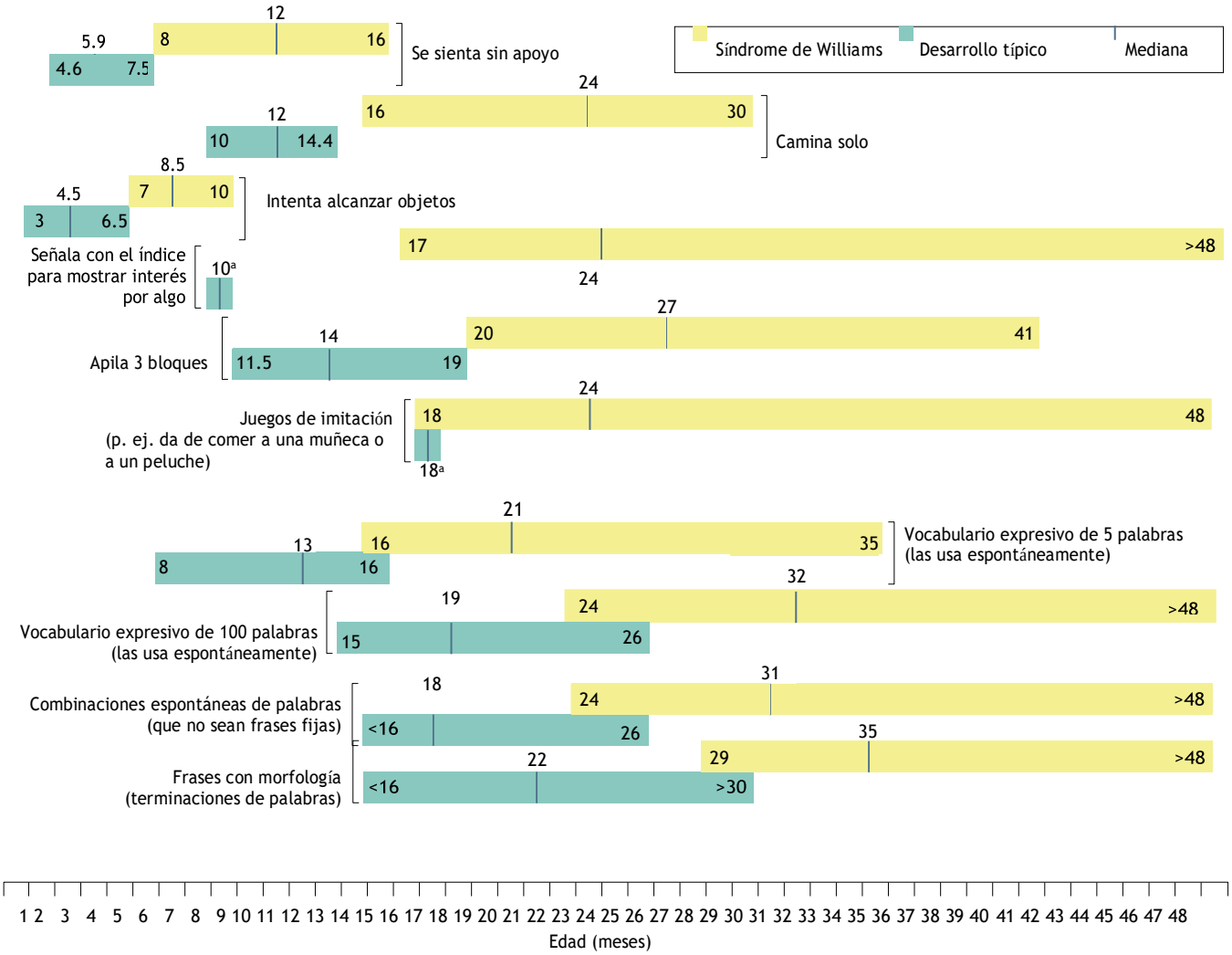


Fig. 5 | **Los hitos del desarrollo en bebés con síndrome de Williams.** Mediana de edad (en meses) y percentiles 90 y 10 del logro de varios hitos de la motricidad gruesa y fina, del perfil cognitivo y del lenguaje por parte de niños muy pequeños con SW en comparación con niños con un desarrollo normal[154,296-304]. Los números situados sobre la línea discontinua indican la mediana de edad. Los números entre barras indican los percentiles 10 (izquierda) y 90 (derecha). No es posible determinar los percentiles 10 y 90 en niños con un desarrollo normal de acuerdo con la documentación disponible.

Diagnóstico diferencial

Es importante distinguir el SW de otros síndromes con características compartidas. Existen algunas combinaciones características muy indicativas del SW, como la EAVS, la hipercalcemia o unos rasgos faciales característicos que, cuando se observan combinados, conducen al médico experto a diagnosticar directamente el síndrome. Aunque algunos otros trastornos, como el síndrome alcohólico fetal, las rasopatías y el síndrome de Opitz se asemejan al SW debido a que tienen un patrón que afecta a órganos similares, un examen detallado de sus características específicas revela diferencias significativas con respecto al SW. No obstante, algunas personas acuden a la consulta médica a causa de una sola característica prominente. Dependiendo del síntoma específico presentado, el diagnóstico diferencial varía. La tabla complementaria 1 se incluye como ayuda a los médicos en el diagnóstico. Una sospecha

clínica de SW debe confirmarse siempre a través de un test genético (ver a continuación).

Métodos de análisis

Entre los métodos de laboratorio más usados para detectar la microdeleción del gen *7q11.23* están la hibridación *in situ* por fluorescencia, los marcadores microsatélites polimórficos, la amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple y el análisis *microarray* cromosómico (CMA) (TABLA 1). Actualmente, el CMA es el único método que no requiere que el médico sospeche un diagnóstico específico de SW antes de realizar pruebas. Además de proporcionar un mapeo de los límites de la deleción y ofrecer la posibilidad de detectar deleciones atípicas, el CMA también puede identificar otras VNC en cualquier parte del genoma. La amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple y los marcadores polimórficos de microsatélite se suelen utilizar en países de ingresos medios y bajos debido al bajo coste que tienen en comparación con el FISH y el CMA[22,23,180,181].

Las tecnologías más nuevas, como el software de reconocimiento facial[182–184], pueden ayudar a centrar el diagnóstico diferencial y se han evaluado en personas de diferentes razas y etnias. La precisión diagnóstica del software seguramente continuará mejorando con el tiempo. De acuerdo con el diagnóstico diferencial (Tabla complementaria 1), se pueden indicar otras pruebas, como la secuenciación de ADN o el test de expansión de repeticiones de trinucleótidos. En el futuro, la secuenciación del genoma puede ayudar a la detección de VNC y polimorfismos de un solo nucleótido en un único test que, al mismo tiempo, valorará el SW y otros posibles diagnósticos diferenciales.

Tabla 1 | **Perspectiva general de los métodos actuales de diagnóstico del SW**

Método	Ventajas actuales	Desventajas actuales
Métodos disponibles		
Marcadores microsatélite	Coste bajo	Puede que no proporcione información Se necesitan tres muestras
Amplificación de sonda dependiente de ligadura múltiple	Coste bajo Eficacia alta Puede detectar otras microdeleciones o duplicaciones (según lo determinado por la cobertura de la sonda)	Se requiere que el solicitante sospeche un diagnóstico de SW para pedir la sonda correcta.
Hibridación *in situ* por fluorescencia	Sensibilidad alta Puede detectar translocaciones (dependiendo de la disponibilidad de la cobertura de la sonda)	Mayor coste Falsos negativos Se requiere que el solicitante sospeche un diagnóstico de SW para pedir la sonda correcta
Microarray cromosómico	Positividad alta Puede determinar el tamaño de la deleción Puede determinar VNC en cualquier región del genoma El solicitante no tiene que sospechar un diagnóstico de SW para pedir la sonda correcta.	Coste más alto entre los métodos disponibles actualmente No detecta translocaciones recíprocas ni inversiones
Métodos de nueva generación		
Diagnóstico prenatal no invasivo	Diagnóstico prenatal de aneuploidías y grandes deleciones o duplicaciones	Baja determinación (detecta microdeleciones >3 Mb)
Software de reconocimiento facial	El coste puede variar, existen softwares libres, disponibles en línea	Diagnóstico limitado por el número de fotografías existentes en la base de datos. Su eficacia puede variar dependiendo de la raza o etnia del paciente
Secuenciación del exoma	Detección de deleciones en el ámbito de la investigación.	Se emplea actualmente de forma clínica para las variaciones de un solo nucleótido. Coste alto. Poca precisión en la detección de deleciones.
Secuenciación del genoma	Detección de combinaciones de variaciones de un solo nucleótido y VNC o variaciones estructurales en el ámbito de la investigación.	Alto coste Entrega de resultados lenta en la mayoría de ámbitos.

WS, Síndrome de Williams; VNC, variaciones en el número de copias; Mb, pares de megabases.

Riesgo de recurrencia

Si uno de los progenitores tiene SW, el riesgo de que sus hijos tengan SW es del 50 % en cada embarazo. Sin embargo, pocos adultos con SW tienen hijos debido a los problemas médicos y del neurodesarrollo asociados a esta enfermedad. El riesgo de recurrencia en

el caso de las parejas sin SW es extremadamente bajo[185], ya que la microdeleción *7q11.23* se produce *de novo* en la gran mayoría de los casos. En el caso de esas parejas, no están indicadas las pruebas de microdeleción del gen *7q11.23* ni las pruebas prenatales invasivas en los embarazos siguientes, si bien es cierto que muchos padres eligen la segunda opción, sobre todo en países donde el diagnóstico molecular está muy extendido. No obstante, en raras ocasiones se han descrito casos de recurrencia en progenitores con fenotipos normales. Lo más probable es que esta recurrencia se produzca debido a la presencia de mosaicismo parental[186] o de una inversión en la región cromosómica del SW de uno de los progenitores[185]. Se ha asociado la inversión con un aumento aproximado de cinco veces del riesgo de tener un hijo con SW en cada embarazo. Aun así, no es recomendable que los progenitores con fenotipos normales se realicen la prueba para detectar la presencia de inversión ya que su riesgo de recurrencia, aunque sea cinco veces mayor, se mantiene por debajo de 0.1 % [42,44,185].

Embarazo y diagnóstico prenatal

La información clínica disponible acerca de mujeres embarazadas con SW es limitada[187,188], pero ina revisión de esta información indica que las madres y los fetos (afectados o no por el SW) pueden necesitar mayor monitorización, sobre todo en lo referido al sistema cardiovascular materno. Además, no existen pruebas prenatales rutinarias que detecten correctamente el SW, aunque las ecografías prenatales en ocasiones pueden detectar anomalías relevantes en el feto. El hallazgo prenatal más común, conocido como retraso del crecimiento intrauterino[189], es inespecífico. Por otro lado, se pueden detectar diversas anomalías cardiovasculares que van desde inespecíficas como, por ejemplo, la comunicación interventricular, hasta casi patognomónicas debido a la arteriopatía por elastina como, por ejemplo, la estenosis aórtica supravalvular, aunque este diagnóstico es difícil de realizar a través de ecografías prenatales[165]. La detección prenatal de un retraso en el crecimiento junto a cualquier defecto cardiovascular justifican la realización de ecografías prenatales de alta resolución y pruebas genéticas.

Las pruebas prenatales no invasivas afectan a la secuenciación del ADN fetal que circula en el torrente sanguíneo de la madre. Estas pruebas pueden detectar las aneuploidías cromosómicas fetales más comunes en el primer trimestre. Actualmente, las pruebas prenatales no invasivas solo pueden detectar deleciones de >3 Mb, por lo que no pueden usarse para diagnosticar SW[189]. No obstante, en caso de que se produzcan más avances técnicos en la tecnología de estas pruebas, es probable que los diagnósticos prenatales mejoren y que, por lo tanto, influyan en un futuro en la epidemiología del SW. La secuenciación del genoma también podrá emplearse en un futuro para detectar en las muestras fetales combinaciones de polimorfismos de un solo nucleótido, variaciones en el número de copias y variaciones estructurales. El diagnóstico prenatal ofrece la oportunidad de dar asesoramiento genético con antelación a las familias, lo que les permite evitar una odisea repleta de diagnósticos que podría durar meses y años después del nacimiento del niño.

Tratamientos

Los tratamientos de las distintas manifestaciones del SW se han descrito de manera extensa en numerosos estudios de investigación, informes y guías[173,174,176–178,190–195]. Este apartado se centra en el tratamiento de las tres áreas clave en las que una mejora de las terapias tendría un mayor potencial para mejorar la salud: vasculopatía asociada a la elastina, hipertensión, y discapacidad intelectual, funcionamiento social y ansiedad.

Vasculopatía asociada a la elastina

Como ya se mencionó anteriormente, los individuos con insuficiencia de elastina pueden desarrollar estenosis del canal y otros problemas vasculares. La gravedad de las enfermedades vasculares varía entre los individuos con SW. Alrededor del 20 % necesita intervención por estenosis aórtica supravalvular, mientras que entre el 30 y el 40 % no padecen o casi no presentan estenosis en esa zona. Actualmente, la estenosis de arterias de gran calibre se trata principalmente de manera quirúrgica. Para aliviar esta estenosis, el tratamiento más común consiste en llevar a cabo una aortoplastia con parche[196], que ha experimentado varias mejoras técnicas durante los años y han evolucionado desde las aortoplastias de un solo parche[197,198] al parche de ampliación «en pantalón» que ensancha la aorta y dos senos aórticos[199]. El método más avanzado, que consiste en aplicar un parche a cada uno de los tres senos aórticos[200], muestra un descenso de la tensión arterial residual y de los porcentajes de reoperación que el tratamiento de un solo parche.[201]. La estenosis de las arterias pulmonares se puede tratar con angioplastia. Sin embargo, las intervenciones por cateterismo no suelen dar buenos resultados en otras arterias[90,202]. La monitorización de la estenosis se realiza a través de un reconocimiento médico llevado a cabo por un cardiólogo y mediante las pruebas de diagnóstico por imagen correspondientes. Dichas pruebas deben seguir realizándose a lo largo de la vida del paciente. Las personas con SW presentan una mayor probabilidad de colapso cardiovascular con y sin anestesia[10,12], aunque el motivo de este fenómeno no se comprende del todo. Los jóvenes y las personas que presentan las anomalías cardiovasculares más graves, como la obstrucción del tracto de salida[10], parece que presentan un mayor riesgo de colapso. Sin embargo, algunas personas con una estenosis mínima fallecen por paro cardíaco súbito cuando se les administra anestesia. Esto podría estar influenciado por distintos factores de riesgo como, por ejemplo, anomalías anatómicas en las arterias coronarias, una disminución inducida de la tensión arterial o el mantenimiento de la anestesia. Por lo tanto, se debe realizar un cribado preoperatorio detallado para valorar los riesgos cardiovasculares asociados a la anestesia. Además, lo ideal sería que la anestesia intraoperatoria fuese administrada por un equipo de anestesiólogos con conocimientos de los riesgos de la anestesia en el SW[93–95,203,204]. Se debe tener cuidado con no bajar extremadamente la tensión arterial al inducir la anestesia con el fin de mantener un riego sanguíneo adecuado en las arterias coronarias en estos momentos delicados.

Los estudios indican que los tratamientos farmacológicos más innovadores pueden mejorar la vasculopatía asociada a la elastina. El minoxidil, un activador del canal de potasio que es dependiente del trifosfato de adenosina, ha recibido bastante atención debido a que se ha probado que aumenta la producción de elastina en estudios celulares[205] y en modelos animales de deficiencia genética

de elastina[206,207]. También hay evidencias de que ralentiza la degeneración de la elastina por la edad en las fibras elásticas de los ratones [208,209]. Sin embargo, un ensayo clínico (NCT00876200) aleatorizado, de enmascaramiento doble, controlado con placebo y que investigó el efecto del tratamiento con minoxidil durante un año en 8 individuos diagnosticados de SW, no mostró las mejoras esperadas en las mediciones del objetivo principal, el grosor de la íntima-media carotídea[210]. Este ensayo sí mostró un aumento de tamaño del lumen, un objetivo secundario acorde a los resultados de otros estudios anteriores con ratones[207], durante el mismo intervalo, junto a un efecto secundario inesperado de hipertricosis[210].

Los tratamientos terapéuticos alternativos pueden centrarse en diversas vías reguladoras que influyen en la expresión de la elastina. Por ejemplo, tanto la región de codificación como la región no traducida 3′ del mARN de *ELN* están enriquecidas en los sitios de unión de *miR-29* y *miR-15*, dos microARN regulados al alza en la aorta durante el periodo postnatal tardío, al mismo tiempo que disminuye[82] el nivel de mARN de *ELN* . El antagonismo del *miR-29* aumenta la expresión de la elastina en las células haploinsuficientes y en los vasos diseñados mediante bioingeniería[211].

Hipertensión

La insuficiencia de elastina también está asociada a la hipertensión, pero el riesgo de aumento de la tensión arterial está modificado por el tamaño de la deleción y la dosificación del gen *NCF1*[91,116]. La tensión arterial debe tomarse en los brazos y las piernas debido a la posible aceleración del flujo sanguíneo, conocido como efecto coanda, o la coartación de la aorta [212]. Si se detectan incrementos constantes de tensión o diferencias en la tensión (en ambos brazos o bien entre los brazos y las piernas respectivamente) se debería considerar la opción de realizar pruebas de imagen adicionales, como una ecocardiografía del corazón y de la aorta ascendente y una ecografía doppler, una angiografía por tomografía computarizada o una angiografía por resonancia magnética de la vasculatura renal y abdominal para descartar la presencia de una estenosis aórtica supravalvular que afecte a la perfusión renal y que podría resolverse con una intervención quirúrgica[5,9]. Una auscultación abdominal también puede revelar un soplo vascular en la zona donde se presenta la estenosis.

A diferencia de lo que ocurre en la estenosis, en la mayoría de los casos de hipertensión se recurre a tratamientos farmacológicos[5,8]. Actualmente no existe consenso entre los expertos sobre cuál es el mejor antihipertensivo para los pacientes con SW [214]. Del mismo modo, en los experimentos en ratones con Eln +/-, no se ha demostrado la superioridad de ninguna clase de fármaco para el tratamiento de la hipertensión por falta de elastina[215]. Sin embargo, la tensión arterial influye en el tamaño del lumen, y este a su vez perjudica el flujo sanguíneo del órgano afectado, por lo que se deben tomar precauciones para evitar que la tensión descienda hasta el punto de que el tamaño del lumen y, por lo tanto, el flujo sanguíneo del órgano afectado, se reduzcan patológicamente.

Debido a esto, entre otras razones, el tratamiento basado en diuréticos puede no ser la opción ideal para el tratamiento de la tensión arterial en pacientes con SW. Además, cuando se sospecha hipertensión renovascular, se deben emplear con precaución los bloqueadores de los receptores de la angiotensina y los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. Dado que el riesgo de hipertensión está relacionado con la producción de las especies reactivas del oxígeno (ROS) a través de las vías de señalización del óxido de nitrógeno (NOx), las posibles opciones terapéuticas podrían incluir tratamientos que limiten la producción de ROS o que afecten a la señalización mediante ROS[74, 118, 216].

Desempeño intelectual y social

Es probable que sea la deleción de múltiples genes dentro de la región cromosómica del SW la que contribuya a la aparición de la discapacidad intelectual, las alteraciones sociales y la ansiedad. No obstante, el papel que desempeñan *GTF21* y *GT21RD1* (mencionados con anterioridad) es el que mejor se ha descrito hasta el momento. El SW se asocia con el retraso del desarrollo (el ritmo de desarrollo esperado se representan en la FIG.5). Estos retrasos generalmente dan lugar a una discapacidad intelectual entre leve y moderada, si bien en algunos casos se observa una discapacidad intelectual grave y, en el otro extremo, en otros casos se observa una capacidad intelectual promedio[14, 217]. Este nivel general de capacidad enmascara un patrón fenotípico de fortalezas y debilidades relativas con respeto a las expectativas correspondientes al nivel general de capacidad intelectual. En general, las capacidades relativas al lenguaje y al razonamiento no verbal son superiores a las esperadas con respecto a la capacidad intelectual general, mientras que las habilidades visuoespaciales (como escribir y apilar bloques) se encuentran por debajo de lo esperado[13, 14, 218]. Las habilidades visuoespaciales se dan en las regiones del procesamiento visual. Curiosamente, las investigaciones en las que se utilizan imágenes de resonancia magnética (MRI) en estado de reposo han mostrado que en el caso de los niños de la población general, el surco intraparietal está conectado funcionalmente a las regiones del procesamiento visual superior-anterior, mientras que en los niños con SW está conectado a las regiones sociales[160]. La falta de esta conexión funcional específica en los individuos que padecen SW contribuye a la considerable deficiencia de las funciones visuoespaciales [219]. En la tabla 2, se proporciona una descripción más detallada sobre el patrón de fortalezas y debilidades relativas en el dominio del lenguaje.

Tabla 2 | **Patrón de fortalezas y debilidades relativas en personas con síndrome de Williamsa**

Categoría	Habilidades	Descripción	Nivel en relación con la capacidad intelectual general
Patrón general	Verbal	Amplitud de vocabulario y nivel de analogía verbal	Superior al esperado
	Razonamiento no verbal	Razonamiento matricial y terminación de patrones	Superior al esperado
	Construcción visuoespacial	Dibujo, escritura y construcción con bloques	Considerablemente inferior al esperado
Perfil lingüístico	Procesamiento a nivel fonológico	Conocimiento de la estructura sonora del lenguaje y capacidad de modificarla	Superior al esperado
	Amplitud de vocabulario	Vocabulario específico, identificación de imágenes y denominaciones	Superior al esperado
	Memoria verbal a corto plazo	Capacidad de repetir lo que se ha escuchado palabra por palabra	Superior al esperado
	Competencia gramatical	Habilidades gramaticales correctas al hablar y comprensión de lo que dicen otras personas	Dentro de lo esperado
	Memoria de trabajo verbal	Capacidad de repetir lo que se ha dicho, en orden diferente del original (p. ej. en orden inverso)	Dentro de lo esperado
	Profundidad del vocabulario	Capacidad de definir palabras de forma precisa y específica	Dentro de lo esperado
	Vocabulario relacional	Comprensión y uso de conceptos espaciales, temporales, conceptos cuantitativos y de estructura compleja (por ejemplo, sin embargo) o disyunciones (ni)	Considerablemente inferior al esperado
	Lenguaje figurado	Comprensión y uso de la metáfora y la ironía	Considerablemente inferior al esperado
	Habilidades discursivas	Secuenciar acontecimientos, hacer y responder preguntas de manera adecuada sin desviarse del tema principal de la conversación.	Considerablemente inferior al esperado
	Habilidades de comprensión	Evaluar si se ha entendido lo que se ha dicho o leído y tomar medidas en caso contrario.	Considerablemente inferior al esperado

[a]Fortalezas y debilidades relativas con respecto a la capacidad intelectual general para categorías amplias de habilidades intelectuales dentro del dominio del lenguaje.

La información actual muestra que las habilidades cognitivas se mantienen estables hasta llegar, al menos, a la adultez media[220-223]. Existe la posibilidad de que se produzca una disminución en el coeficiente intelectual en adultos mayores[34], pero los datos de los que se dispone son limitados. El SW también se asocia con un comportamiento característico que se mantiene en las culturas orientales y en las occidentales [224]. En su nivel más básico, en este perfil se observan gregarismo e hipersociabilidad (o amigabilidad excesiva) acompañados de déficit de atención (a menudo cumplen los criterios de diagnóstico del trastorno por déficit de atención/hiperactividad), problemas sociales, ansiedad y hiperreactividad emocional [15,16,225-229]. La motivación para perseverar (la voluntad de persistir en una tarea que un individuo encuentra relativamente difícil), suele ser generalmente muy limitada[14,227]. En la FIG. 6, se presentan los problemas psiquiátricos más comunes asociados con el SW y sus previsiones de prevalencia según el cumplimiento de los criterios diagnósticos formales recogidos en la cuarta edición del manual *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*.

En la mayoría de los casos, el sistema escolar aborda las diferencias de aprendizaje y desarrollo descritas anteriormente a través de servicios de educación y terapia especializados, que se describen más adelante. En general, se recomienda terapia física, ocupacional, del discurso y del lenguaje a los niños con SW desde que son bebés hasta que tienen edad escolar en Estados Unidos [178, 231] y en Australia [192]. Por el contrario, según una encuesta dirigida a padres de Reino Unido, solo entre el 20 y el 40% de los niños con SW reciben estos tratamientos[232]. Las componentes conductual y psiquiátrica del SW se abordan con la ayuda de apoyo estructural y ambiental en el hogar y en el entorno escolar y vocacional, mediante asesoramiento y terapias conductuales [14,156,178,233]. En los casos en los que los síntomas afecten en gran medida al funcionamiento diario y a la calidad de vida de las personas con SW, se debe derivar a estas personas al psiquiatra para que valore una intervención farmacológica [178]. La ansiedad asociada al SW es un aspecto que ha sido particularmente difícil de tratar, por lo que se necesitan ensayos para identificar una terapia apropiada para la ansiedad. Con todo, tal como se ha demostrado en individuos con desarrollo normal, la terapia cognitivo-conductual puede ser prometedora como tratamiento eficaz para la ansiedad en el SW [234,235]. Se ha estudiado el mismo tipo de medicación utilizado para la ansiólisis en la población general en pequeños grupos de personas con SW[236, 237] y ya se utilizan ampliamente en la práctica clínica, aunque presenta resultados muy variado en lo referente al alivio de los síntomas. Además, la relación riesgo-beneficio de algunos de estos medicamentos puede ser más desfavorable en personas con SW (analizada en otros trabajos [238]). En concreto, es necesario controlar la ansiedad, los cambios de humor, la frecuencia cardiaca y la tensión arterial debido al solapamiento entre los efectos

adversos habituales de la medicación para el trastorno por déficit de atención/hiperactividad en la población general y las dificultades psicológicas y físicas asociadas al SW.

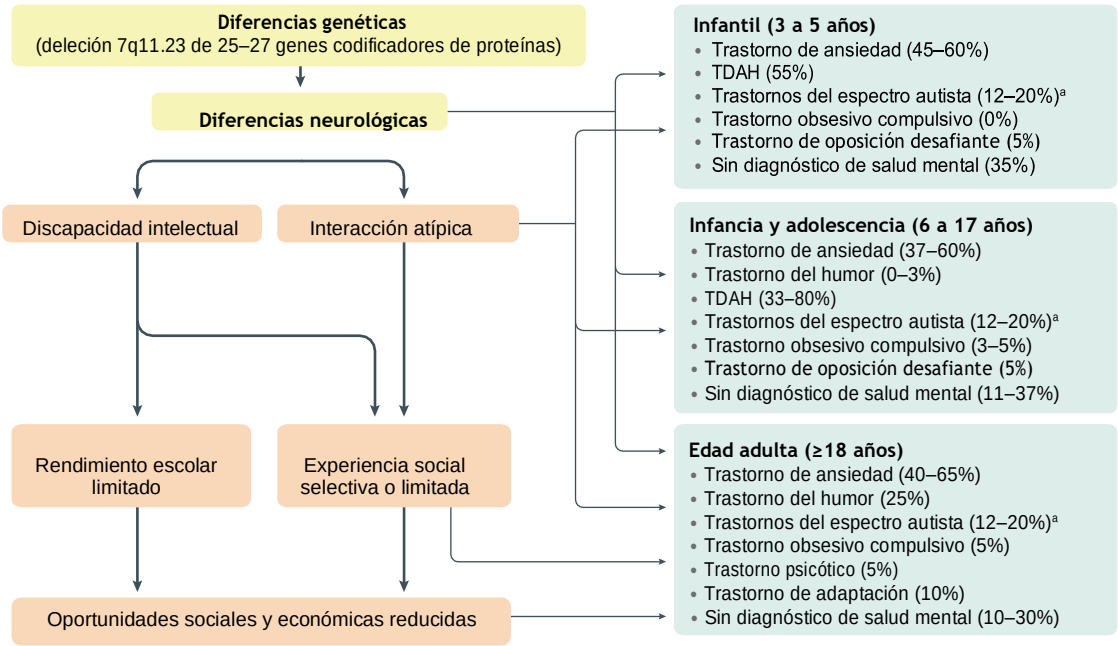


Fig. 6 | **Prevalencia de diagnósticos psiquiátricos en personas con síndrome de Williams a lo largo de su vida.** La deleción genética propia del SW tiene efectos secuenciales en las oportunidades de acceso a la educación y al empleo, además de en la psicopatología. En la FIG 6, se representa la prevalencia estimada de trastornos psiquiátricos en niños, adolescentes y adultos con SW[154,213,267,305,306]. Se excluyen los estudios realizados con participantes con rangos amplios de edades que no presentaban los resultados de niños y adultos por separado[237,307-309]. El término "trastorno de ansiedad" comprende el trastorno de ansiedad generalizada, las fobias específicas, el trastorno de ansiedad por separación o de ansiedad social y el trastorno de pánico y agorafobia. El trastorno del espectro autista que presenta la mayoría de niños con SW se corresponde con el subtipo raro[233] de Wing y Gould[293] más que con el subtipo de Aloof. TDAH, trastorno de déficit de atención e hiperactividad. Adaptado de la ref.[310]. Springer Nature Limited.

Ámbito educativo y laboral

En los países de ingresos altos, una gran proporción de niños con SW asiste a centros de educación primaria ordinaria y pasa al menos una parte de la jornada en el aula con compañeros de la misma edad que presentan un desarrollo normal. Sin embargo, esta proporción desciende considerablemente en la educación secundaria[232,239].

En los países de ingresos medios y bajos, la escolarización de los niños con discapacidad es muy inferior, si bien no existen datos específicos sobre los niños con SW. Esto se produce debido no solo a las dificultades económicas sino también a la visión negativa y discriminatoria que se tiene de las personas con discapacidad intelectual[241].

El acceso a la educación superior de las personas con SW es muy limitado en todo el mundo, aunque cada vez se presentan más oportunidades en algunos países de ingresos altos. En una encuesta realizada en EE. UU. a la que respondieron personas de clase media-alta, el 29 % de las personas con SW habían cursado un programa de educación superior[242]. Estos programas suelen combinar la formación académica con la orientación laboral y emocional y las habilidades para adquirir autonomía personal. Tras completar su formación, la mayoría de las personas adultas con SW continúan viviendo con sus padres u otros familiares y menos de un 10 % se independizan[242,243]. Se estima que entre un 38 y un 54 % de los adultos con SW trabajan por lo menos a media jornada, generalmente en un régimen especial de empleo que puede ser remunerado o voluntario[242,243].

En lo relativo a la formación académica, las habilidades lectoras de las personas con SW son considerablemente mejores que sus habilidades matemáticas[13,244] y abarcan desde la incapacidad total para leer hasta una comprensión lectora adecuada para su edad[244-247]. En torno al 30 % de los adolescentes y adultos con SW muestran habilidades lectoras funcionales[245]. Los niños a los que se les enseñó a leer con un método fonológico sistemático, que enfatiza la relación entre las letras y los sonidos, leen y comprenden significativamente mejor que aquellos que aprendieron con otro tipo de métodos[248]. Por otra parte, no se han realizado investigaciones específicas acerca de las habilidades de redacción escrita y tampoco se dispone apenas de información acerca de las habilidades matemáticas de las personas con SW[249].

Respecto a la conducta adaptativa de niños y adolescentes con SW, sus habilidades sociales y comunicativas son mejores que sus habilidades motoras y de autonomía personal[250]. En algunos estudios longitudinales se observó que las puntuaciones estándar del comportamiento adaptativo disminuían significativamente durante la infancia[251] y en la edad adulta[222], debido al

estancamiento o el impedimento para adquirir las habilidades adaptativas al ritmo necesario para mantener una puntuación normal de forma constante a lo largo del tiempo. En el caso de los adolescentes y adultos con SW, su conducta adaptativa es inferior a la esperada para su CI[252,253].

Si los padres tienen unas expectativas altas pero realistas, si se consigue una mejor regulación conductual[235] y se aumenta la motivación, es de esperar que se pueda influir positivamente tanto en el comportamiento adaptativo como en los logros académicos[31]. Aun así , en una encuesta realizada a profesores la mayoría indicaron que no se les habían proporcionado los recursos necesarios para enseñar a niños con SW[239] y la mayoría de los padres encuestados pensaban que los profesores de sus hijos con SW tenían pocos conocimientos sobre la enfermedad[239]. Es preciso que se investigue más sobre las estrategias de enseñanza a las personas con SW en todos los niveles educativos[254].

Calidad de vida

La combinación de discapacidad intelectual, problemas médicos y dificultades de comportamiento, psicológicas y adaptativas derivan en dificultades considerables en la calidad de vida de las personas con SW. Tanto los padres como los profesores constatan que los niños con SW tienen dificultades para relacionarse con sus compañeros. De este modo, se observan problemas para establecer y mantener relaciones de amistad, así como un incremento del aislamiento y la exclusión social[255]. Pese a que los niveles de vulnerabilidad social son altos, las personas con SW no suelen ser conscientes de ello[256]. El 73 % de los padres señalaron la victimización de sus hijos con SW[257], cuya forma de establecer relaciones sociales contribuye significativamente a su vulnerabilidad social[258]. Tampoco los adolescentes ni las personas adultas con este síndrome suelen ser conscientes de los peligros que pueden suponer las personas desconocidas[259,260]. Los estudios de intervención que abordan estas cuestiones[259,261] son escasos pero muy importantes[229.]

Prácticamente todos los niños con SW necesitan acudir con frecuencia a los servicios de salud para tratar sus problemas médicos y quirúrgicos[262], algo que los coloca a ellos y a sus familias en una situación financiera y emocional muy compleja[263] y que en muchos casos influye en la ansiedad anticipatoria a las consultas y a los procedimientos médicos[264]. En algunos estudios realizados en adultos con SW con una edad mínima de 30 años, se observó una mayor frecuencia, variabilidad y gravedad en las morbilidades médicas[33,34,213]. Esta trayectoria se acelera en aquellas personas mayores de 65 años [observación personal de los autores].

Entre las enfermedades más destacadas en adultos se encuentran las enfermedades cardiovasculares, la obesidad con y sin lipemia, la diabetes mellitus, la incontinencia, la pérdida auditiva, las consecuencias de una mala salud oral, los problemas gastrointestinales como la diverticulitis, la disminución de la densidad ósea y la apnea del sueño[174,213].

Los problemas psiquiátricos suelen ser primordiales, porque pueden reducir las posibilidades de encontrar un trabajo o un lugar donde vivir, además de restringir la movilidad y la actividad física, lo que, en conjunto, promueve un mayor aislamiento social. Por otra parte, las complicaciones médicas requieren un tratamiento específico basado en las guías clínicas establecidas; asimismo, el estado de salud general podría mejorar con la participación en programas que promuevan una alimentación saludable y aumenten el ejercicio físico a los niveles recomendados para adultos[265,266].

La presencia de un niño con SW puede afectar a la calidad de vida de otros miembros de la familia. Las madres de niños con SW manifiestan trastornos de ansiedad generalizada[267], trastornos límite de la personalidad y unos niveles de estrés significativos desde el punto de vista clínico[268,269] en una proporción significativamente superior a la esperada en las mujeres de la misma edad en la población general. Los problemas de modulación sensorial son muy comunes en los niños con SW y están asociados a un temperamento más difícil, una conducta adaptativa más limitada, las dificultades para controlar sus emociones y los problemas de conducta[270]. A su vez, los trastornos de conducta del niño (sobre todo, la externalización de sus problemas) contribuyen a aumentar los niveles de estrés en las madres[268,271] y también los desafíos relacionados con la crianza del niño, debidos, entre otros aspectos, a las dificultades que tienen para relacionarse o a sus obsesiones[272]. La discrepancia entre la percepción general de que los niños con SW son felices y tienen un temperamento “fácil” y la realidad de que la mayoría tienen un temperamento relativamente “difícil” podría incrementar el estrés de las madres[227]. En general, las preocupaciones de las familias acerca del futuro del niño son muy comunes, en especial entre las madres[232,272,273]. Al mismo tiempo, la mayoría de las madres también señalaron aspectos positivos de tener un hijo con SW, como la felicidad que le aportaba su hijo o cómo, gracias a él, les cambió la perspectiva que tenían sobre la vida[272] (Cuadro 1).

Cuadro 1 | **Perspectiva de una paciente con síndrome de Williams y de su familia**

Molly (nombre falso) es una mujer de 30 años con síndrome de Williams que vive con sus padres en una ciudad rural de Australia. Tiene una discapacidad intelectual entre leve y moderada y la personalidad típica de una persona con síndrome de Williams. Cursó la educación primaria en un centro ordinario durante los primeros seis años y después se trasladó a un centro especial. En la actualidad, trabaja tres días a la semana en un empleo protegido, después de haberlo intentado en trabajos estándar y tener que dejarlos por acoso. A Molly le gusta la música, el sóftbol y el baile country. Ha tenido problemas con muchas de las afecciones médicas y psicológicas asociadas al síndrome de Williams, pero gracias a su personalidad firme y al gran apoyo de su familia, ha conseguido notables logros en la vida. La entrevista completa está disponible en el Cuadro complementario 2.

¿Crees que te tratan de una manera diferente por tener síndrome de Williams?

- Molly: La manera de hablar contigo es diferente, y la gente habla con mi madre en vez de dirigirse a mí…, sobre mis problemas médicos…, y yo pienso: «Hola, estoy aquí. Soy yo la que tiene síndrome de Williams, no mamá».

¿Qué aspectos positivos tiene el síndrome de Williams?

- Molly: Hago que la gente se ría y se sienta bien. En casa, soy exigente conmigo misma. Me encantan las personas mayores y sus historias. Me encanta que me cuenten lo que hacían en aquella época.

¿Qué otros aspectos del síndrome de Williams son difíciles o no tan agradables?

- Molly: Mucha gente no sabe lo que es el síndrome de Williams y la mayoría de los médicos tampoco. Cuando voy a la consulta, siempre llevo un folleto [sobre el síndrome de Williams]. Se meten mucho conmigo. Creo que es porque… Ay, esto me pone triste… (con lágrimas en los ojos). Creo que es por mi forma de actuar. Hay gente que no se da cuenta de que es difícil estar contenta todo el tiempo. A lo mejor parece una tontería, pero no sé atarme los cordones. Llevo zapatos con cordones elásticos.

¿Qué es lo más importante que te ha enseñado tener una hija con síndrome de Williams?

- Padres: Lo más importante que hemos aprendido es que una persona con síndrome de Williams es exactamente igual que tú y que yo. Todos tenemos nuestra personalidad, tenemos necesidades distintas y procesamos la información de forma diferente. Al tener a una persona con síndrome de Williams en nuestras vidas, somos más empáticos y más tolerantes.

¿Cuáles son los principales retos a los que os habéis enfrentado como padres de una persona con síndrome de Williams?

- Padres: Al principio, es un no parar. Siempre tienes citas a las que ir y parece que no se acaban nunca. Siempre estás pensando en qué es lo siguiente que tienes que hacer. Lo primero es aprender a alimentar y cuidar a tu hija con síndrome de Williams; después, tienes que pensar en la terapia y en la primera etapa del aprendizaje con intervención temprana y luego en la transición al colegio. Además, el peligro que suponen las personas desconocidas es una preocupación constante, porque Molly piensa que todo el mundo es su mejor amigo.

¿Qué les diríais a las personas que se acaban de estrenar como padres de un niño con síndrome de Williams?

- Padres: Que no tengan miedo de pedir ayuda, sobre todo en los primeros años, porque a veces te supera todo pero, a medida que pasa el tiempo, lo bueno compensa lo malo.

¿Qué tres cosas te gustaría aclarar sobre el síndrome de Williams?

- Padres: El síndrome de Williams es un desafío, pero puede ser gratificante. Las personas con síndrome de Williams son como tú y como yo, solo que procesan la información más despacio. Tenemos que ser más tolerantes y comprensivos y no criticarlos. Debemos tratarlos con respeto.

Pronóstico

A pesar de todo lo que se conoce sobre el SW desde que empezó a estudiarse, todavía quedan preguntas importantes por responder (Cuadro 2). Estas preguntas tratan tres temas principales: los mecanismos moleculares de la enfermedad, la variabilidad interindividual y las estrategias de tratamientos eficaces. Conociendo mejor los genes y las vías genéticas que influyen en los fenotipos de las personas con SW, los médicos podrían ir más allá del tratamiento de los síntomas y emplear terapias con objetivos claros para mejorar el funcionamiento de los órganos y, básicamente, los resultados médicos.

Cuadro 2 | **Preguntas clave para investigaciones futuras sobre el síndrome de Williams**

Salud a largo plazo de las personas con síndrome de Williams (SW)

- ¿Cómo evolucionan las necesidades médicas de una persona con SW a lo largo de su vida? ¿Qué recomendaciones podrían mejorar la salud de las personas de edad avanzada con SW?
- ¿Aparecen patologías diferentes en las distintas etapas de desarrollo? ¿Son reversibles? ¿Podría el diseño de tratamientos dirigidos a procesos tempranos normalizar los resultados futuros o sería mejor actuar en distintas etapas y procesos?

Variabilidad fenotípica

- ¿Qué factores biológicos y ambientales influyen en la variabilidad de resultados en el SW?
- ¿Cómo influyen los aproximadamente 20 genes de la región crítica sin designación fenotípica específica en la salud y en el desarrollo de las personas con SW? ¿Cómo se deberían evaluar los efectos combinatorios de varios genes en la variabilidad de la enfermedad?
- ¿Qué efectos tiene la variabilidad de los genes de las regiones críticas del SW en la variabilidad fenotípica de la población general?

Mecanismo de la enfermedad

- ¿Cuáles son los mecanismos neuropatológicos del desarrollo que están detrás de las discapacidades relacionadas con la ansiedad y el comportamiento social en el SW?
- ¿Qué factores influyen en la transcripción, la traducción y la deposición de la elastina? ¿Se pueden aprovechar esos genes o vías genéticas para reiniciar las deposiciones de elastina de manera adecuada fuera del marco habitual de desarrollo?
- ¿En qué se basan las diferencias metabólicas del SW, como la desregulación de la glucosa, el crecimiento anómalo y la composición corporal anómala? ¿Cómo afectan los cambios que se producen en los genes que influyen en estos fenotipos a la salud de las personas con y sin SW?

Intervenciones y tratamiento

- ¿Qué intervenciones (médicas, psicológicas o conductuales) mejorarían la calidad de vida de las personas con SW, sobre todo en lo que atañe a la ansiedad, el aumento de la motivación y la vulnerabilidad social?
- ¿Se debe tratar la hipertensión de forma agresiva en el SW? ¿Cuáles son los efectos de la hipertensión en la perfusión de los órganos afectados a corto plazo y el funcionamiento a largo plazo?
- ¿Cuáles de los factores de riesgo que producen los efectos adversos de la anestesia se deben refinar, de modo que se puedan crear y difundir pautas de administración?

Prioridades en la investigación del SW

- ¿De qué manera se pueden desarrollar recursos que faciliten la recopilación de información de forma colaborativa y la coordinación de los tratamientos para aprovechar el empleo de nuevos tratamientos para personas con SW?

Mecanismos moleculares de la enfermedad

Hasta la fecha, los genes *ELN*, *GTF2I* y *GTD2IRD1* se han vinculado definitivamente a los fenotipos fundamentales que se observan en personas con SW, pero, incluso en lo referente a estos genes, todavía existe una distancia considerable entre lo que se conoce sobre el fenotipo de la enfermedad y lo que se conoce sobre la función del gen. Por ejemplo, los trabajos publicados todavía no han aclarado si el estrechamiento vascular general observado en el SW está motivado por cambios en la proliferación celular[99], por el crecimiento radial de la arteria[102] o por alteraciones en las interacciones en la matriz celular.

Además, la estenosis en reloj de arena característica del SW parece estar motivada por mecanismos completamente diferentes a los de la patología vascular más frecuente, caracterizada por la estrechez y la rigidez de los vasos, presente en el resto de la vasculatura[7,97]. Si bien está claro que los los genes *GTF2I* y *GTF2IRD1* afectan al desarrollo y a la función cerebral, todavía se desconoce el efecto directo de la disminución de los productos génicos en los circuitos neuronales, las propiedades de la sustancia blanca[274], el ritmo de desarrollo y la actividad cerebral.

Para responder a estas preguntas, se necesitan más estudios sobre el papel de cada gen en la fisiopatología humana, a nivel celular y molecular, y en los sistemas modelo. En los humanos, el enfoque tradicional consistía en caracterizar clínicamente a las personas con deleciones menores en la región crítica del SW para obtener una mayor especificidad en las características asociadas a cada gen (FIG 2). Actualmente, se están utilizando la secuenciación clínica del exoma y del genoma completos para identificar variaciones raras de un solo gen en personas con fenotipos que se superponen con el SW (un enfoque del fenotipo al gen). En el futuro, el paso al *Big Data* y a los métodos que se dirigen primero al genotipo (un enfoque del gen al fenotipo) podrían abrir paso a la identificación y el perfeccionamiento de las relaciones genotipo-fenotipo del complejo trastorno multisistémico del SW.

Los estudios realizados sobre sistemas modelos podrían arrojar luz sobre la función génica. Asimismo, los sistemas celulares son fáciles de manipular y aportan métodos precisos para el estudio de las interacciones proteína-proteína y de la expresión génica, pero no presentan la complejidad necesaria para modelizar adecuadamente la enfermedad humana (por ejemplo, múltiples tipos de células, movimiento de los tejidos y señalización endocrina).

Asimismo, los modelos animales (normalmente, de ratones) podrían arrojar falsas equivalencias con los resultados médicos de los humanos; por ejemplo, el ratón *Eln*$^{+/-}$ no presenta EASV y, lo relativo a las habilidades cognitivascognitivas, la conducta del ratón y la conducta humana podrían mostrar correspondencias erróneas o incompletas. La aparición de las iPSC, la ingeniería tisular

y los organoides tienen potencial para solucionar algunos de los problemas presentes en los sistemas de cultivo celular tradicionales[68,69,275-277].

Como en todos los sistemas modelo de una enfermedad, el principal desafío reside en la capacidad del sistema *in vitro* para imitar el complejo medio *in vivo*. Los organoides cerebrales han demostrado potencial para modelizar trastornos del desarrollo como el autismo y la epilepsia[278,279]. En el estudio de los vasos sanguíneos, se están empleando organoides vasculares[280] y múltiples estrategias de ingeniería tisular[281].

A pesar del progreso obtenido, ha sido difícil diseñar tejidos vasculares complejos que depositen automáticamente elastina madura y funcional[282,283]. En los próximos años, se espera que estos sistemas mejoren rápidamente gracias a que las estrategias genéticas, más precisas a la hora de adaptar tanto los sistemas celulares como los animales, facilitan el estudio de resultados concretos.

Variabilidad interindividual

A pesar de que la gran mayoría de las personas presenten la deleción típica del SW —el par de megabases 1.55-1.83—, la variación fenotípica del SW se identifica inmediatamente. En la actualidad, se desconocen los mecanismos subyacentes a esta variabilidad, pero es posible que tanto los factores ambientales como los modificadores genéticos influyan en la penetrancia general de los signos y síntomas específicos en una persona con SW.

El estudio del riesgo poligénico todavía se encuentra en sus primeras etapas, pero aporta información fundamental sobre las características del SW que coinciden con afecciones habituales en la población general[284,285]. Es probable que la variación de los genes que afectan a la hipertensión o al CI de manera general, por ejemplo, actúe de manera conjunta y sinérgica con los genes de la región crítica del Síndrome de Williams para producir gran parte de la variación observada[286].

De esta manera, el estudio de los modificadores genéticos en personas con trastornos por microdeleción puede suponer un atajo para la identificación de vías de la enfermedad relevantes ya que se comporta como un análisis de sensibilidad. No obstante, el gran inconveniente radica en la dificultad para conseguir tamaños de muestra realmente robustos.

En la actualidad se desconocen los conjuntos de genes de riesgo poligénico de las características más singulares del SW (como la EASV o la odinacusia[287]), pero si se identificaran, quizás aportarían información sobre las vías que se pueden abordar y que podrían influir en estas manifestaciones tan significativas. Por ejemplo, aproximadamente el 20 % de los pacientes con SW requieren corrección quirúrgica de la EASV, pero si se determina que los que necesitan cirugía presentan una variación en una vía concreta, el tratamiento podría dirigirse a la vía modificadora en lugar de a la insuficiencia de elastina en sí. De hecho, ya se ha comenzado a investigar en este ámbito[29], pero se necesitan estudios más extensos que abarquen una distribución racial y étnica más diversa.

Otras áreas de variación potencial poco estudiadas son los efectos epigenéticos y la variación somática. Asimismo, se sabe poco sobre cómo pueden afectar al desarrollo de la enfermedad las diferencias en las secuencias LCR flanqueantes, que son difíciles de estudiar con los métodos de secuenciación de lecturas cortas actuales. Otra área que requiere un estudio más extenso es la influencia de los factores ambientales en la evolución de la enfermedad, tanto antes de nacer como a lo largo de la vida. Asimismo, se debe tener en cuenta el microbioma intestinal, que puede verse afectado por las dificultades de alimentación, las hospitalizaciones tempranas y el aumento del consumo de medicamentos. Es probable que, en particular, las interacciones ambientales y genético-ambientales desempeñen un papel crucial en el rendimiento escolar[14,245,247,248] y en el desarrollo funcional adaptativo[13,223,250].

Estrategias de tratamiento eficaces

Los tratamientos pueden diseñarse siguiendo diferentes estrategias: actuar sobre los genes o los productos génicos en sí, atacar las vías funcionales o tratar los síntomas y signos de la enfermedad. Los tratamientos centrados en los genes, que son las tecnologías de terapia génica basadas en CRISPR y en vectores virales[288,289], se están estudiando actualmente en otras enfermedades raras[290,291]. Sin embargo, a diferencia de las enfermedades causadas por un solo gen, los trastornos por microdeleción como el SW plantean desafíos particulares relacionados con la gran cantidad de material genético que debe transferirse y el número total de posiciones en las que habría que abordar los genes para alterar los fenotipos pertinentes.

Existe la posibilidad de que se pueda transferir un subgrupo de genes utilizando los métodos descritos anteriormente, lo que podría mejorar la eficacia de la transferencia y su función. Sin embargo, se sabe que el síndrome de duplicación 7q11.23[146,292] deriva de un aumento de la presencia de algunos de los genes de la región crítica del Síndrome de Williams. Por lo tanto, cualquier método terapéutico debe incluir la regulación minuciosa de la expresión génica o la sustitución de proteínas. Aunque la capacidad de identificar y modificar los genes diana en el útero o en las primeras etapas postnatales ofrece el potencial de mejorar en gran medida el tratamiento preciso del SW, aún queda mucho trabajo antes de que esta estrategia se haga realidad.

En los próximos años se espera que los tratamientos se dirijan a genes o vías individuales, que se sabe que tienen una influencia importante r en el fenotipo del SW. Por ejemplo, los estudios en ratones sugieren que los anti-microARN (como el anti miR29a) podrían ser útiles para incrementar la deposición de elastina[211]. También parecen indicar que influir en el comportamiento de las células musculares lisas utilizando inhibidores de mTOR106 o de integrina β3 (ref.[101]) podría mejorar las características vasculares del SW. Además, se han propuesto nuevas estrategias farmacológicas orientadas a la mielinización para mejorar el desarrollo

neuronal[143]. Sin embargo, todos estos posibles tratamientos conllevan retos en cuanto a su administración, especificidad y duración. Por ejemplo, el miR29a regula múltiples transcritos; por lo tanto, aunque la administración de anti miR29a pueda derivar en un incremento de la estabilidad de la transmisión de la elastina (y en un aumento de la traducción)[211], también podrían verse afectados otros transcritos unidos por miR29a, lo que puede dar lugar a nuevas complicaciones. El desarrollo de otros modelos del SW (sin roedores) puede ser una modalidad preclínica útil anterior a los ensayos en humanos. Dado que las personas con SW conservan una copia de cada uno de los genes de la región crítica del Síndrome de Williams, los futuros estudios podrían centrarse en el desarrollo de métodos que dirijan y regulen la expresión del alelo restante.

Además, puede que las iPSC de pacientes pronto permitan disponer de plataformas en las que probar nuevos tratamientos que ataquen a las vías transcripcionales y a los fenotipos propios de la enfermedad. Las investigaciones iniciales que incorporan esta tecnología se han empleado para buscar medicamentos que favorezcan la proliferación de células musculares lisas del SW[105]. Más que en prevenir la estenosis, los futuros estudios que se centren en resolver o reducir la estenosis existente podrán ser más relevantes para el tratamiento y conducir a la mejora de los cuadros clínicos, especialmente en los niños pequeños que a menudo, al llegar a consulta, ya presentan estenosis. Cuando se considere la posibilidad de que las iPSC o sus versiones modificadas genéticamente sean tratamientos en sí mismas, los tiempos y los mecanismos de distribución cobrarán vital importancia.

Mientras tanto, los médicos tratan los síntomas específicos de los pacientes con SW (como la hipertensión, la ansiedad y la hipercalcemia) con medicamentos e intervenciones que han sido desarrollados para estas indicaciones en la población general, sin saber si afectan de la misma manera a los pacientes con SW. Por ejemplo, existen varias clases de medicamentos antihipertensivos, y tanto la monoterapia como la politerapia pueden reducir la presión arterial en la mayoría de pacientes con SW. Sin embargo, la actuación de estos medicamentos no se basa en los mecanismos de la enfermedad y faltan estudios formales que indiquen cuáles son los mejores medicamentos de estas clases para el tratamiento de los síntomas en las personas con SW[214]. Los estudios basados en los mecanismos y los modificadores explicados anteriormente podrían ayudar a acotar las opciones necesarias para realizar ensayos clínicos basados en hipótesis. A corto plazo, se necesitan estudios longitudinales y ensayos clínicos aleatorios abiertos y de doble ciego sobre problemas médicos y conductuales comunes y de alto impacto, cuyos resultados podrían proporcionar valiosos algoritmos clínicos para orientar el tratamiento.

Avances

Para mejorar la salud de las personas con SW es necesario emplear un enfoque traslativo multifacético que reúna a más investigadores con experiencia en el rango de síntomas y genes que se manifiestan en el SW. También se necesitan investigadores en campos más novedosos como las diferencias metabólicas e inmunológicas[29,66,190] en el SW. Asimismo, se requiere financiación para fundar un gran consorcio internacional centrado en las cuestiones más relevantes del SW que recopile información prospectiva estandarizada y facilite la difusión de los datos obtenidos en distintas poblaciones. Un consorcio de este tipo permitirá recoger y difundir más rápidamente datos sobre la historia de la enfermedad para comprender los resultados a largo plazo y así elegir los criterios de valoración más adecuados para los ensayos clínicos futuros. Además, se puede optimizar la recogida de especímenes biológicos con este mismo método. Finalmente, los ensayos clínicos centrados en las terapias son fundamentales para mejorar la calidad de vida de las personas con SW y sus familias.

Publicado en línea el 17 de junio de 2021

Bibliografía

1. Beuren, A. J., Apitz, J. & Harmjanz, D. Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. Circulation 26, 1235–1240 (1962).
2. 2. Williams, J. C., Barratt-Boyes, B. G. & Lowe, J. B. Supravalvular aortic stenosis. Circulation 24, 1311–1318 (1961).
3. 3. Fanconi, G., Girardet, P., Schlesinger, B., Butler, N. & Black, J. Chronische hypercalcaemie kombiniert mit osteosklerose, hyperazotaemie, minderwuchs, und kongenitalen Missbildungen [Chronic hypercalcemia, combined with osteosclerosis, hyperazotemia, nanism, and congenital malformations]. Helv. Paediatr. Acta 7, 314–349 (1952).
4. 4. Cha, S. G. et al. Long-term cardiovascular outcome of Williams syndrome. Congenit. Heart Dis. 14, 684–690 (2019).
5. 5. Del Pasqua, A. et al. New findings concerning cardiovascular manifestations emerging from long-term follow-up of 150 patients with the Williams-Beuren-Beuren syndrome. Cardiol. Young. 19, 563–567 (2009).

En este artículo se describen los resultados cardiovasculares de un gran número de personas con SW en un rango de 0,5-25 años (media de 6 años).

6. Collins, R. T. II Cardiovascular disease in Williams syndrome. Curr. Opin. Pediatr. 30, 609–615 (2018).
7. Li, D. Y. et al. Novel arterial pathology in mice and humans hemizygous for elastin. J. Clin. Invest. 102, 1783–1787 (1998).

En este artículo se describe el impacto de la insuficiencia de elastina en humanos y ratones, que consolida su papel en la vasculopatía del SW.

8. Bouchireb, K. et al. Clinical features and management of arterial hypertension in children with Williams-Beuren syndrome. Nephrol. Dial. Transpl. 25, 434–438 (2010).

9. 9. Rose, C., Wessel, A., Pankau, R., Partsch, C. J. & Bursch, J. Anomalies of the abdominal aorta in Williams-Beuren syndrome-another cause of arterial hypertension. Eur. J. Pediatr. 160, 655–658 (2001).

10. Latham, G. J. et al. Perioperative morbidity in children with elastin arteriopathy. Paediatr. Anaesth. 26, 926–935 (2016).

Este es el mayor estudio (*n* = 48) que analiza los riesgos asociados a la anestesia en pacientes con SW.

11. Furusawa, E. A. et al. Diagnosis and management of systemic hypertension due to renovascular and aortic stenosis in patients with Williams-Beuren syndrome. Rev. Assoc. Med. Bras. 64, 723–728 (2018).

12. Wessel, A. et al. Risk of sudden death in the Williams-Beuren syndrome. Am. J. Med. Genet. A 127A, 234–237 (2004).

Este es el primer estudio que demuestra un elevado riesgo relativo de muerte cardiovascular súbita en pacientes con SW.

13. Mervis, C. B. & Greiner de Magalhães, C. In Pediatric Neuropsychology: Research, theory, and practice (eds Beauchamp, M., et al.) Ch. Williams syndrome (Guilford Press, 2021).

Este artículo proporciona una caracterización completa del fenotipo conductual del SW, con especial atención a la discapacidad intelectual, el desarrollo del lenguaje y la alfabetización, la memoria y el desarrollo de la función ejecutiva, junto a sugerencias de tratamiento.

14. Mervis, C. B. & John, A. E. Cognitive and behavioral characteristics of children with Williams syndrome: implications for intervention approaches. Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 154C, 229–248 (2010).

15. Jarvinen, A., Korenberg, J. R. & Bellugi, U. The social phenotype of Williams syndrome. Curr. Opin. Neurobiol. 23, 414–422 (2013).

16. Klein-Tasman, B. P. & Mervis, C. B. Distinctive personality characteristics of 8-, 9-, and 10-year-olds with Williams syndrome. Dev. Neuropsychol. 23, 269–290 (2003).

17. Ewart, A. K. et al. Hemizygosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. Nat. Genet. 5, 11–16 (1993).

18. Perez Jurado, L. A., Peoples, R., Kaplan, P., Hamel, B. C. & Francke, U. Molecular definition of the chromosome 7 deletion in Williams syndrome and parent-of-origin effects on growth. Am. J. Hum. Genet. 59, 781–792 (1996).

19. Stromme, P., Bjornstad, P. G. & Ramstad, K. Prevalence estimation of Williams syndrome. J. Child. Neurol. 17, 269–271 (2002).

20. Greenberg, F. Williams syndrome professional symposium. Am. J. Med. Genet. 37, 85–88 (1990).

21. National Organization for Rare Disorders. Williams Syndrome https://rarediseases.org/rare-diseases/ williams-syndrome/ (2006).

22. Honjo, R. S. et al. Williams-Beuren syndrome: a clinical study of 55 Brazilian patients and the diagnostic use of MLPA. Biomed. Res. Int. 2015, 903175 (2015).

23. Sharma, P. et al. Williams-Beuren syndrome: experience of 43 patients and a report of an atypical case from a tertiary care center in India. Cytogenet. Genome Res. 146, 187–194 (2015).

24. Gold, N. B. et al. Delayed diagnosis of Williams-Beuren syndrome in an adolescent of Jamaican descent: examining racial disparities in genetics education. Clin. Dysmorphol. 30, 69–70 (2021).

25. Lumaka, A. et al. Williams-Beuren syndrome: pitfalls for diagnosis in limited resources setting. Clin. Case Rep. 4, 294–297 (2016).

26. Tekendo-Ngongang, C. et al. Challenges in clinical diagnosis of Williams-Beuren syndrome in sub-Saharan Africans: case reports from Cameroon. Mol. Syndromol. 5, 287–292 (2014).

27. Kruszka, P. et al. Williams-Beuren syndrome in diverse populations. Am. J. Med. Genet. A 176, 1128–1136 (2018).

Este trabajo presenta la mayor serie de fotografías faciales de personas con SW de diferentes regiones de todo el mundo, cruciales para aumentar la concienciación internacional sobre el SW.

28. Scheiber, D. et al. Echocardiographic findings in patients with Williams-Beuren syndrome. Wien. Klin. Wochenschr. 118, 538–542 (2006).

29. Parrish, P. C. R. et al. Whole exome sequencing in patients with Williams-Beuren syndrome followed by disease modeling in mice points to four novel pathways that may modify stenosis risk. Hum. Mol. Genet. 29, 2035–2050 (2020).

30. Sadler, L. S. et al. Differences by sex in cardiovascular disease in Williams syndrome. J. Pediatr. 139, 849–853 (2001).

31. Morris, C. A. et al. Alpha 1 antitrypsin deficiency alleles are associated with joint dislocation and scoliosis in Williams syndrome. Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 154C, 299–306 (2010).

32. Wang, M. S. et al. Molecular and clinical correlation study of Williams-Beuren syndrome: no evidence of molecular factors in the deletion region or imprinting affecting clinical outcome. Am. J. Med. Genet. 86, 34–43 (1999).

33. Elison, S., Stinton, C. & Howlin, P. Health and social outcomes in adults with Williams syndrome: findings from cross-sectional and longitudinal cohorts. Res. Dev. Disabil. 31, 587–599 (2010).

34. Sauna-Aho, O., Bjelogrlic-Laakso, N., Siren, A., Kangasmaki, V. & Arvio, M. Cognition in adults with Williams syndrome-A 20-year follow-up study. Mol. Genet. Genom. Med. 7, e695 (2019).

Estos autores proporcionan un seguimiento a largo plazo de algunos de los adultos de mayor edad con SW y documentan sus dificultades en numerosos ámbitos médicos y funcionales.

35. Sadler, L. S., Robinson, L. K., Verdaasdonk, K. R. & Gingell, R. The Williams syndrome: evidence for possible autosomal dominant inheritance. Am. J. Med. Genet. 47, 468–470 (1993).

36. Morris, C. A., Thomas, I. T. & Greenberg, F. Williams syndrome: autosomal dominant inheritance. Am. J. Med. Genet. 47, 478–481 (1993).

37. Metcalfe, K., Simeonov, E., Beckett, W., Donnai, D. & Tassabehji, M. Autosomal dominant inheritance of Williams-Beuren syndrome in a father and son with haploinsufficiency for FKBP6. Clin. Dysmorphol. 14, 61–65 (2005).

38. Pankau, R. et al. Familial Williams-Beuren syndrome showing varying clinical expression. Am. J. Med. Genet. 98, 324–329 (2001).

39. Bayes, M., Magano, L. F., Rivera, N., Flores, R. & Perez Jurado, L. A. Mutational mechanisms of Williams-Beuren syndrome deletions. Am. J. Hum. Genet. 73, 131–151 (2003).

Este artículo disecciona la compleja composición de las duplicaciones segmentarias que median en la deleción del SW.

40. 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. 47, 312–320 (2010).

41. Cusco, I. et al. Copy number variation at the 7q11.23 segmental duplications is a susceptibility factor for the Williams-Beuren syndrome deletion. Genome Res. 18, 683–694 (2008).

42. Osborne, L. R. et al. A 1.5 million-base pair inversion polymorphism in families with Williams-Beuren syndrome. Nat. Genet. 29, 321–325 (2001).

Este trabajo identifica la inversión 7q11.23 como un polimorfismo que es un factor de riesgo para la deleción del SW.

43. Somerville, M. J. et al. Severe expressivelanguage delay related to duplication of the Williams-Beuren locus. N. Engl. J. Med. 353, 1694–1701 (2005).

44. Hobart, H. H. et al. Inversion of the Williams syndrome region is a common polymorphism found more frequently in parents of children with Williams syndrome. Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 154C, 220–228 (2010).

45. Tam, E. et al. The common inversion of the Williams-Beuren syndrome region at 7q11.23 does not cause clinical symptoms. Am. J. Med. Genet. A 146A, 1797–1806 (2008).

46. Ramocki, M. B. et al. Recurrent distal 7q11.23 deletion including HIP1 and YWHAG identified in patients with intellectual disabilities, epilepsy, and neurobehavioral problems. Am. J. Hum. Genet. 87, 857–865 (2010).

47. Marshall, C. R. et al. Infantile spasms is associated with deletion of the MAGI2 gene on chromosome 7q11.23-q21.11. Am. J. Hum. Genet. 83, 106–111 (2008).

48. Nicita, F. et al. Epilepsy is a possible feature in Williams-Beuren syndrome patients harboring typical deletions of the 7q11.23 critical region. Am. J. Med. Genet. A 170A, 148–155 (2016).

49. Lugo, M. et al. Social, neurodevelopmental, endocrine, and head size differences associated with atypical deletions in Williams-Beuren syndrome. Am. J. Med. Genet. A 182, 1008–1020 (2020).

50. Fusco, C. et al. Smaller and larger deletions of the Williams Beuren syndrome region implicate genes involved in mild facial phenotype, epilepsy and autistic traits. Eur. J. Hum. Genet. 22, 64–70 (2014).

51. Stock, A. D. et al. Heat shock protein 27 gene: chromosomal and molecular location and relationship to Williams syndrome. Am. J. Med. Genet. A 120A, 320–325 (2003).

52. Vandeweyer, G., Van der Aa, N., Reyniers, E. & Kooy, R. F. The contribution of CLIP2 haploinsufficiency to the clinical manifestations of the Williams-Beuren syndrome. Am. J. Hum. Genet. 90, 1071–1078 (2012).

53. Tassabehji, M. et al. Williams syndrome: use of chromosomal microdeletions as a tool to dissect cognitive and physical phenotypes. Am. J. Hum. Genet. 64, 118–125 (1999).

54. Tassabehji, M. et al. *GTF2IRD1* in craniofacial development of humans and mice. Science 310, 1184–1187 (2005).

55. Plaja, A. et al. A novel recurrent breakpoint responsible for rearrangements in the WilliamsBeuren region. Cytogenet. Genome Res. 146, 181–186 (2015).

56. Morris, C. A. et al. *GTF2I* hemizygosity implicated in mental retardation in Williams syndrome: genotype-phenotype analysis of five families with deletions in the Williams syndrome region. Am. J. Med. Genet. A 123A, 45–59 (2003).

Este trabajo demuestra el papel de la deleción de las porciones centroméricas y teloméricas de la región crítica del SW en el perfil neurocognitivo del SW.

57. Hoeft, F. et al. Mapping genetically controlled neural circuits of social behavior and visuo-motor integration by a preliminary examination of atypical deletions with Williams syndrome. PLoS One 9, e104088 (2014).

58. Hirota, H. et al. Williams syndrome deficits in visual spatial processing linked to *GTF2IRD1* and *GTF2I* on chromosome 7q11.23. Genet. Med. 5, 311–321 (2003).

59. Gagliardi, C., Bonaglia, M. C., Selicorni, A., Borgatti, R. & Giorda, R. Unusual cognitive and behavioural profile in a Williams syndrome patient with atypical 7q11.23 deletion. J. Med. Genet. 40, 526–530 (2003).

60. Ferrero, G. B. et al. An atypical 7q11.23 deletion in a normal IQ Williams-Beuren syndrome patient. Eur. J. Hum. Genet. 18, 33–38 (2010).

61. Delgado, L. M. et al. A 1.3-mb 7q11.23 atypical deletion identified in a cohort of patients with Williams-Beuren syndrome. Mol. Syndromol. 4, 143–147 (2013).

62. Botta, A. et al. Detection of an atypical 7q11.23 deletion in Williams syndrome patients which does not include the STX1A and FZD3 genes. J. Med. Genet. 36, 478–480 (1999).

63. Alesi, V. et al. Atypical 7q11.23 deletions excluding *ELN* gene result in Williams-Beuren syndrome craniofacial features and neurocognitive profile. Am. J. Med. Genet. A 185, 242–249 (2021).

64. Frangiskakis, J. M. et al. LIM-kinase1 hemizygosity implicated in impaired visuospatial constructive cognition. Cell 86, 59–69 (1996).

65. Antonell, A., Vilardell, M. & Perez Jurado, L. A. Transcriptome profile in Williams-Beuren syndrome lymphoblast cells reveals gene pathways implicated in glucose intolerance and visuospatial construction deficits. Hum. Genet. 128, 27–37 (2010).

66. Kimura, R. et al. Integrated DNA methylation analysis reveals a potential role for ANKRD30B in Williams syndrome. Neuropsychopharmacology 45, 1627–1636 (2020).

67. Karagiannis, P. et al. Induced pluripotent stem cells and their use in human models of disease and development. Physiol. Rev. 99, 79–114 (2019).

68. Khattak, S. et al. Human induced pluripotent stem cell derived neurons as a model for Williams-Beuren syndrome. Mol. Brain 8, 77 (2015).

69. Adamo, A. et al. 7q11.23 dosage-dependent dysregulation in human pluripotent stem cells affects transcriptional programs in disease-relevant lineages. Nat. Genet. 47, 132–141 (2015).

Este trabajo utiliza modelos de iPSC de la VNC 7q11.23 para identificar los cambios de transcripción asociados a estas alteraciones genéticas.

70. Strong, E. et al. Symmetrical dose-dependent DNA-methylation profiles in children with deletion or duplication of 7q11.23. Am. J. Hum. Genet. 97, 216–227 (2015).

Este artículo identifica amplios cambios en la metilación del ADN en el SW que podrían tener un impacto significativo en la regulación de los genes.

71. Segura-Puimedon, M. et al. Heterozygous deletion of the Williams-Beuren syndrome critical interval in mice recapitulates most features of the human disorder. Hum. Mol. Genet. 23, 6481–6494 (2014).

72. Borralleras, C. et al. Synaptic plasticity and spatial working memory are impaired in the CD mouse model of Williams-Beuren syndrome. Mol. Brain 9, 76 (2016).

73. Jimenez-Altayo, F. et al. Stenosis coexists with compromised alpha1-adrenergic contractions in the ascending aorta of a mouse model of Williams-Beuren syndrome. Sci. Rep. 10, 889 (2020).

74. Campuzano, V. et al. Reduction of NADPH-oxidase activity ameliorates the cardiovascular phenotype in a mouse model of Williams-Beuren Syndrome. PLoS Genet. 8, e1002458 (2012).

75. Lek, M. et al. Analysis of protein-coding genetic variation in 60,706 humans. Nature 536, 285–291 (2016).

76. Harkness, M. L., Harkness, R. D. & McDonald, D. A. The collagen and elastin content of the arterial wall in the dog. Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci. 146, 541–551 (1957).

77. Leung, D. Y., Glagov, S. & Mathews, M. B. Elastin and collagen accumulation in rabbit ascending aorta and pulmonary trunk during postnatal growth. Correlation of cellular synthetic response with medial tension. Circ. Res. 41, 316–323 (1977).

78. Li, B. & Daggett, V. Molecular basis for the extensibility of elastin. J. Muscle Res. Cell Motil. 23, 561–573 (2002).

79. Kozel, B. A. & Mecham, R. P. Elastic fiber ultrastructure and assembly. Matrix Biol. 84, 31–40 (2019).

80. Shapiro, S. D., Endicott, S. K., Province, M. A., Pierce, J. A. & Campbell, E. J. Marked longevity of human lung parenchymal elastic fibers deduced from prevalence of D-aspartate and nuclear weapons-related radiocarbon. J. Clin. Invest. 87, 1828–1834 (1991).

81. Parks, W. C. Posttranscriptional regulation of lung elastin production. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 17, 1–2 (1997).

82. Ott, C. E. et al. MicroRNAs differentially expressed in postnatal aortic development downregulate elastin via 3' UTR and coding-sequence binding sites. PLoS One 6, e16250 (2011).

83. Zhang, M. & Parks, W. C. Posttranscriptional regulation of lung elastin expression involves binding of a developmentally regulated cytosolic protein to an open-reading frame cis-element in the messenger RNA. Chest 116, 74S (1999).

84. Li, D. Y. et al. Elastin point mutations cause an obstructive vascular disease, supravalvular aortic stenosis. Hum. Mol. Genet. 6, 1021–1028 (1997).

85. Tassabehji, M. et al. Elastin: genomic structure and point mutations in patients with supravalvular aortic stenosis. Hum. Mol. Genet.

6, 1029–1036 (1997).

86. Urban, Z. et al. Isolated supravalvular aortic stenosis: functional haploinsufficiency of the elastin gene as a result of nonsense-mediated decay. Hum. Genet. 106, 577–588 (2000).

87. Olson, T. M. et al. A 30 kb deletion within the elastin gene results in familial supravalvular aortic stenosis. Hum. Mol. Genet. 4, 1677–1679 (1995).

88. Pober, B. R., Johnson, M. & Urban, Z. Mechanisms and treatment of cardiovascular disease in Williams-Beuren syndrome. J. Clin. Invest. 118, 1606–1615 (2008).

89. Collins, R. T. II, Kaplan, P., Somes, G. W. & Rome, J. J. Long-term outcomes of patients with cardiovascular abnormalities and Williams syndrome. Am. J. Cardiol. 105, 874–878 (2010).

90. Collins, R. T. II Cardiovascular disease in Williams syndrome. Circulation 127, 2125–2134 (2013).

91. Kozel, B. A. et al. Williams syndrome predisposes to vascular stiffness modified by antihypertensive use and copy number changes in *NCF1*. Hypertension 63, 74–79 (2014).

92. Abu-Sultaneh, S., Gondim, M. J., Alexy, R. D. & Mastropietro, C. W. Sudden cardiac death associated with cardiac catheterization in Williams syndrome: a case report and review of literature.

Cardiol. Young. https://doi.org/10.1017/ S1047951119000295 (2019).

93. Matisoff, A. J., Olivieri, L., Schwartz, J. M. & Deutsch, N. Risk assessment and anesthetic management of patients with Williams syndrome: a comprehensive review. Paediatr. Anaesth. 25, 1207–1215 (2015).

94. Staudt, G. E. & Eagle, S. S. Anesthetic considerations for patients with Williams syndrome. J. Cardiothorac. Vasc. Anesth. 35, 176–186 (2021).

Este es un documento bien organizado que revisa los riesgos de la anestesia y proporciona directrices para el tratamiento de niños y adultos con SW.

95. Burch, T. M., McGowan, F. X. Jr., Kussman, B. D., Powell, A. J. & DiNardo, J. A. Congenital supravalvular aortic stenosis and sudden death associated with anesthesia: what's the mystery? Anesth. Analg. 107, 1848–1854 (2008).

96. Hirano, E., Knutsen, R. H., Sugitani, H., Ciliberto, C. H. & Mecham, R. P. Functional rescue of elastin insufficiency in mice by the human elastin gene: implications for mouse models of human disease. Circ. Res. 101, 523–531 (2007).

97. Lin, C. J. et al. Heterogeneous cellular contributions to elastic laminae formation in arterial wall development. Circ. Res. 125, 1006–1018 (2019).

Este trabajo describe el papel de las células endoteliales y células musculares lisas en el fenotipo de la insuficiencia de elastina y es el primer modelo de ratón que muestra la formación de neoíntima en un mutante de elastina.

98. Karnik, S. K. et al. A critical role for elastin signaling in vascular morphogenesis and disease. Development 130, 411–423 (2003).

99. Li, D. Y. et al. Elastin is an essential determinant of arterial morphogenesis. Nature 393, 276–280 (1998).

100. Urban, Z. et al. Connection between elastin haploinsufficiency and increased cell proliferation in patients with supravalvular aortic stenosis and Williams-Beuren syndrome. Am. J. Hum. Genet. 71, 30–44 (2002).

Este trabajo relaciona la insuficiencia de elastina con cambios en la proliferación de células musculares lisas.

101. Misra, A. et al. Integrin beta3 inhibition is a therapeutic strategy for supravalvular aortic stenosis. J. Exp. Med. 213, 451–463 (2016).

102. Jiao, Y. et al. Deficient circumferential growth is the primary determinant of aortic obstruction attributable to partial elastin deficiency. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 37, 930–941 (2017).

Este trabajo postula que la insuficiencia de elastina afecta al crecimiento circunferencial de las arterias en desarrollo.

103. Faury, G. et al. Developmental adaptation of the mouse cardiovascular system to elastin haploinsufficiency. J. Clin. Invest. 112, 1419–1428 (2003).

104. Jiao, Y. et al. mTOR (Mechanistic target of rapamycin) inhibition decreases mechanosignaling, collagen accumulation, and stiffening of the thoracic aorta in elastin-deficient mice. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 37, 1657–1666 (2017).

105. Kinnear, C. et al. Everolimus rescues the phenotype of elastin insufficiency in patient induced pluripotent stem cell-derived vascular smooth muscle cells. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 40, 1325–1339 (2020).

106. Li, W. et al. Rapamycin inhibits smooth muscle cell proliferation and obstructive arteriopathy attributable to elastin deficiency. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 33, 1028–1035 (2013).

107. Wan, E. S., Pober, B. R., Washko, G. R., Raby, B. A. & Silverman, E. K. Pulmonary function and emphysema in Williams-Beuren syndrome. Am. J. Med. Genet. A 152A, 653–656 (2010).

108. Shifren, A., Durmowicz, A. G., Knutsen, R. H., Hirano, E. & Mecham, R. P. Elastin protein levels are a vital modifier affecting normal lung development and susceptibility to emphysema. Am. J. Physiol. Lung Cell Mol. Physiol. 292, L778–L787 (2007).

109. Pangallo, E. et al. Pulmonary function in WilliamsBeuren syndrome: spirometric data of 22 Italian patients. Am. J. Med. Genet. A 185,

390–396 (2020).

110. Urban, Z. et al. Elastin gene deletions in Williams syndrome patients result in altered deposition of elastic fibers in skin and a subclinical dermal phenotype. Pediatr. Dermatol. 17, 12–20 (2000).

111. Kozel, B. A. et al. Skin findings in Williams syndrome. Am. J. Med. Genet. A 164A, 2217–2225 (2014).

112. Sammour, Z. M. et al. Congenital genitourinary abnormalities in children with Williams-Beuren syndrome. J. Pediatr. Urol. 10, 804–809 (2014).

113. Vaux, K. K., Wojtczak, H., Benirschke, K. & Jones, K. L. Vocal cord abnormalities in Williams syndrome: a further manifestation of elastin deficiency. Am. J. Med. Genet. A 119A, 302–304 (2003).

114. Drummond, G. R., Selemidis, S., Griendling, K. K. & Sobey, C. G. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets. Nat. Rev. Drug Discov. 10, 453–471 (2011).

115. Lassegue, B. & Griendling, K. K. NADPH oxidases: functions and pathologies in the vasculature. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 30, 653–661 (2010).

116. Del Campo, M. et al. Hemizygosity at the *NCF1* gene in patients with Williams-Beuren syndrome decreases their risk of hypertension. Am. J. Hum. Genet. 78, 533–542 (2006).

Este es el primer trabajo que demuestra el papel que tiene la dosis del gen *NCF1* en la modificación del riesgo de hipertensión en el SW.

117. Kozel, B. A. et al. Genetic modifiers of cardiovascular phenotype caused by elastin haploinsufficiency act by extrinsic noncomplementation. J. Biol. Chem. 286, 44926–44936 (2011).

118. Troia, A. et al. Inhibition of NOX1 mitigates blood pressure increases in elastin insufficiency. Function 2, zqab015 (2021).

119. Caraveo, G., van Rossum, D. B., Patterson, R. L., Snyder, S. H. & Desiderio, S. Action of TFII-I outside the nucleus as an inhibitor of agonist-induced calcium entry. Science 314, 122–125 (2006).

120. Hakre, S. et al. Opposing functions of TFII-I spliced isoforms in growth factor-induced gene expression. Mol. Cell 24, 301–308 (2006).

121. Roy, A. L. Signal-induced functions of the transcription factor TFII-I. Biochim. Biophys. Acta 1769, 613–621 (2007).

122. Enkhmandakh, B. et al. Essential functions of the Williams-Beuren syndrome-associated TFII-I genes in embryonic development. Proc. Natl Acad. Sci. USA 106, 181–186 (2009).

123. Hinsley, T. A., Cunliffe, P., Tipney, H. J., Brass, A. & Tassabehji, M. Comparison of TFII-I gene family members deleted in Williams-Beuren syndrome. Protein Sci. 13, 2588–2599 (2004).

124. Lucena, J. et al. Essential role of the N-terminal region of TFII-I in viability and behavior. BMC Med. Genet. 11, 61 (2010).

125. Roy, A. L. Biochemistry and biology of the inducible multifunctional transcription factor TFII-I: 10 years later. Gene 492, 32–41 (2012).

126. Cheriyath, V., Desgranges, Z. P. & Roy, A. L. c-Src-dependent transcriptional activation of TFII-I. J. Biol. Chem. 277, 22798–22805 (2002).

127. Desgranges, Z. P. et al. Inhibition of TFII-I-dependent cell cycle regulation by p53. Mol. Cell Biol. 25, 10940–10952 (2005).

128. Roy, A. L. Biochemistry and biology of the inducible multifunctional transcription factor TFII-I. Gene 274, 1–13 (2001).

129. Enkhmandakh, B., Bitchevaia, N., Ruddle, F. & Bayarsaihan, D. The early embryonic expression of TFII-I during mouse preimplantation development. Gene Expr. Patterns 4, 25–28 (2004).

130. Makeyev, A. V. & Bayarsaihan, D. New TFII-I family target genes involved in embryonic development. Biochem. Biophys. Res. Commun. 386, 554–558 (2009).

131. Ashworth, T. & Roy, A. L. Phase specific functions of the transcription factor TFII-I during cell cycle. Cell Cycle 8, 596–605 (2009).

132. Chimge, N. O., Makeyev, A. V., Ruddle, F. H. & Bayarsaihan, D. Identification of the TFII-I family target genes in the vertebrate genome. Proc. Natl Acad. Sci. USA 105, 9006–9010 (2008).

133. Tussie-Luna, M. I., Bayarsaihan, D., Seto, E., Ruddle, F. H. & Roy, A. L. Physical and functional interactions of histone deacetylase 3 with TFII-I family proteins and PIASxbeta. Proc. Natl Acad. Sci. USA 99, 12807–12812 (2002).

134. Bayarsaihan, D. What role does TFII-I have to play in epigenetic modulation during embryogenesis? Epigenomics 5, 9–11 (2013).

135. Howald, C. et al. Two high throughput technologies to detect segmental aneuploidies identify new Williams-Beuren syndrome patients with atypical deletions. J. Med. Genet. 43, 266–273 (2006).

136. Karmiloff-Smith, A. et al. Social cognition in Williams syndrome: genotype/phenotype insights from partial deletion patients. Front. Psychol. 3, 168 (2012).

137. van Hagen, J. M. et al. Contribution of CYLN2 and *GTF2IRD1* to neurological and cognitive symptoms in Williams syndrome. Neurobiol. Dis. 26, 112–124 (2007).

138. Karmiloff-Smith, A. et al. Using case study comparisons to explore genotype-phenotype correlations in Williams-Beuren syndrome. J. Med. Genet. 40, 136–140 (2003).

139. Dai, L. et al. Is it Williams syndrome? *GTF2IRD1* implicated in visual-spatial construction and *GTF2I* in sociability revealed by high resolution arrays. Am. J. Med. Genet. A 149A, 302–314 (2009).

140. Pinelli, M. et al. A small 7q11.23 microduplication involving *GTF2I* in a family with intellectual disability. Clin. Genet. 97, 940–942 (2020).

141. Sakurai, T. et al. Haploinsufficiency of *Gtf2i*, a gene deleted in Williams Syndrome, leads to increases in social interactions. Autism Res. 4, 28–39 (2011).

142. Martin, L. A., Iceberg, E. & Allaf, G. Consistent hypersocial behavior in mice carrying a deletion of *Gtf2i* but no evidence of hyposocial behavior with *Gtf2i* duplication: implications for Williams-Beuren syndrome and autism spectrum disorder. Brain Behav. 8, e00895 (2018).

143. Barak, B. et al. Neuronal deletion of *Gtf2i*, associated with Williams syndrome, causes behavioral and myelin alterations rescuable by a remyelinating drug. Nat. Neurosci. 22, 700–708 (2019).

Este trabajo demuestra los usos neuronales de *Gtf2i* en la mediación de las propiedades de mielinización en el cerebro del ratón, así como la corrección de los déficits de mielinización rescata los déficits de comportamiento social y motor. También arroja luz sobre los defectos moleculares y celulares relacionados con los déficits de mielinización en el cerebro de pacientes con SW.

144. Osso, L. A. & Chan, J. R. A surprising role for myelin in Williams syndrome. Nat. Neurosci. 22, 681–683 (2019).

145. Borralleras, C., Sahun, I., Perez-Jurado, L. A. & Campuzano, V. Intracisternal *Gtf2i* gene therapy ameliorates deficits in cognition and synaptic plasticity of a mouse model of Williams-Beuren syndrome. Mol. Ther. 23, 1691–1699 (2015).

146. Mervis, C. B. et al. Duplication of *GTF2I* results in separation anxiety in mice and humans. Am. J. Hum. Genet. 90, 1064–1070 (2012).

147. Osborne, L. R. Animal models of Williams syndrome. Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 154C, 209–219 (2010).

148. Mervis, C. B. et al. Children with 7q11.23 duplication syndrome: psychological characteristics. Am. J. Med. Genet. A 167, 1436–1450 (2015).

149. Morris, C. A. et al. 7q11.23 Duplication syndrome: physical characteristics and natural history. Am. J. Med. Genet. A 167A, 2916–2935 (2015).

150. Deurloo, M. H. S. et al. Transcription factor 2I regulates neuronal development via TRPC3 in 7q11.23 disorder models. Mol. Neurobiol. 56, 3313–3325 (2019).

151. Wang, Y. et al. Dlx5 and Dlx6 regulate the development of parvalbumin-expressing cortical interneurons. J. Neurosci. 30, 5334–5345 (2010).

152. Poitras, L. et al. An SNP in an ultraconserved regulatory element affects Dlx5/Dlx6 regulation in the forebrain. Development 137, 3089–3097 (2010).

153. Barak, B. & Feng, G. Neurobiology of social behavior abnormalities in autism and Williams syndrome. Nat. Neurosci. 19, 647–655 (2016).

154. Becerra, A. M. & Mervis, C. B. Age at onset of declarative gestures and 24-month expressive vocabulary predict later language and intellectual abilities in young children with Williams syndrome. Front. Psychol. 10, 2648 (2019).

155. Richards, C., Jones, C., Groves, L., Moss, J. & Oliver, C. Prevalence of autism spectrum disorder phenomenology in genetic disorders: a systematic review and metaanalysis. Lancet Psychiat. 2, 909–916 (2015).

156. Klein-Tasman, B. P. & Mervis, C. B. Autism spectrum symptomatology among children with duplication 7q11.23 syndrome. J. Autism Dev. Disord. 48, 1982–1994 (2018).

157. Zanella, M. et al. Dosage analysis of the 7q11.23 Williams region identifies BAZ1B as a major human gene patterning the modern human face and underlying self-domestication. Sci. Adv. 5, eaaw7908 (2019).

158. Barnett, C. et al. Williams syndrome transcription factor is critical for neural crest cell function in Xenopus laevis. Mech. Dev. 129, 324–338 (2012).

159. Nagy, N. & Goldstein, A. M. Enteric nervous system development: a crest cell's journey from neural tube to colon. Semin. Cell Dev. Biol. 66, 94–106 (2017).

160. Gregory, M. D. et al. Williams syndrome hemideletion and LIMK1 variation both affect dorsal stream functional connectivity. Brain 142, 3963–3974 (2019).

161. Ravindran, S., Nalavadi, V. C. & Muddashetty, R. S. BDNF induced translation of Limk1 in developing neurons regulates dendrite growth by fine-tuning cofilin1 activity. Front. Mol. Neurosci. 12, 64 (2019).

162. Todorovski, Z. et al. LIMK1 regulates long-term memory and synaptic plasticity via the transcriptional factor CREB. Mol. Cell. Biol. 35, 1316–1328 (2015).

163. Durdiakova, J., Warrier, V., Banerjee-Basu, S., Baron-Cohen, S. & Chakrabarti, B. STX1A and Asperger syndrome: a replication study. Mol. Autism 5, 14 (2014).

164. Sanchez-Mora, C. et al. Evaluation of common variants in 16 genes involved in the regulation of neurotransmitter release in ADHD. Eur. Neuropsychopharmacol. 23, 426–435 (2013).

165. Aslamy, A. & Thurmond, D. C. Exocytosis proteins as novel targets for diabetes prevention and/or remediation? Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. 312, R739–R752 (2017).

166. Andersson, S. A. et al. Reduced insulin secretion correlates with decreased expression of exocytotic genes in pancreatic islets from patients with type 2 diabetes. Mol. Cell Endocrinol. 364, 36–45 (2012).

167. Pober, B. R. et al. High prevalence of diabetes and pre-diabetes in adults with Williams syndrome. Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 154C, 291–298 (2010).

168. Morigny, P. et al. Interaction between hormonesensitive lipase and ChREBP in fat cells controls insulin sensitivity. Nat. Metab. 1, 133–146 (2019).

169. Vijayakumar, A. et al. Absence of carbohydrate response element binding protein in adipocytes causes systemic insulin resistance and impairs glucose transport. Cell Rep. 21, 1021–1035 (2017).

170. Mejhert, N. et al. Partitioning of MLX-family transcription factors to lipid droplets regulates metabolic gene expression. Mol. Cell 77, 1251–1264.e9 (2020).

171. Stenton, S. L. et al. Impaired complex I repair causes recessive Leber's hereditary optic neuropathy. J. Clin. Invest. 131, e138267 (2021).

172. Tebbenkamp, A. T. N. et al. The 7q11.23 protein DNAJC30 interacts with ATP synthase and links mitochondria to brain development. Cell 175, 1088–1104.e23 (2018).

173. Pober, B. R. Williams-Beuren syndrome. N. Engl. J. Med. 362, 239–252 (2010).

174. Pober, B. R. & Morris, C. A. Diagnosis and management of medical problems in adults with Williams-Beuren syndrome. Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 145C, 280–290 (2007).

175. Morris, C. A. in GeneReviews® (University of Washington, 1999).

176. Sindhar, S. et al. Hypercalcemia in patients with Williams-Beuren syndrome. J. Pediatr. 178, 254–260.e4 (2016).

Una gran serie que muestra una frecuencia relativamente baja de hipercalcemia "procesable" en niños con SW, junto a recomendaciones médicas.

177. de Sousa Lima Strafacci, A., Fernandes Camargo, J., Bertapelli, F. & Guerra Junior, G. Growth assessment in children with Williams-Beuren syndrome: a systematic review. J. Appl. Genet. 61, 205–212 (2020).

178. Morris, C. A., Braddock, S. R. & Council On Genetics. Health care supervision for children with Williams syndrome. Pediatrics 145, e20193761 (2020).

Estas son las recomendaciones más recientes de Estados Unidos en materia de atención sanitaria a niños con SW.

179. Martin, N. D., Smith, W. R., Cole, T. J. & Preece, M. A. New height, weight and head circumference charts for British children with Williams syndrome. Arch. Dis. Child. 92, 598–601 (2007).

180. Jehee, F. S. et al. Using a combination of MLPA kits to detect chromosomal imbalances in patients with multiple congenital anomalies and mental retardation is a valuable choice for developing countries. Eur. J. Med. Genet. 54, e425–e432 (2011).

181. Dutra, R. L. et al. Copy number variation in Williams-Beuren syndrome: suitable diagnostic strategy for developing countries. BMC Res. Notes 5, 13 (2012).

182. Lumaka, A. et al. Facial dysmorphism is influenced by ethnic background of the patient and of the evaluator. Clin. Genet. 92, 166–171 (2017).

183. Mishima, H. et al. Evaluation of Face2Gene using facial images of patients with congenital dysmorphic syndromes recruited in Japan. J. Hum. Genet. 64, 789–794 (2019).

184. Elmas, M. & Gogus, B. Success of face analysis technology in rare genetic diseases diagnosed by whole-exome sequencing: a single-center experience. Mol. Syndromol. 11, 4–14 (2020).

185. Scherer, S. W. et al. Observation of a parental inversion variant in a rare Williams-Beuren syndrome family with two affected children. Hum. Genet. 117, 383–388 (2005).

186. Kara-Mostefa, A. et al. Recurrent Williams-Beuren syndrome in a sibship suggestive of maternal germ-line mosaicism. Am. J. Hum. Genet. 64, 1475–1478 (1999).

187. Mulik, V. V., Temple, K. I. & Howe, D. T. Two pregnancies in a woman with Williams syndrome. BJOG 111, 511–512 (2004).

188. van der Tuuk, K., Drenthen, W., Moons, P. & Budts, W. Three live-birth pregnancies in a woman with Williams syndrome. Congenit. Heart Dis. 2, 139–142 (2007).

189. Yuan, M., Deng, L., Yang, Y. & Sun, L. Intrauterine phenotype features of fetuses with Williams-Beuren syndrome and literature review. Ann. Hum. Genet. 84, 169–176 (2020).

190. Stanley, T. L., Leong, A. & Pober, B. R. Growth, body composition, and endocrine issues in Williams syndrome. Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. 28, 64–74 (2021).

191. Riby, D. M. & Porter, M. A. Williams syndrome. Adv. Child. Dev. Behav. 39, 163–209 (2010).

192. Porter, M. A. In Magill's Medical Guide (eds Auday, B., Buratovich, M., Marrocco, G., & Moglia, P.) 2385–2387 (Salem Press Inc., 2013).

193. Castro, T., de Paula Martins Santos, C., de Oliveira Lira Ortega, A. & Gallottini, M. Oral characteristics and medical considerations in the dental treatment of individuals with Williams syndrome. Spec. Care Dent. 39, 108–113 (2019).

194. Hertzberg, J., Nakisbendi, L., Needleman, H. L. & Pober, B. Williams syndrome–oral presentation of 45 cases. Pediatr. Dent. 16, 262–267 (1994).

195. Williams Syndrome Guideline Development Group. Management of Williams Syndrome. A Clinical Guideline. https://williams-syndrome.org.uk/ wp-content/uploads/2018/07/williams_syndrome_ guidelines_pdf.pdf (The Williams Syndrome Foundation UK, London, 2017).

196. Wu, F. Y. et al. Long-term surgical prognosis of primary supravalvular aortic stenosis repair. Ann. Thorac. Surg. 108, 1202–1209 (2019).

197. Rastelli, G. C., McGoon, D. C., Ongley, P. A., Mankin, H. T. & Kirklin, J. W. Surgical treatment of supravalvular aortic stenosis. Report of 16 cases and review of literature. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 51, 873–882 (1966).

198. McGoon, D. C., Mankin, H. T., Vlad, P. & Kirklin, J. W. The surgical treatment of supravalvular aortic stenosis. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 41, 123–133 (1961).

199. Doty, D. B., Polansky, D. B. & Jenson, C. B. Supravalvular aortic stenosis. Repair by extended aortoplasty. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 74, 362–371 (1977).

200. Brom, A. G. in Cardiac surgery: safeguards and pitfalls in operative technique (ed. Khonsari, S.) 276–280 (Aspen Publishers, 1988).

201. Kaushal, S., Backer, C. L., Patel, S., Gossett, J. G. & Mavroudis, C. Midterm outcomes in supravalvular aortic stenosis demonstrate the superiority of multisinus aortoplasty. Ann. Thorac. Surg. 89, 1371–1377 (2010).

202. Pham, P. P., Moller, J. H., Hills, C., Larson, V. & Pyles, L. Cardiac catheterization and operative outcomes from a multicenter consortium for children with Williams syndrome. Pediatr. Cardiol. 30, 9–14 (2009).

203. Brown, M. L., Nasr, V. G., Toohey, R. & DiNardo, J. A. Williams syndrome and anesthesia for non-cardiac surgery: high risk can be mitigated with appropriate planning. Pediatr. Cardiol. 39, 1123–1128 (2018).

204. Collins Ii, R. T., Collins, M. G., Schmitz, M. L. & Hamrick, J. T. Peri-procedural risk stratification and management of patients with Williams syndrome. Congenit. Heart Dis. 12, 133–142 (2017).

205. Hayashi, A. et al. Minoxidil stimulates elastin expression in aortic smooth muscle cells. Arch. Biochem. Biophys. 315, 137–141 (1994).

206. Slove, S. et al. Potassium channel openers increase aortic elastic fiber formation and reverse the genetically determined elastin deficit in the BN rat. Hypertension 62, 794–801 (2013).

207. Knutsen, R. H. et al. Minoxidil improves vascular compliance, restores cerebral blood flow, and alters extracellular matrix gene expression in a model of chronic vascular stiffness. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 315, H18–H32 (2018).

208. Coquand-Gandit, M. et al. Chronic treatment with minoxidil induces elastic fiber neosynthesis and functional improvement in the aorta of aged mice. Rejuvenation Res. 20, 218–230 (2017).

209. Fhayli, W. et al. Chronic administration of minoxidil protects elastic fibers and stimulates their neosynthesis with improvement of the aorta mechanics in mice. Cell Signal. 62, 109333 (2019).

210. Kassai, B. et al. Minoxidil versus placebo in the treatment of arterial wall hypertrophy in children with Williams Beuren syndrome: a randomized controlled trial. BMC Pediatr. 19, 170 (2019).

211. Zhang, P. et al. Inhibition of microRNA-29 enhances elastin levels in cells haploinsufficient for elastin and in bioengineered vessels–brief report. Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 32, 756–759 (2012).

212. French, J. W. & Guntheroth, W. G. An explanation of asymmetric upper extremity blood pressures in supravalvular aortic stenosis: the Coanda effect. Circulation 42, 31–36 (1970).

213. Cherniske, E. M. et al. Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome. Am. J. Med. Genet. A 131, 255–264 (2004). This article presents multisystem assessments on adults with WS, emphasizing the major medical conditions in adults with WS, and provides recommendations for monitoring guidelines.

214. Walton, J. R., Martens, M. A. & Pober, B. R. The proceedings of the 15th professional conference on Williams syndrome. Am. J. Med. Genet. A 173, 1159–1171 (2017).

215. Halabi, C. M. et al. Chronic antihypertensive treatment improves pulse pressure but not large artery mechanics in a mouse model of congenital vascular stiffness. Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol. 309, H1008–H1016 (2015).

216. Ferrari, M. & Stagi, S. Oxidative stress in Down and Williams-Beuren syndromes: an overview. Molecules 26, 3139 (2021).

217. Martens, M. A., Wilson, S. J. & Reutens, D. C. Research review: Williams syndrome: a critical review of the cognitive, behavioral, and neuroanatomical phenotype. J. Child. Psychol. Psychiat. 49, 576–608 (2008).

218. Miezah, D. et al. Cognitive profile of young children with Williams syndrome. J. Intellect. Disabil. Res. https://doi.org/10.1111/jir.12860 (2021).

219. Meyer-Lindenberg, A., Mervis, C. B. & Berman, K. F. Neural mechanisms in Williams syndrome: a unique window to genetic influences

on cognition and behaviour. Nat. Rev. Neurosci. 7, 380–393 (2006).

220. Mervis, C. B. & Pitts, C. H. Children with Williams syndrome: developmental trajectories for intellectual abilities, vocabulary abilities, and adaptive behavior. Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 169, 158–171 (2015).

221. Porter, M. & Dodd, H. A longitudinal study of cognitive abilities in Williams syndrome. Dev. Neuropsychol. 36, 255–272 (2011).

222. Fisher, M. H., Lense, M. D. & Dykens, E. M. Longitudinal trajectories of intellectual and adaptive functioning in adolescents and adults with Williams syndrome. J. Intellect. Disabil. Res. 60, 920–932 (2016).

223. Mervis, C. B., Kistler, D. J., John, A. E. & Morris, C. A. Longitudinal assessment of intellectual abilities of children with Williams syndrome: multilevel modeling of performance on the Kaufman brief intelligence test-second edition. Am. J. Intellect. Dev. Disabil. 117, 134–155 (2012).

224. Zitzer-Comfort, C., Doyle, T., Masataka, N., Korenberg, J. & Bellugi, U. Nature and nurture: Williams syndrome across cultures. Dev. Sci. 10, 755–762 (2007).

225. Leyfer, O. T., Woodruff-Borden, J., Klein-Tasman, B. P., Fricke, J. S. & Mervis, C. B. Prevalence of psychiatric disorders in 4 to 16-year-olds with Williams syndrome. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 141B, 615–622 (2006).

Entrevista de diagnóstico clínico a niños y adolescentes con SW que probó la alta frecuencia de TDAH y un aumento de la frecuencia del trastorno de ansiedad generalizada con la edad.

226. Perez-Garcia, D., Brun-Gasca, C., Perez-Jurado, L. A. & Mervis, C. B. Behavioral profiles of children with Williams syndrome from Spain and the United States: cross-cultural similarities and differences. Am. J. Intellect. Dev. Disabil. 122, 156–172 (2017).

227. Tomc, S. A., Williamson, N. K. & Pauli, R. M. Temperament in Williams syndrome. Am. J. Med. Genet. 36, 345–352 (1990).

228. Vonarnim, G. & Engel, P. Mental retardation related to hypercalcaemia. Dev. Med. Child. Neurol. 6, 366–377 (1964).

229. Thurman, A. J. & Fisher, M. H. The Williams syndrome social phenotypes: disentangling the contributions of social interest and social difficulties. Int. Rev. Res. Dev. Disabil. 49, 191–227 (2015).

230. American Psychiatric Association. DSM-4: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 4th ed. (American Psychiatric Association, 2000).

231. Copes, L. E., Pober, B. R. & Terilli, C. A. Description of common musculoskeletal findings in Williams syndrome and implications for therapies. Clin. Anat. 29, 578–589 (2016).

232. Van Herwegen, J., Ashworth, M. & Palikara, O. Parental views on special educational needs provision: cross-syndrome comparisons in Williams syndrome, Down syndrome, and autism spectrum disorders. Res. Dev. Disabil. 80, 102–111 (2018).

233. Klein-Tasman, B. P., van der Fluit, F. & Mervis, C. B. Autism spectrum symptomatology in children with Williams syndrome who have phrase speech or fluent language. J. Autism Dev. Disord. 48, 3037–3050 (2018).

234. Klein-Tasman, B. P. & Albano, A. M. Intensive, short-term cognitive-behavioral treatment of OCD-like behavior with a young adult with Williams syndrome. Clin. Case Stud. 6, 483–492 (2017).

235. Phillips, K. D. & Klein-Tasman, B. P. Mental health concerns in Williams syndrome: Intervention considerations and illustrations from case examples. J. Ment. Health Res. Intellect. Disabil. 2, 110–133 (2009).

236. Thom, R. P., Keary, C. J., Waxler, J. L., Pober, B. R. & McDougle, C. J. Buspirone for the treatment of generalized anxiety disorder in Williams syndrome: a case series. J. Autism Dev. Disord. 50, 676–682 (2020).

237. Green, T. et al. Phenotypic psychiatric characterization of children with Williams syndrome and response of those with ADHD to methylphenidate treatment. Am. J. Med. Genet. B Neuropsychiatr. Genet. 159B, 13–20 (2012).

238. Thom, R. P., Pober, B. R. & McDougle, C. J. Psychopharmacology of Williams syndrome: safety, tolerability, and effectiveness. Expert Opin. Drug Saf. 20, 293–306 (2020).

239. Reilly, C., Senior, J. & Murtagh, L. A comparative study of educational provision for children with neurogenetic syndromes: parent and teacher survey. J. Intellect. Disabil. Res. 59, 1094–1107 (2015).

240. UNESCO. Education and disability: analysis of data from 49 countries (Information Paper N. 49) (UNESCO, 2018).

241. Karr, V., Hayes, A. & Hayford, S. Inclusion of children with learning difficulties in literacy and numeracy in Ghana: a literature review. Int. J. Disabil. Dev. Educ. https://doi.org/10.1080/1034912X.2020.1792419 (2020).

242. Fisher, M. H., Josol, C. K. & Shivers, C. M. An examination of social skills, friendship quality, and loneliness for adults with Williams syndrome. J. Autism Dev. Disord. 50, 3649–3660 (2020).

243. Howlin, P. & Udwin, O. Outcome in adult life for people with Williams syndrome – results from a survey of 239 families. J. Intellect. Disabil. Res. 50, 151–160 (2006).

244. Pagon, R. A., Bennett, F. C., LaVeck, B., Stewart, K. B. & Johnson, J. Williams syndrome: features in late childhood and adolescence. Pediatrics 80, 85–91 (1987).

245. Brawn, G., Kohnen, S., Tassabehji, M. & Porter, M. Functional basic reading skills in Williams syndrome. Dev. Neuropsychol. 43, 454–477 (2018).

246. Levy, Y. & Antebi, V. Word reading and readingrelated skills in Hebrew-speaking adolescents with Williams syndrome. Neurocase 10, 444–451 (2004).

247. Mervis, C. B. Language and literacy development of children with Williams syndrome. Top. Lang. Disord. 29, 149–169 (2009).

248. Mervis, C. B., Greiner de Magalhães, C. & Cardoso-Martins, C. Concurrent predictors of word reading and reading comprehension for 9-year-olds with Williams syndrome. Read. Writ. https://doi.org/ 10.1007/s11145-021-10163-4 (2021).

249. Van Herwegen, J. & Simms, V. Mathematical development in Williams syndrome: a systematic review. Res. Dev. Disabil. 100, 103609 (2020).

250. Brawn, G. & Porter, M. Adaptive functioning in Williams syndrome: a systematic review. Int. J. Disabil. Dev. Educ. 65, 123–147 (2018).

251. Pitts, C. H., Klein-Tasman, B. P., Osborne, J. W. & Mervis, C. B. Predictors of specific phobia in children with Williams syndrome. J. Intellect. Disabil. Res. 60, 1031–1042 (2016).

252. Edgin, J. O., Pennington, B. F. & Mervis, C. B. Neuropsychological components of intellectual disability: the contributions of immediate, working, and associative memory. J. Intellect. Disabil. Res. 54, 406–417 (2010).

253. Fu, T. J., Lincoln, A. J., Bellugi, U. & Searcy, Y. M. The association of intelligence, visual-motor functioning, and personality characteristics with adaptive behavior in individuals with Williams syndrome. Am. J. Intellect. Dev. Disabil. 120, 273–288 (2015).

254. Palikara, O., Ashworth, M. & Van Herwegen, J. Addressing the educational needs of children with Williams syndrome: a rather neglected area of research? J. Autism Dev. Disord. 48, 3256–3259 (2018).

255. Gillooly, A. E., Riby, D. M., Durkin, K. & Rhodes, S. M. Peer relationships in children with Williams syndrome: parent and teacher insights. J. Autism Dev. Disord. 51, 169–178 (2020).

256. Lough, E. & Fisher, M. H. Parent and self-report ratings on the perceived levels of social vulnerability of adults with Williams syndrome. J. Autism Dev. Disord. 46, 3424–3433 (2016).

257. Fisher, M. H., Moskowitz, A. L. & Hodapp, R. M. Differences in social vulnerability among individuals with autism spectrum disorder, Williams syndrome, and down syndrome. Res. Autism Spectr. Disord. 7, 931–937 (2013).

258. Ridley, E., Riby, D. M. & Leekam, S. R. A cross-syndrome approach to the social phenotype of neurodevelopmental disorders: Focusing on social vulnerability and social interaction style. Res. Dev. Disabil. 100, 103604 (2020).

259. Fisher, M. H. Evaluation of a stranger safety training programme for adults with Williams syndrome. J. Intellect. Disabil. Res. 58, 903–914 (2014).

260. Riby, D. M., Kirk, H., Hanley, M. & Riby, L. M. Stranger danger awareness in Williams syndrome. J. Intellect. Disabil. Res. 58, 572–582 (2014).

261. Fisher, M. H. & Morin, L. Addressing social skills deficits in adults with Williams syndrome. Res. Dev. Disabil. 71, 77–87 (2017).

262. Morris, C. A., Demsey, S. A., Leonard, C. O., Dilts, C. & Blackburn, B. L. Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. J. Pediatr. 113, 318–326 (1988).

Documento emblemático que traza el contorno de la historia del SW, tanto en niños como en adultos.

263. Udwin, O., Howlin, P., Davies, M. & Mannion, E. Community care for adults with Williams syndrome: how families cope and the availability of support networks. J. Intellect. Disabil. Res. 42, 238–245 (1998).

264. Pao, M. & Bosk, A. Anxiety in medically ill children/ adolescents. Depress. Anxiety 28, 40–49 (2011).

265. American Heart Association. American Heart Association Recommendations for Physical Activity in Adults and Kids https://www.heart.org/en/healthyliving/fitness/fitness-basics/aha-recs-for-physicalactivity-in-adults (2018).

266. CDC National Center on Birth Defects and Developmental Disabilities. Physical Activity for People with Disability https://www.cdc.gov/ncbddd/ disabilityandhealth/features/physical-activity-for-all.html (2020).

267. Leyfer, O., Woodruff-Borden, J. & Mervis, C. B. Anxiety disorders in children with williams syndrome, their mothers, and their siblings: implications for the etiology of anxiety disorders. J. Neurodev. Disord. 1, 4–14 (2009).

268. Papaeliou, C. et al. Behavioural profile and maternal stress in Greek young children with Williams syndrome. Child Care Health Dev. 38, 844–853 (2012).

269. Sarimski, K. Behavioural phenotypes and family stress in three mental retardation syndromes. Eur. Child. Adolesc. Psychiat. 6, 26–31 (1997).

270. John, A. E. & Mervis, C. B. Sensory modulation impairments in children with Williams syndrome. Am. J. Med. Genet. C. Semin. Med. Genet. 154C, 266–276 (2010).

271. Fidler, D. J., Hodapp, R. M. & Dykens, E. M. Stress in families of young children with Down syndrome, Williams syndrome, and Smith-Magenis syndrome. Early Educ. Dev. 11, 395–406 (2000).

272. Reilly, C., Murtagh, L. & Senior, J. The impact on the family of four neurogenetic syndromes: a comparative study of parental views. J. Genet. Couns. 24, 851–861 (2015).

273. Ashworth, M., Palikara, O. & Van Herwegen, J. Comparing parental stress of children with neurodevelopmental disorders: the case of

Williams syndrome, Down syndrome and autism spectrum disorders. J. Appl. Res. Intellect. Disabil. 32, 1047–1057 (2019).

274. Nir, A. & Barak, B. White matter alterations in Williams syndrome related to behavioral and motor impairments. Glia 69, 5–19 (2021).

275. Chailangkarn, T. et al. A human neurodevelopmental model for Williams syndrome. Nature 536, 338–343 (2016).

276. Lalli, M. A. et al. Haploinsufficiency of BAZ1B contributes to Williams syndrome through transcriptional dysregulation of neurodevelopmental pathways. Hum. Mol. Genet. 25, 1294–1306 (2016).

277. Kinnear, C. et al. Modeling and rescue of the vascular phenotype of Williams-Beuren syndrome in patient induced pluripotent stem cells. Stem Cell Transl. Med. 2, 2–15 (2013).

278. Amin, N. D. & Pasca, S. P. Building models of brain disorders with three-dimensional organoids. Neuron 100, 389–405 (2018).

279. Baldassari, S. et al. Brain organoids as model systems for genetic neurodevelopmental disorders. Front. Cell Dev. Biol. 8, 590119 (2020).

280. Wimmer, R. A. et al. Human blood vessel organoids as a model of diabetic vasculopathy. Nature 565, 505–510 (2019).

281. Huang, A. H. et al. Biaxial stretch improves elastic fiber maturation, collagen arrangement, and mechanical properties in engineered arteries. Tissue Eng. C. Methods 22, 524–533 (2016).

282. Liu, C., Niu, K. & Xiao, Q. Updated perspectives on vascular cell specification and pluripotent stem cell-derived vascular organoids for studying vasculopathies. Cardiovasc. Res. https://doi.org/ 10.1093/cvr/cvaa313 (2020).

283. Ellis, M. W., Luo, J. & Qyang, Y. Modeling elastinassociated vasculopathy with patient induced pluripotent stem cells and tissue engineering. Cell Mol. Life Sci. 76, 893–901 (2019).

284. Kurki, M. I. et al. Contribution of rare and common variants to intellectual disability in a sub-isolate of northern Finland. Nat. Commun. 10, 410 (2019).

285. Magavern, E. F. et al. An academic clinician's road map to hypertension genomics: recent advances and future directions MMXX. Hypertension 77, 284–295 (2021).

286. Girirajan, S. & Eichler, E. E. Phenotypic variability and genetic susceptibility to genomic disorders. Hum. Mol. Genet. 19, R176–R187 (2010).

287. Levitin, D. J., Cole, K., Lincoln, A. & Bellugi, U. Aversion, awareness, and attraction: investigating claims of hyperacusis in the Williams syndrome phenotype. J. Child. Psychol. Psychiat. 46, 514–523 (2005).

288. Levy, G. & Barak, B. Postnatal therapeutic approaches in genetic neurodevelopmental disorders. Neural Regen. Res. 16, 414–422 (2021).

289. Powell, S. K., Gregory, J., Akbarian, S. & Brennand, K. J. Application of CRISPR/Cas9 to the study of brain development and neuropsychiatric disease. Mol. Cell. Neurosci. 82, 157–166 (2017).

290. Ramdas, S. & Servais, L. New treatments in spinal muscular atrophy: an overview of currently available data. Expert Opin. Pharmacother. 21, 307–315 (2020).

291. Oetjens, M. T., Kelly, M. A., Sturm, A. C., Martin, C. L. & Ledbetter, D. H. Quantifying the polygenic contribution to variable expressivity in eleven rare genetic disorders. Nat. Commun. 10, 4897 (2019).

292. Osborne, L. R. & Mervis, C. B. 7q11.23 deletion and duplication. Curr. Opin. Genet. Dev. 68, 41–48 (2021).

293. Wing, L. & Gould, J. Severe impairments of social interaction and associated abnormalities in children: epidemiology and classification. J. Autism Dev. Disord. 9, 11–29 (1979).

294. Schubert, C. The genomic basis of the Williams-Beuren syndrome. Cell Mol. Life Sci. 66, 1178–1197 (2009).

295. Scherer, S. W. & Osborne, L. R. in Genomic disorders. The genomic basis of disease. (eds Lupinski, J. R. & Stankiewicz, P.) 221–236 (Humana Press, Totowa, NJ, 2006).

296. Masataka, N. Why early developmental milestones are delayed in children with Williams syndrome: late onset of hand banging as a possible rate-limiting constraint on the emergence of canonical babbling. Dev. Sci. 4, 158–164 (2001)

297. Plissart, L. & Fryns, J. P. Early development (5 to 48 months) in Williams syndrome. A study of 14 children. Genet. Couns. 10, 151–156 (1999).

298. Sarimski, K. Early development of children with Williams syndrome. Genet. Couns. 10, 141–150 (1999).

299. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO motor development study: windows of achievement for six gross motor development milestones. Acta Paediatr. Suppl. 450, 86–95 (2006).

300. Bayley, N. Manual for the Bayley Scales of Infant Development 2nd edn, (Psychological Corp., 1993).

301. Fenson, L. et al. Variability in early communicative development. Monogr. Soc. Res. Child. Dev. 59, 1–173 (1994).

302. Fenson, L. et al. MacArthur-Bates Communicative Development Inventories: User's guide and technical manual 2nd edn, (Brookes, 2007).

303. Mervis, C. B., Becerra, A. M., Pitts, C. H. & Marchman, V. A. in Symposium on Research in Child Language Disorders (Madison, WI, 2019).

304. Weisberg, D. S. Pretend play. Wiley Interdiscip. Rev. Cogn. Sci. 6, 249–261 (2015).

305. Lincoln, A. J., Searcy, Y. M., Jones, W. & Lord, C. Social interaction behaviors discriminate young children with autism and Williams syndrome. J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiat. 46, 323–331 (2007).

306. Dodd, H. F. & Porter, M. A. Psychopathology in Williams syndrome: the effect of individual differences across the life span. J. Ment. Health Res. Intellect. Disabil. 2, 89–109 (2009).

Entrevista de diagnóstico clínico de la psicopatología y el comportamiento, en lugar de una simple lista de síntomas. Este estudio examina a los niños y a los adultos por separado.

307. Dykens, E. M. Anxiety, fears, and phobias in persons with Williams syndrome. Dev. Neuropsychol. 23, 291–316 (2003).

308. Kennedy, J. C., Kaye, D. L. & LS, S. Psychiatric diagnoses in patients with Williams syndrome and their families. Jefferson J. Psychiat. 20, 22–31 (2006).

309. Zarchi, O. et al. A comparative study of the neuropsychiatric and neurocognitive phenotype in two microdeletion syndromes: velocardiofacial (22q11.2 deletion) and Williams (7q11.23 deletion) syndromes. Eur. Psychiat. 29, 203–210 (2014).

310. Lord, C. et al. Autism spectrum disorder. Nat. Rev. Dis. Prim. 6, 5 (2020).

Agradecimientos

Los autores expresan su agradecimiento a la persona anónima con SW y a sus padres por participar en la entrevista sobre su experiencia familiar, además de a todos aquellos que proporcionaron las fotografías faciales de la FIG 4 y la Tabla complementaria 1. También expresan su agradecimiento a las personas con SW pertenecientes a la *Associação Brasileira de Síndrome de Williams*, *Canadian Association for Williams Syndrome*, *Williams Syndrome Australia Limited* y *Williams Syndrome Association* (EE. UU.) por su participación constante en los estudios y su apoyo a la investigación, que permite ampliar el conocimiento acerca del SW. Los autores le dan las gracias a Z. Urban por su debate sobre la biología de la elastina y las estrategias de tratamiento de las enfermedades cardiovasculares del SW. B.A.K. recibió el apoyo del Departamento de Investigación Intramural del *National Heart, Lung and Blood Institute* de los institutos nacionales de salud. C.B.M. recibió el apoyo de la *Williams Syndrome Association* (número de subvención: 0111). B.P.R. recibió el apoyo de la *Williams Syndrome Association* y de la *Williams Syndrome Charitable Association* (EE. UU.). M.P. recibió el apoyo financiero de *Williams Syndrome Australia Limited*. B.B. recibió el apoyo financiero de la fundación Fritz Thyssen y de la *Israel Science Foundation* (número de ayuda 2305/20). L.R.O. recibió el apoyo de un centro canadiense de investigación en trastornos del neurodesarrollo. C.A.K. recibió el apoyo de la FAPESP 2019/21644-0 y del CNPq 304897/2020-5.

Contribuciones de los autores

B. A. K. y B. R. P. diseñaron el esquema del manuscrito, promovieron la participación de los colaboradores y realizaron un borrador del manuscrito final. Todos los autores han participado en la búsqueda documental, redacción y edición del documento y todos han aprobado la versión final del manuscrito. C. A. K. proporcionó imágenes clínicas y M. P. realizó la entrevista sobre la experiencia familiar.

Conflictos de interés

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

Consentimiento informado

Los autores aseguran que los participantes en la investigación prestaron su consentimiento informado para la publicación de las imágenes en la FIG 4 y en la Tabla complementaria 1 y para participar en la entrevista sobre su experiencia familiar.

Información de revisión

Nature Reviews Disease Primers agradece a A. Selicorni, D. Gothelf, J. Van Herwegen, P. Ortiz-Romero, que junto con V. Campuzano y otros, anónimos, han participado en la revisión de este trabajo.

Nota de edición

Springer Nature se declara neutral respecto a los procesos legales que puedan afectar a las publicaciones y afiliaciones institucionales.

Información complementaria

La versión en línea contiene material complementario disponible en:

https://doi.org/10.1038/s41572-021-00276-z.

© Springer Nature Limited 2021

La traducción al español de este artículo ha sido realizada por el alumnado de la asignatura "Traducción científica-técnica idioma 1: inglés-español" de cuarto curso del Grado en Traducción e Interpretación de la Universidade de Vigo, en el marco del proyecto de innovación docente en aprendizaje servicio titulado *Traducción médica, inclusión social, saúde e benestar de persoas con síndrome de Williams*, seleccionado en la convocatoria de Proyectos de Innovación Educativa en Aprendizaje Servicio 2022-23 de la Universidade de Vigo en el marco de la agenda 2030 y de sus objetivos de desarrollo sostenible.

Autoría de la traducción: Claudia Alonso Lora, Marina Blanco Blanco, Carlota Campos Goldar, Rebeca Estévez Casales, Fernando Figueroa Chavez, Mónica Filgueiras Prieto, Noelia Gómez Fernández, Marta Pastrana Crespo, Leslie Rojas Gutiérrez, Carmen Taladrid Rubido. Coordinación y revisión: María Teresa Veiga Díaz.