

## **Linee guida per la sindrome di Williams**

BRUNO DALLAPICCOLA\* , RITA MINGARELLI , ALDO GIANNOTTI#, MARIA CRISTINA DIGILIO#, VIRGINIA VOLTERRA $\beta$ , STEFANO VICARI#  
per l'Associazione Italiana Sindrome di Williams (AISW)  
e la Società Italiana di Genetica Umana (SIGU)

\*Cattedra di Genetica Medica, Università La Sapienza, Roma; Istituto CSS-Mendel, Roma;  
# Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, Roma;  $\beta$  Istituto di Neuropsicologia del CNR, Roma

Rivista Italiana di Pediatria (IJP) 2000; 26: 244-253

PAROLE CHIAVE. Sindrome di Williams - Delezione cromosomica - Cromosoma 7q11.23 - Sindrome da geni contigui - Biologia molecolare - FISH

KEY WORDS. Williams syndrome - Chromosome deletion - Chromosome 7q11.23 - Contiguous gene syndrome - Molecular biology - FISH

Corrispondenza:

Prof. Bruno Dallapiccola

Cattedra di Genetica Medica, Università Tor Vergata

Via di Tor Vergata 135 00133 Roma

Tel 06-72596060, Fax 06-20427313, e-mail [dallapiccola@med.uniroma2.it](mailto:dallapiccola@med.uniroma2.it)

## **Premessa**

Questo protocollo per la diagnosi e l'assistenza delle persone affette dalla sindrome di Williams viene raccomandato dalla Associazione Italiana Sindrome di Williams (AISW) e dalla Società Italiana di Genetica Umana (SIGU), limitatamente ai pazienti nei quali l'inquadramento clinico sia stato confermato con le analisi molecolari.

## **Cenni Storici**

Descritta nel 1952 dal pediatra Fanconi, veniva definita in passato "sindrome da ipercalcemia idiopatica-stenosi sopravvalvolare dell'aorta". La definizione di "sindrome con faccia da fauno" (elfin face), con la quale è stata successivamente identificata, rifletteva l'abitudine del momento di riferire le caratteristiche fisiche dei pazienti a quelle delle figure mitologiche. La definizione attuale di "sindrome di Williams" (SW) e quella meno comune di "sindrome di Williams-Beuren", che fa riferimento agli autori che l'hanno riscoperta all'inizio degli anni '60, non tiene conto dell'osservazione originale. La sindrome è caratterizzata da ritardo dell'accrescimento, dismorfismi facciali, difetti cardiovascolari, ipercalcemia infantile incostante, ritardo mentale e un caratteristico profilo neurocomportamentale. E' associata alla delezione della regione cromosomica 7q11.23.

## **Prevalenza e Ereditarietà**

La prevalenza alla nascita è stata calcolata in 1:10.000 - 1:20.000.

La sindrome è quasi sempre sporadica, ma alcune osservazioni familiari hanno documentato una trasmissione autosomica dominante. Quasi tutti i pazienti presentano la delezione di alcuni geni che mappano sul braccio lungo del cromosoma 7, in particolare il gene dell'elastina (ELN). Per questo, la SW viene considerata una "sindrome da geni contigui" (OMIM\*194050).

## **Caratteristiche Cliniche**

Il 35% delle femmine e il 22% dei maschi presenta un ritardo nell'accrescimento prenatale. La crescita è stentata nei primi due anni di vita. La statura adulta media si colloca attorno al terzo percentile. 2/3 presentano microcefalia.

Il ritardo mentale è diagnosticato in oltre il 75% dei casi. Il quoziente intellettivo medio è 58 (range 20-106). I pazienti mostrano deficit cognitivi caratteristici, con scarsa integrazione visiva-motoria. Per questo hanno problemi nel visualizzare un'immagine completa e difetti nell'attenzione. Il linguaggio è relativamente risparmiato e alcuni suoi elementi sono addirittura ipersviluppati, in particolare la quantità e la qualità del vocabolario, la memoria uditiva a breve termine e il suo uso sociale. Spesso i pazienti cantano o suonano strumenti musicali con notevoli capacità. Per queste caratteristiche, per la personalità gioviale e la loquacità marcata, con un contenuto espresso piuttosto povero (cosiddetto atteggiamento da cocktail party), il loro ritardo mentale può essere sottovalutato.

La facies presenta caratteristiche peculiari, che si accentuano con gli anni (Fig.1). La parte media del viso e la radice del naso sono appiattite, le narici anteverse, il filtro lungo, le labbra grosse; è presente macrostomia e la

bocca viene mantenuta in posizione aperta. Le sopracciglia possono essere rade nella parte media, le rime palpebrali strette, con ipotelorismo, epicanto, pienezza della regione periorbitale, esotropia, strabismo, iride blu con disegno stellato dello stroma anteriore. La voce è roca. I denti sono piccoli, iperdistanziati. E' presente micrognazia, con angolo mandibolare aumentato.

I difetti cardiovascolari più comuni sono la stenosi sopravvalvolare dell'aorta (75%) e la stenosi dei rami periferici dell'arteria polmonare. Praticamente tutti i pazienti, se esaminati con ecocardiografia, mostrano un restringimento dell'aorta sopravvalvolare. Altri difetti comuni sono la stenosi della valvola aortica, l'ipoplasia dell'aorta, la valvola aortica bicuspidale, la coartazione dell'aorta, l'interruzione dell'arco aortico, la stenosi dell'arteria coronarica, dell'arteria renale e di varie arterie periferiche, i difetti del setto atriale e ventricolare. Il 10% dei pazienti presenta prollasso della mitrale e il 50% sviluppa ipertensione prima dei 22 anni. Questo giustifica il loro inserimento in un programma di monitoraggio clinico con scadenze definite.

Il pene è ipoplasico e sono comuni i diverticoli vescicali associati ad incontinenza. Le ernie inguinali e ombelicali sono presenti in circa la metà dei pazienti, il prollasso rettale nel 15%. Nel 40% dei casi si osserva pectus excavatum, nel 20% cifoscoliosi, in oltre il 50% altri difetti strutturali e posturali. E' presente ipercusia.

L'ipercalemia, descritta nella letteratura più remota come segno caratteristico, non è molto comune (15%) e, quando presente, tende a scomparire nel secondo anno di vita.

## **Sviluppo Psicomotorio**

Lo sviluppo cognitivo e motorio è caratterizzato da una significativa variabilità interindividuale. Nonostante ciò è spesso presente un ritardo nell'acquisizione delle tappe fondamentali dello sviluppo motorio. Nei primi anni di vita si rilevano problemi nell'equilibrio, nella coordinazione dei movimenti e nell'orientamento spaziale, sia del proprio corpo che degli oggetti. Spesso risulta difficile valutare la distanza e la direzione. I movimenti possono essere ulteriormente compromessi dalla rigidità articolare. Si manifestano problemi nel salire e nello scendere le scale, anche quando si tratti di un solo scalino. La motricità fine è particolarmente compromessa. Risulta difficile l'abbottonamento e lo sbottonamento, l'uso delle forbici e delle matite. Sono spesso problematiche le azioni che richiedono una buona capacità motoria e una completa programmazione dei movimenti, come il vestirsi e lo spogliarsi da soli. Gli interventi di educazione motoria possono tuttavia essere molto efficaci. Nell'infanzia è presente una iperattività, che tende a regredire con l'adolescenza.

## **Sviluppo cognitivo, comunicativo e del linguaggio**

Il ritardo intellettivo è variabile, di livello medio-grave. Nei pazienti più piccoli è presente un ritardo del linguaggio, che viene recuperato negli anni. Negli adolescenti la conversazione è spigliata e può mascherare un ritardo mentale rilevante. Tuttavia, la padronanza del linguaggio è spesso solo formale, in quanto i contenuti sono per lo più carenti. La parlata è gentile, sciolta, rapida e utilizza frasi di convenienza e frasi fatte, che possono mascherare incapacità a mantenersi su un piano reale. Le persone con SW hanno difficoltà a sostenere una conversazione non iniziata da loro, fanno domande stereotipate e ripetono parole o frasi dell'interlocutore. Sono comunque in grado di imparare molto con interventi in ambito cognitivo e linguistico, facendo perno sulle loro capacità integre. Hanno buona memoria per i volti e per i suoni. Riconoscono facilmente le persone i luoghi e i motivi musicali. Hanno predisposizione alle lingue straniere e alla musica, ma scarsa capacità di concentrazione. Questa caratteristica, se non viene controllata, incide negativamente sull'apprendimento. E' perciò utile prevedere spazi di insegnamento individuale in ambiente tranquillo, privo di

elementi di distrazione. La difficoltà nello scrivere può essere superata con l'uso di un computer; quella per il calcolo può essere ridotta in parte dall'uso di calcolatori.

### **Sviluppo della personalità e del comportamento**

Il carattere è affettuoso e socievole. I pazienti desiderano il contatto con gli adulti, anche con le persone non conosciute. Nell'adolescenza questo atteggiamento può creare problemi ed è perciò necessario controllare e limitare questa condotta già nell'infanzia. Nei primi anni di vita il carattere è fragile; questi bambini sono spesso piagnucolosi e difficili, con eventuali problemi di irrequietezza notturna. L'insonnia è relativamente comune durante l'adolescenza. Sono ipersensibili ai rumori ad alta tonalità. Hanno difficoltà relazionali, soprattutto con i coetanei, mentre si trovano a maggior agio con i bambini più piccoli e con gli adulti. Sono estroversi e amano stare al centro dell'attenzione. Mostrano preoccupazione per il benessere e la salute propria e degli altri. Sono molto sensibili e per questo sono facilmente turbabili. Amano esprimere forti emozioni come la tristezza, la gioia, l'agitazione e la paura. Hanno timore delle altezze, delle scale e delle irregolarità sul pavimento. Quando sono frustrati reagiscono impulsivamente e possono presentare ripetuti eccessi di collera, come quando non riescono ad ottenere ciò che desiderano o quando non viene prestata loro attenzione. Queste reazioni esprimono spesso senso di insicurezza. Il trattamento riabilitativo e educativo cognitivo, potenziando le capacità individuali, può aumentare l'autostima e restituire fiducia al bambino. In alcuni casi la terapia psicologica può correggere questi aspetti del carattere.

### **Genotipo-fenotipo**

La diagnosi può essere correttamente posta all'esame clinico fin dalle prime settimane di vita e diventa più agevole con il tempo. Il sospetto deve essere confermato dal laboratorio, che documenta la delezione della regione cromosomica 7q11.23 in oltre il 98% dei pazienti. La tecnica di elezione è la FISH (Fluorescent In Situ Hybridization), che consiste nell'ibridizzare sulle metafasi dei pazienti la sonda del gene ELN, che mappa nella regione deleta. I pazienti, anziché avere due segnali sui due cromosomi 7, mostrano un solo segnale, sul cromosoma non deleto (Fig.2). Le tecniche molecolari consentono di definire l'estensione della regione deleta, che comprende altri geni, tra i quali: LIMK1, che codifica per la LIM-chinasi 1; RFC2 (Replication Factor C subunit 2); WSCR1 (William Syndrome Critical Region 1), che codifica per una proteina ad attività legante l'RNA; WSCR2, WSCR3, WSCR5, WSCR11 a funzione ignota; FZD3 (Frizzled3), i cui prodotti sono recettori essenziali nello sviluppo del sistema nervoso centrale; STX1A o sintassina 1A, una proteina di membrana, presente ad elevate concentrazioni nei neuroni, nei quali media il rilascio del calcio; GTF2I, omologo al fattore di trascrizione multifunzionale TFII-I (initiator binding protein TFII-I), ad espressione ubiquitaria e elevata attività nel sistema nervoso; CYLN2, un linker citoplasmatico (Fig.3).

L'emizigosi di ELN spiega le anomalie del tessuto connettivo, compresi i dismorfismi facciali e i difetti cardiovascolari, ma non gli altri sintomi, ad esempio il profilo neurocomportamentale. Il contributo dei singoli geni presenti nella regione critica al fenotipo è al momento solo speculativo.

### **Protocollo Assistenziale**

La conoscenza degli aspetti clinici e della storia naturale della malattia consente di prevenire le possibili complicanze (Tabella 1 e 1bis). Di seguito viene fornito un protocollo di massima, raccomandato per l'assistenza dei pazienti in funzione della loro età.

### **Al momento della prima diagnosi**

- Esame clinico e neurologico
- Valutazione auxologica (utilizzando le curve di accrescimento della SW)
- Esame cardiologico, comprensivo dell'esame clinico, misurazione della pressione arteriosa ai quattro arti, ecocardiografia color-Doppler
- Esame dell'apparato genito-urinario, comprensivo dell'ecografia renale e vescicale, esame delle urine, azotemia, creatininemia
- Analisi del metabolismo del calcio, comprensivo della calcemia totale o ionizzata e del rapporto calciuria/creatininuria
- Studio della funzionalità tiroidea
- Esame oculistico
- Valutazione neuropsicologica (tappe dello sviluppo motorio, capacità cognitive, sviluppo della comunicazione e del linguaggio)
- Diagnosi molecolare.
- Consulenza genetica, compresa la spiegazione dell'origine della sindrome, i rischi di ricorrenza, la sua storia naturale e il suo management.

### **Al follow-up**

L'evoluitività della SW richiede il monitoraggio degli apparati a rischio, per controllare e prevenire le possibili complicanze. Di seguito sono indicate le indagini cliniche e di laboratorio raccomandate, le possibili patologie che fanno parte della storia naturale della sindrome e la cadenza dei controlli (Tabella 2).

- Problemi auxologici: bassa statura, microcefalia, obesità, pubertà anticipata; sono indicati controlli periodici per il peso, l'altezza e la circonferenza cranica, utilizzando le curve di accrescimento specifiche per la SW.
- Problemi oculistici: strabismo e astigmatismo; i controlli periodici devono essere concordati con lo specialista.
- Problemi otorinolaringoiatrici: otiti medie ricorrenti; i controlli periodici prevedono l'esame audiometrico per lo screening dell'ipoacusia conduttiva.
- Problemi odontostomatologici: malocclusione, agenesia di alcuni denti, ipodontia; sono indicate visite odontoiatriche annuali dopo i 3 anni e ortodontiche dopo gli 8 anni.
- Apparato cardiovascolare: stenosi aortica sopravvalvolare, stenosi periferiche delle arterie polmonari, ipertensione arteriosa; sono indicati controlli periodici: a) quando l'ecocardiografia identifica una condizione patologica gli esami devono essere eseguiti periodicamente, secondo le indicazioni del cardiologo; b) quando l'ecocardiografia è normale il controllo deve essere annuale; c) è indicata la misurazione annuale della pressione ai quattro arti per monitorizzare il rischio di ipertensione arteriosa.
- Problemi gastrointestinali: difficoltà alla alimentazione, vomito secondario a reflusso gastro-esofageo, ernia iatale, stipsi, prolasso rettale, diverticolite; sono indicati controlli periodici e il trattamento dietetico per prevenire la stipsi. Intolleranza al glutine: sono opportuni controlli ogni 2 anni degli anticorpi anti gliadina (AGA IgA) e antiendomisio (EMA).

- Problemi renali: malformazioni delle vie urinarie, infezioni urinarie ricorrenti, enuresi; sono indicati controlli periodici, in particolare: a) l'ecografia renale e vescicale ogni 3 anni; b) l'esame delle urine ogni anno; c) la determinazione della creatinemia e dell'azotemia ogni 2 anni.
- Metabolismo del calcio: ipercalcemia, ipercalciuria; è indicato: a) il controllo della calcemia ogni 2-4 anni e al momento della comparsa di sintomi correlati ad un aumento dei suoi valori; b) l'esame delle urine per lo studio del rapporto calciuria/creatininuria ogni 2 anni, se il test è normale; c) la misurazione dell'apporto di calcio con la dieta; d) la valutazione nefrologica in caso di nefrocalcinosi.
- Problemi ortopedici: contratture articolari, sinostosi radio-ulnare, cifoscoliosi; sono indicati controlli ortopedici annuali a partire dall'età di 3 anni.
- Patologia tiroidea: ipotiroidismo; sono indicati controlli periodici e il dosaggio degli ormoni tiroidei alla nascita e, successivamente, ogni 4 anni, con scadenze più ravvicinate se i valori sono alterati.
- Problemi neurologici: ipotonia centrale, ipertonìa periferica, iperreflessia, raramente malformazioni cerebrali (Arnold-Chiari tipo I) e ictus cerebrovascolari; sono indicate visite neurologiche annuali e, quando indicato, esami neuroradiologici.
- Problemi psicologici/psichiatrici: ritardo dello sviluppo psicomotorio, ritardo del linguaggio (caratteristica l'abilità linguistica e il deficit visivo-spaziale), disturbi del comportamento (ipersensibilità ai rumori, ansia, difficoltà nell'attenzione), disturbi del sonno; sono indicate valutazioni psicologiche periodiche, valutazioni psichiatriche alla comparsa dei sintomi, polisonnografia in presenza di disturbi del sonno
- Problemi anestesilogici: le complicazioni successive all'anestesia e le morti improvvise sono state documentate molto raramente; ogni intervento in anestesia deve essere monitorizzato dal pediatra, dal cardiologo e dall'anestesista.

## **Tempi degli interventi**

La collaborazione tra gli specialisti è critica per fornire ai pazienti l'assistenza e il trattamento ottimale. I controlli sono attuati con una serie di visite mediche, indagini strumentali e di laboratorio differenziate in funzione dell'età del paziente:

### **0-1 anno**

#### Indagini Cliniche

- esame clinico completo
- valutazione della crescita e dello sviluppo
- stato nutrizionale e esclusione di eventuali problemi gastrointestinali
- trattamento della stipsi
- esclusione dell'ernia inguinale
- visita cardiologica
- pressione arteriosa e valutazione dei polsi femorali
- visita oculistica
- esame dell'udito

#### Indagini Strumentali e di Laboratorio

- analisi molecolare (alla diagnosi)
- esame delle urine, azotemia, calcemia, calciuria/creatininuria (se indicato, dieta, visita endocrinologica),
- test di funzionalità tiroidea

- ecografia renale e vescicale

#### Altro

- sostegno psicologico per la famiglia
- valutazione delle tappe dello sviluppo motorio, cognitivo e comunicativo e eventuale intervento per la motricità
- consulenza di un anestesista pediatra, prima di effettuare eventuali interventi chirurgici
- non prescrivere prodotti polivitaminici (che contengano vitamina D)
- indirizzare il paziente ad un programma di assistenza e follow-up

### **2-5 anni**

#### Indagini Cliniche

- esame clinico (ogni anno)
- valutazione della crescita e dello sviluppo
- valutazione dello stato nutrizionale
- escludere la presenza di prolasso rettale
- trattare la stipsi
- visita cardiologica (annuale fino a 3 anni)
- pressione arteriosa (ogni anno)
- visita oculistica e audiologica (ogni anno fino a 3 anni)
- visita odontostomatologica
- visita ortopedica (articolazioni, cifoscoliosi)
- valutazione dello sviluppo neurologico, trattamento multidisciplinare (fino a 3 anni), programmi scolastici (dopo i tre anni)
- consulenza di un anestesista pediatra, prima di effettuare eventuali interventi chirurgici

#### Indagini Strumentali e di Laboratorio

- esame delle urine
- azotemia (ogni 4 anni)
- calcemia (annuale se i valori di base sono elevati o vi sono sintomi correlati; ogni 2-3 anni, se normale)
- calciuria/creatininuria (ogni 2 anni)
- test di funzionalità tiroidea (ogni 2 anni)
- test della intolleranza al glutine (ogni 2 anni)

#### Altro

- sostegno psicologico alla famiglia
- valutazione delle tappe dello sviluppo motorio, cognitivo e comunicativo e eventuale intervento sulle abilità prassiche, visivo-spaziali e linguistiche
- in caso di febbre, escludere infezioni urinarie

### **6-12 anni**

### Indagini Cliniche

- esame clinico, pressione arteriosa (ogni anno)
- valutazione della crescita e dello sviluppo
- visita cardiologica (se le indagini di base erano negative, un ECG con Doppler alla pubertà)
- visita ortopedica (scoliosi, cifosi, lordosi, patologia articolare)
- visita oculistica e audiologica annuale (ogni anno in età scolare)
- valutazione dello sviluppo psicomotorio
- valutazione dell'ansia e suo trattamento
- consulenza di un anestesista pediatrico, prima di effettuare eventuali interventi chirurgici

### Indagini Strumentali e di Laboratorio

- esame delle urine (ogni anno)
- azotemia (ogni 4 anni)
- calcemia (annuale se i valori di base sono elevati o sono presenti sintomi; ogni 4 anni, se normale)
- calciuria/creatininuria (ogni 2 anni)
- test di funzionalità tiroidea (ogni 2 anni)
- test della intolleranza al glutine (ogni 2 anni)

### Altro

- sostegno psicologico alla famiglia
- valutazione delle tappe dello sviluppo motorio, cognitivo e comunicativo e eventuale intervento sulle abilità prassiche, visivo-spaziali e linguistiche
- eventuale sostegno scolastico
- intervento psicologico in presenza di eventuali problemi individuali (ansia, insonnia, tratti autistici o altro)
- discutere i problemi correlati all'adolescenza e alla sessualità
- discutere la dieta e prevenire l'obesità

## **13-18 anni**

### Indagini Cliniche

- esame clinico e pressione arteriosa (ogni anno)
- valutazione della crescita e dello sviluppo
- cercare eventuali complicanze gastrointestinali (diverticoli, litiasi biliare, stipsi, coliche)
- visita cardiologica guidata dai precedenti rilievi clinici
- visita oculistica e audiologica (ogni anno in età scolare)
- visita ortopedica (scoliosi, cifosi, lordosi, patologia articolare)
- valutazione dello sviluppo neuropsicologico, l'inserimento scolastico, le possibili scelte professionali
- valutare lo stato d'ansia
- consulenza di un anestesista pediatrico, prima di effettuare eventuali interventi chirurgici

### Indagini Strumentali e di Laboratorio



- esame delle urine (ogni anno)
- azotemia (ogni 4 anni)
- calcemia (annuale se i valori di base sono elevati o sono presenti sintomi; ogni 4 anni, se normale)
- calciuria/creatininuria (ogni 2 anni)
- test di funzionalità tiroidea (ogni 2 anni)
- test della intolleranza al glutine (ogni 2 anni)

### Altro

- sostegno psicologico per la famiglia
- valutazione delle tappe dello sviluppo motorio, cognitivo e comunicativo e eventuale intervento sulle abilità prassiche, visivo-spaziali e linguistiche
- eventuale sostegno scolastico
- intervento psicologico in presenza di eventuali problemi individuali (ansia, insonnia, tratti autistici o altro)
- discutere la diagnosi con il paziente adolescente
- discutere la sessualità e la riproduzione
- aiutarlo ad acquisire l'indipendenza dai genitori
- aiutarlo nel passaggio all'assistenza pediatrica alla medicina dell'adulto

## **Consulenza Genetica**

La delezione della regione 7q11.23, presente nei pazienti origina di solito da nuova mutazione. L'elevata frequenza di delezioni in questa regione è dovuta alla presenza di sequenze ripetute che delimitano il tratto comunemente deletato e facilitano le ricombinazioni inter- e intracromosomiche, che possono dare origine a gameti sbilanciati, con frequenze sovrapponibili nella meiosi maschile e femminile. La mutazione si comporta in maniera autosomica dominante. Perciò il rischio di ricorrenza per i genitori non affetti è sovrapponibile a quello della popolazione generale, mentre è del 50% per i figli dei rarissimi pazienti che si riproducono. La delezione può essere monitorizzata con la diagnosi prenatale.

E' importante dare spazio e fornire risposte alle reazioni emotive messe in essere dalla comunicazione della diagnosi ai genitori. E' infatti accertato che queste reazioni psicologiche costituiscono una fase normale e indispensabile nel percorso che la coppia compie per comprendere la diagnosi e la prognosi medica, per integrarne il significato nella propria esperienza di vita e per stabilire una relazione con il figlio. La nascita di un bambino con patologia congenita o genetica ha sui genitori e sul sistema familiare effetti importanti. Le modalità di comunicazione della diagnosi e della prognosi nel corso della consulenza sono destinati ad avere riflessi a lungo termine e possono alleviare o accentuare i conflitti intrapsichici e interpersonali che caratterizzano eventi tanto stressanti.

## **APPENDICE**

### **Protocollo per la diagnosi molecolare**

La diagnosi della delezione dei geni della regione 7q11.23 può essere effettuata con:  
tecniche di citogenetica molecolare (FISH = Fluorescent In Situ Hybridization), utilizzando sonde fluorescenti allestite con sequenze clonate dalla regione critica, che su nuclei in interfase o in metafase riconoscono regioni omologhe in 7q11.23 e rivelano quindi l'emizigosità dei pazienti al locus elastina;  
tecniche molecolari tradizionali, basate sull'analisi di microsatelliti, che evidenziano delezioni nella regione 7q11.23.

Ciascuna tecnica è individualmente diagnostica nella maggior parte delle famiglie. L'impiego combinato delle due tecniche identifica tutti i casi di SW associati alla delezione e definisce le dimensioni del segmento deletato.

### 1. Allestimento del Campione

Prelievo al paziente di sangue intero (15 ml) da suddividere in due aliquote: una di 5ml in eparina (PROVETTA A che deve essere inviata entro 48 ore al laboratorio e conservata a temperatura ambiente.); l'altra, di 10 ml in EDTA 0,5% w/v (PROVETTA B, che può essere conservata a -20 °C fino a sei mesi, prima dell'invio al laboratorio diagnostico).

In alternativa, è possibile allestire strisci di sangue periferico secondo la metodica tradizionale di analisi citomorfologica del sangue e inviare al laboratorio a temperatura ambiente appena possibile.

Prelievo ai genitori del paziente di sangue intero (10 ml) in EDTA 0,5% w/v (PROVETTA B1 e B2, che possono essere conservate a -20 °C fino a sei mesi, prima dell'invio al laboratorio diagnostico).

### 2. Analisi di Laboratorio

#### A) FISH

Allestimento delle colture di sangue periferico (provetta A) e preparazione delle metafasi secondo le tecniche standard. Marcatura ed ibridizzazione delle metafasi con sonde specifiche. Per l'analisi su nuclei in interfase, l'ibridizzazione è effettuata direttamente sui vetrini allestiti.

Sonda Oncor WSCR, che riconosce il gene ELN (Ewart et al., Nat Genet 5, 11-6, 1993); la sonda può essere ottenuta attraverso diverse ditte importatrici.

Sonda cosmidica 34b3, che riconosce il gene LIMK1 (Osborne et al., Genomics 36, 328-36, 1996); attualmente utilizzata solo a fini di ricerca

La marcatura con sonda specifica deve essere associata alla marcatura con una sonda di controllo.

#### B) Analisi di Microsatelliti

Estrazione del DNA (provetta B), con tecnica standard. Amplificazione enzimatica in vitro del DNA (PCR) con primers specifici che amplificano i loci: ELNi1 (Urban et al. Clin Genet 51, 133-4, 1997), ELNi18 (Foster et al., Ann Hum Genet 57, 87-96, 1993), LIMK1GT (Mari et al., Clin Genet, 53, 226-7, 1998), D7S613 (Gilbert-Dussardier et al., Am J Hum Genet, 56, 542-4, 1995), eventualmente D7S2472 e D7S1870 (Pérez Jurado et al., Am J Hum Genet 59, 781-92, 1996). Rivelazione degli alleli marcati mediante gel-elettroforesi su poliacrilamide denaturante; esposizione su lastra autoradiografica e/o sistemi alternativi non isotopici (fluorescenti automatizzabili, ad es. fluorocromi IRD41 e sistemi di rivelazione LICOR DNA 4000).

### 3. Interpretazione dei risultati

Se la ricerca della delezione mediante FISH fornisce un esito positivo (emizigosità al locus esaminato) la diagnosi di SW è confermata. Se l'analisi fornisce un risultato negativo (doppio segnale nella regione critica) il

paziente deve essere rivalutato clinicamente e, SOLO nel caso di conferma del sospetto clinico, analizzato con microsatelliti o con altre sonde genomiche contenenti geni contigui all'elastina.

Se la ricerca della delezione mediante microsatelliti fornisce esito positivo con qualunque marcatore del protocollo diagnostico (emiziosità al locus esaminato), la diagnosi di SW è confermata. Se l'analisi fornisce un risultato negativo con i marcatori ELNi1, ELNi18, LIMK1GT, il paziente deve essere rivalutato clinicamente.

L'analisi dei microsatelliti deve essere eseguita in maniera modulare, utilizzando nell'ordine ELNi1, ELNi18, LIMK1GT, D7S613, D7S1870, D7S2472, a seconda dell'informatività della famiglia nucleare al singolo marcatore. L'eventuale eteroziosità SOLO ai marcatori D7S1870 e/o D7S2472 NON esclude la diagnosi di SW e deve indirizzare all'analisi con FISH, con la sonda Oncor WSCR.

Tabella 1 - Problemi medici della sindrome di Williams in funzione dell'età (osservazioni personali, della letteratura e comunicazione personale di CA Morris, 1999)

APPARATO/ SVILUPPO	FREQUENZA (%)	BAMBINI/E	RAGAZZI/E	ADULTI	OCULARE
Esotropia					
50					
X Ipermetropia	50	X	X	DENTALE	
Microdontia					
95					
X					
X Malocclusione	85	X	X	UDITIVO	
Ipersensibilità ai suoni					
90					
X					
X					
X Otite media cronica	50	X	X	X CARDIOVASCOLARE	
Cardiopatie (tutte)					
80					
X					
X					
X Stenosi soprav.aorta	75	X	X	X Stenosi polm.perifer. 50	X X X Stenosi arteria
renale 45	X X X	Stenosi soprav.polm. 25	X	Stenosi altre arterie 20	X X Difetti
setto ventricol. 10	X	IPERTENSIONE 50	X X	GASTROINTESTINALE	
Difficoltà alimentari					
70					
X					
X Stipsi rettale	40	X X X	Diverticoli	(colon) 30	X X Prolasso
15	X X	GENITO-URINARIO			
Enuresi					
50					
X Infezioni renale	<5	X X X	ricorrenti 30	X Difetti strutturali 20	X X X Calcolosi
Cute sottile, lassa					
90					
X					
X					
X Incanutimento	precoce 90	X	Ernie ombelicale/inguinale	40-50	X MUSCOLO-
SCHELETRICO					
Iperlassità articolare					
90					

X

X

Andatura																			
articolari	50	X	X	X	Lordosi	40	X	X	Cifoscoliosi	20	X	impacciata	60	X	X	Sinostosi			Contratture
ulnare	20	X	X	X															radio-

Tabella 1bis - Problemi medici della sindrome di Williams in funzione dell'età (osservazioni personali, della letteratura e comunicazione personale di C.A. Morris, 1999)

APPARATO/

SVILUPPO FREQUENZA

(%) BAMBINI/E RAGAZZI/E ADULTI

NEUROLOGICO

Ipotonia centrale

80

X

X Riflessi tendinei vivaci 75 X X Ipertonia periferica 50 X X COGNITIVO

Ritardo dello sviluppo

95

X

X Deficit visivo-spaziale 95 X X Ritardo mentale 75 X X Funzione intellettiva

borderline

20

X

X Intelligenza normale 5 X X COMPORTAMENTO

Ansia

80

X

X Difetto dell'attenzione 75 X X ENDOCRINO/

METABOLICO

Pubertà precoce

50

X Obesità 30 X Ipercalciuria 30 X X X Ipercalcemia 15 X Diabete  
mellito 15 X

Tabella 2 ñ Valutazioni cliniche e indagini di laboratorio per fasce di età raccomandate nelle persone con sindrome di Williams

VALUTAZIONE	0-1	ANNO	2-5	ANNI	6-12	ANNI	13-18
ANNI	Clinica	Neuropsicologica	X X X X	Auxologica	X X X	Cardiologica	
X X X	Oculistica	X X X	Audiologica	X X	Ecografia		
renale	X X	Pressione					
arteriosa	X X X	Ortopedica	X X X	Odontoiatrica	X X	Gastroenterologica	X
X	Dietologica			X X	Laboratoristica	Esame	
urine	X X X X	Azotemia	X X X X	Creatininemia	X X X X	Calcemia	X X X X
Calciuria/creatininuria	X X X X	Ormoni		tiroidei	X X X X	Intoll.	al
Glutine	X X X	.					

## Bibliografia

Beuren AJ.

Supravalvular aortic stenosis: a complex syndrome with and without mental retardation.  
Birth Defects Original Article Series, 1972; VIII (5): 45-56.

Bird LM, Billman GF, Lacro RV, Spicer RL, Jariwala LK, Hoyme HE, Zamora-Salinas R, Morris CA, Viskochil D, Frikke MJ, Joned MC.

Sudden death in Williams syndrome.  
J Pediat, 1996; 129: 926-931.

Botta A, Novelli G, Mari A, Novelli A, Sabani M, Korenberg J, Osborne LR, Digilio MC, Giannotti A, Dallapiccola B.

Detection of an atypical 7q11.23 deletion in Williams syndrome patients which does not include the STX1A and FZD3 genes.  
J Med Genet 1999; 36: 478-480.

Burn J.

Williams syndrome.  
J Med Genet, 1986; 23: 389-395.

Calamandrei G, Qeyras A, Capirci O, Digilio MC, Vicari S, Giannotti A, Volterra V, Alleva E.

Identificazione e caratterizzazione della sindrome di Williams.  
ISS, Rapporti ISTISAN 1997, 97/20.

Chapman CA, du Plessis A, Pober BR.

Neurologic findings in children and adults with Williams syndrome.  
J Child Neurol, 1996; 11, 63-65.

Cortada X, Taysi K, Hartmann AF.

Familial Williams syndrome.  
Clin Genet, 1980; 18: 173-176.

Dutly F, Schinzel A.

Unequal interchromosomal rearrangements may results in elastin gene deletions causing the Williams-Beuren syndrome.  
Hum Mol Genet, 1996; 5: 1893-1898.

Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P, Stock AD, Leppert M, Keating MT.

Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome.  
Nat Genet, 1993; 5: 11- 16.

Fanconi G, Girardet P, Schlesinger H, Butler N, Black JA.



Chronische Hypercalcaemie, kombiniert mit Osteosklerose, Hyperazotemie, Minderwuchs und kongenitalen Missbildungen.

Helv Paed Acta, 1952; 7: 314-334.

Francke U.

Williams-Beuren syndrome: genes and mechanisms.

Hum Mol Genet, 1999; 8: 1947-1954.

Frangiskakis JM, Ewart AK, Morris CA, Mervis CB, Bertrand J, Robinson BF, Klein BP, Ensing GJ, Everett LA, Green ED, Pr̂schel C, Gutowski NJ, Noble M, Atkinson DL, Odelberg SJ, Keating MT.

LIM-kinase1 hemizygoty implicated in impaired visuospatial constructive cognition.

Cell, 1996; 86: 59-69.

Giannotti A., Vicari S.

La sindrome di Williams.

Franco Angeli, Roma, 1999.

Greenberg F, Lewis RA.

The Williams syndrome: spectrum and significance of ocular features.

Ophthalmol, 1988; 95: 1608-1612.

Greenberg F.

Williams Syndrome professional symposium.

In "Williams Syndrome", Am J Med Genet, 1990; Suppl. 6: 85-88.

Hallidie-Smith KA, Karas S.

Cardiac anomalies in Williams-Beuren syndrome.

Arch Dis Child, 1988; 63: 809-813.

Kaplan P, Kirschner M, Watters G, Costa T.

Contractures in patients with Williams syndrome.

Pediatr, 1989; 84: 895-899.

Lopez-Rangel E, Maurice M, McGillivray B, Friedman JM.

Williams syndrome in adults.

Am J Med Genet, 1992; 44: 720-729.

Lowery M, Morris CA, Ewart A, Brothman LJ, Zhu XL, Leonard CO, Carey JC, Keating M, Brothman AR.  
Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: evaluation of 235 patients.

Am J Med Genet, 1995; 57: 49-53.

Mari A, Amati F, Mingarelli R, Giannotti A, Sebastio G, Colloridi V, Novelli G, Dallapiccola B.

Analysis of the elastin gene in 60 patients with clinical diagnosis of Williams syndrome.

Hum Genet, 1995; 96: 444-448.

Morris CA, Dilts C, Dempsey SA, Leonard CO, Blackburn B.  
The natural history of Williams syndrome: physical characteristics.  
J Pediat, 1988; 113: 318-326.

Morris CA, Leonard CO, Dilts C, Demsey SA.  
Adults with Williams syndrome.  
Am J Med Genet, 1990; Suppl 6, 102-107.

Morris CA, Thomas IT, Greenberg F.  
Williams syndrome: autosomal dominant inheritance.  
Am J Med Genet, 1993; 47: 478-481.

Osborne LR, Martindale D, Scherer SW, Shi XM, Huizenga J, Heng HQ, Costa T, Pober B, Lew L, Brinkman J, Rommens J, Koop B, Tsui LC.  
Identification of genes from a 500 Kb region at 7q11.23 that is commonly deleted in Williams syndrome patients.  
Genomics, 1996; 36: 328-336.

Osborne LR, Soder S, Shi XM, Pober B, Costa T, Scherer SW, Tsui LC.  
Hemizygous deletion of the syntaxin 1A gene in individuals with Williams syndrome.  
Am J Hum Genet, 1997; 61: 444-448.

Pankau R, Partsch CJ, Winter M, Gosch A, Wessel A.  
Incidence and spectrum of renal abnormalities in Williams-Beuren syndrome.  
Am J Med Genet, 1996; 63: 301-304.

Peoples R, Pérez-Jurado LA, Wang YK, Kaplan P, Francke U.  
The gene for replication factor C subunit 2 (RFC2) is within the 7q11.23 Williams syndrome deletion.  
Am J Hum Genet, 1996; 58:1370-1373.

Pérez-Jurado LA, Wang YK, Peoples R, Coloma A, Cruces J, Francke U.  
A duplicated gene in the breakpoint regions of the 7q11.23 Williams-Beuren syndrome deletion encodes the initiator binding protein TFII-I and BAP-135, a phosphorylation target of BTK.  
Hum Mol Genet, 7: 325-334.

Pezzini G, Vicari S, Volterra V, Milani L, Ossella MT.  
Children with Williams syndrome: is there a unique neuropsychological profile?  
Develop Neuropsychol, 1999; 15: 141-155.

Poher BR, Filiano JJ.  
Association of Chiari I malformation and Williams syndrome.  
Pediat Neurol, 1995; 12: 84-88.

- Pober BR, Lacro RV, Rice C, Mandell V, Teele RL.  
Renal findings in 40 individuals with Williams syndrome.  
Am J Med Genet, 1993; 46: 271-274.
- Sadler LS, Robinson LK, Verdaasdonk KR, Gingell R.  
The Williams syndrome: evidence for possible autosomal dominant inheritance.  
Am J Med Genet, 1993; 47: 468-470.
- Tassebehji MT, Metcalfe K, Karmiloff-Smith A, Carette MJ, Grant J, Dennis N, Reardon W, Splitt M, Read AP, Donnai D.  
Williams syndrome: use of chromosomal microdeletions as a tool to dissect cognitive and physical phenotypes.  
Am J Hum Genet, 1999; 64: 118-125.
- Urban Z, Helms C, Fekete G, Csiszar K, Bonnet D, Munnich A, Donniss-Keller H, Boyd CD.  
7q11.23 deletions in Williams syndrome arise as a consequence of unequal meiotic crossover.  
Am J Hum Genet, 1996; 59: 958-962.
- Vicari S, Brizzolara D, Carlesimo GA, Pezzini G, Volterra V.  
Memory abilities in children with Williams syndrome.  
Cortex, 1996; 32: 503-514.
- Vicari S, Carlesimo GA, Brizzolara D, Pezzini G.  
Short-term memory in children with Williams syndrome: a reduced contribution of lexic-semantic knowledge to word span.  
Neuropsychologia 1996; 9: 919-925.
- Volterra V, Capirci O, Pezzini G, Sabbadini L, Vicari S.  
Linguistic abilities in Italian children with Williams syndrome.  
Cortex, 1996; 32: 663-667.
- Volterra V, Longobardi E, Pezzini G, Vicari S, Antenore C.  
Visuospatial and linguistic abilities in a twin with Williams syndrome.  
International J Intellectual Abilities 1999; 43: 294-305.
- Wang PP, Hesselink JR, Jernigan TL, Doherty S, Bellugi U.  
Specific neurobehavioral profile of Williams syndrome is associated with neocerebellar hemispheric preservation.  
Neurol, 1992; 42: 1999-2002.
- Wang YK, Harryman Samos C, Peoples R, PÉrez-Jurado LA, Nusse R, Frankle U.  
A novel human homologue of the Drosophila frizzled wnt receptor gene binds wingless protein and is in the Williams syndrome deletion at 7q11.23.  
Hum Mol Genet, 1997; 6: 465-472.

Williams JCP, Barratt-Boyes BG, Lowe JB.  
Supravalvular aortic stenosis.  
Circulation, 1961; 24: 1311.

Wu YQ, Reid Sutton V, Nickerson E, Lupski JR, Potocki L, Korenberg JR, Greenberg F, Tassabehji M, Shaffer LG.  
Delineation of the common critical region in Williams syndrome and clinical correlation of growth, heart defects, ethnicity, and parental origin.  
Am J Med Genet, 1998; 78: 82-89.

## DIDASCALIE PER LE FIGURE

Fig. 1. Fenotipo della sindrome di Williams in persone di diversa età

Fig.2. Ibridizzazione in situ fluorescente (FISH) sulla metafase di un paziente con SW. Sui cromosomi sono state ibridizzate due sonde del cromosoma 7, una di controllo (c), che riconosce la regione distale del braccio lungo del cromosoma 7 e che mostra un doppio segnale nella metafase, e una specifica per il gene dell'elastina (ELN). La sonda per ELN riconosce solo una regione, quella sul cromosoma 7 non-deleto.

Fig. 3. Mappa della regione 7q11.23 comunemente deleta nei pazienti con SW.

Fig. 4. Ipotetica mappa di correlazione genotipo-fenotipo nella sindrome di Williams