



1

DOI: <https://doi.org/10.22402/ed.leed.978.607.59503.6.5.c01>

Genotipos y Fenotipos Neuropsicológicos del Síndrome de Williams

Carlos Alberto Serrano-Juárez



Contenido temático

- Resumen, 26
- 1.1 Introducción, 27
- 1.2 Fenotipo neuropsicológico del síndrome de Williams, 27
- 1.3. Genes implicados en el fenotipo neuropsicológico, 32
- 1.4. El perfil cognitivo del síndrome de Williams (WSCP), 32
- 1.5. Conclusiones, 33
- 1.6. Referencias, 33

El síndrome de Williams es un trastorno del neurodesarrollo ocasionado por una microdeleción en el cromosoma 7 región q11.23, lo que abarca un total de 26 genes en el 95% de los pacientes; sin embargo, se han reportado deleciones atípicas que abarcan una menor o mayor cantidad de genes. En este trabajo se describe el fenotipo neuropsicológico comúnmente reportado en el síndrome de Williams y su probable relación con diferentes genotipos. Estudios recientes de casos únicos y de grupos con pacientes con diferentes genotipos han permitido identificar que los genes LIMK1 y los pertenecientes a la familia GTF2I, podrían ser los que tienen una mayor impli-

cación sobre las manifestaciones de la discapacidad intelectual, alteración visoespacial y cognición social; además la variabilidad en la gravedad del fenotipo podría asociarse a una menor o mayor cantidad de genes perdidos. Estudios de genética y neurociencias cognitivas con diferentes métodos de exploración cerebral podrían ayudar a una mayor comprensión de la relación entre genes, cerebro, cognición y conducta en el síndrome de Williams.

Palabras clave: Genotipo, fenotipo neuropsicológico, síndrome de Williams, LIMK1, GTF2I

Resumen

El síndrome de Williams (SW) es un trastorno del neurodesarrollo ocasionado por una microdelección en la región q11.23 del cromosoma 7 (Morris, 1993; Wilson & Carter, 2021). Se refiere que la prevalencia es de 1 por cada 7500 nacidos vivos y tiene un perfil cognitivo conductual caracterizado por discapacidad intelectual leve a moderada, graves alteraciones visoespaciales, lenguaje parcialmente preservado e hipersociabilidad (Serrano-Juárez et al., 2021).

El genotipo es la expresión genética de todo individuo (Artigas-Pallarés, 2002). En el SW el genotipo más común en un 91 a 95% es de 1.5Mb de tamaño y abarca de los genes FKBP6 a GTF2I; en un 3 a 4% es de 1.8Mb e incluye los genes dentro de FKBP6 a GTF2IRD2 y finalmente en un 1 a 2% pueden presentar deleciones atípicas (Serrano-Juárez et al., 2018).

En el 2002, Artigas-Pallarés definió al fenotipo conductual como el comportamiento asociado a un síndrome específico con etiología genética; sin embargo, parece que una mejor conceptualización sería fenotipo neuropsicológico, el cual se define como las manifestaciones conductuales, cognitivas y emocionales y su relación con el neurodesarrollo específico de un genotipo.

En los últimos años, los estudios de caso han revelado que la gravedad del fenotipo neuropsicológico en las personas con SW puede variar en función de su deleción. Por lo que el reportado comúnmente en pacientes con este síndrome se asocia a deleciones de 1.5Mb (Serrano-Juárez et al., 2018).

Los genes que podrían tener un mayor impacto sobre el perfil cognitivo-conductual son LIMK1 y los pertenecientes a la familia GTF2I (GTF2IRD1, GTF2I y GTF2IRD2) (Chailangkarn et al., 2016; Järvinen et al., 2013; Morris, 1993; Osborne & Mervis, 2021; Ramírez-Velazco & Domínguez-Quezada, 2017); mientras que, SXT1A, FZD9, BAZ1B y CLIP2 dependerían de la deleción de otros genes o bien de otros mecanismos biológicos para la manifestación del fenotipo neuropsicológico (Serrano-Juárez et al., 2023).

va de lo moderado a lo leve, esta capacidad intelectual es similar para pacientes con un tamaño de deleción de 1.5Mb y 1.8Mb.

1.2.1 Capacidad Intelectual

Por lo general, las personas con SW presentan un coeficiente intelectual total (CIT) de 55-57 con un rango de 40 a 90 (Garayzábal, 2005; Pober, 2010; Willfors et al., 2021), sin embargo, algunos autores (Martens et al., 2008) han reportado pacientes con puntuaciones entre 75 y 85. Aunado a esto, se han encontrado (Martens et al., 2008) que las personas con SW presentan un Coeficiente Intelectual Verbal (CIV) en un rango de 45 a 109 y, un Coeficiente Intelectual Ejecutivo (CIE) con un rango de 41 a 75; sin embargo, la variabilidad parece estar en función del genotipo (Serrano-Juárez et al., 2023)

Miezah et al., (2021), en una población australiana y; Serrano-Juárez et al., (2018), en una población mexicana con SW; reportaron un CIT en un rango de 35 a 75, es decir, con una discapacidad intelectual (DI) que

Los pacientes con deleciones atípicas que preservan los genes de la familia GTF2I pero pierden LIMK1, manifiestan una capacidad intelectual promedio (Frangiskakis et al., 1996; Hoeft et al., 2014; Morris et al., 2003; Serrano-Juárez et al., 2023); mientras que aquellos con pérdidas de una mayor cantidad de genes y que incluyen el gen GTF2IRD2, presenta una discapacidad intelectual de mayor severidad (Edelmann et al., 2007; Fusco et al., 2014; Serrano-Juárez et al., 2023). Estos resultados revelan que la DI con alteración moderada a leve es una constante de este tipo de fenotipo con independencia de la cultura y con deleciones que podrían estar del gen FKBP6 a GTF2IRD2 (Serrano-Juárez et al., 2023).

1.1 Introducción

1.2 Fenotipo neuropsicológico del síndrome de Williams

1.2.2 Habilidades visoespaciales y praxias visoconstructivas

Las habilidades visoespaciales son las más afectadas en las personas con SW (Blázquez-Alisente et al., 2004; Martens, 2013), las cuales por lo general, están acompañadas de otras alteraciones cognitivas, específicamente de atención y funciones ejecutivas (memoria de trabajo, planeación y control inhibitorio). Si bien parece que hay diferentes explicaciones sobre el deficiente procesamiento visoespacial en las personas con SW, la que parece tener más evidencia es la de la vulnerabilidad de la vía dorsal (Atkinson et al., 2001; Atkinson & Braddick, 2011).

Para Ungerleider y Mishkin (1982) hay dos redes corticales para el procesamiento visoperceptual, una ventral y una dorsal. Por lo tanto, esta hipótesis refiere que las pacientes con SW preservan la capacidad para identificar y reconocer estímulos visuales, ya que están asociadas a la red ventral (redes occipito-temporales), mientras que, las deficiencias en el análisis visoespacial de los estímulos se relaciona con alteraciones de la vía dorsal o circuitos occipito-parietales (Pober, 2010).

En general los pacientes con SW presentarán puntuaciones extremadamente bajas para tareas que requieran dibujar y/o crear modelos derivado de alteraciones en la habilidad visoespacial y de la praxia visoconstructiva (Back et al., 2022). Incluso en pacientes con deleciones pequeñas, donde únicamente se pierde LIMK1 y ELN1, estas fallas se mantienen con independencia de una adecuada capacidad intelectual (Frangiskakis et al., 1996; Hoeft et al., 2014; Serrano-Juárez et al., 2023).

Las habilidades de copiado y armado implican procesos de percepción visoespacial y motricidad; los cuales comunmente están afectados en el SW, debido a la vulnerabilidad de estructuras cerebrales implicadas en la vía dorsal (surco intraparietal y giro parietal superior), cerebelo y núcleos basales (Fan et al., 2017).

1.2.3 Atención

La atención es un proceso multifacético, los problemas de atención frecuentemente son considerados como una característica del perfil del SW, siendo el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) una de las comorbilidades más comunes (Carrasco et al., 2005; Leyfer et al., 2006; Willfors et al., 2021).

De acuerdo con Breckenridge et al. (2013) los niños con SW de 3 a 6 años se desempeñan relativamente bien en las pruebas de atención sostenida, y deficiente en aspectos de atención selectiva y control de la atención (más relacionado al funcionamiento ejecutivo), presentando un déficit particular en el control de la respuesta visoespacial.

Atkinson y Braddick (2012) señalan que los niños pequeños con SW presentan dificultad para desenganchar la atención y la “sobre focalizan” en estímulos incorrectos en tareas de búsqueda visual. De igual forma, existen problemas en la selección y la inhibición de respuesta ante los objetivos (Breckenridge et al., 2013). Las fallas atencionales suelen ser frecuentes en el SW tanto para mantener y seleccionar estímulos objetivos, así como para inhibir factores externos.

1.2.4 Cognición social

Una característica relevante en el SW es la similitud en síntomas que tiene con el trastorno del espectro autista, pero con la contrariedad de que presentan hipersociabilidad. Este rasgo se ha tratado de explicar por tres hipótesis (Mobbs et al., 2007; Porter et al., 2008): 1) de la amígdala, 2) de la saliencia social y 3) de la desinhibición frontal.

Las primeras investigaciones parecían indicar que una hipoactivación, en la amígdala hacia rostros que expresan miedo, sería la razón de los rasgos sociales; sin embargo, se ha encontrado que estos pacientes se aproximan indiscriminadamente a cualquier persona, con independencia de la emoción que expresan (Capitão et al., 2011; Porter et al., 2007).

La hipótesis de saliencia social expuesta (Frigerio et al., 2006), afirmaba que los individuos con SW tienen un mayor foco atencional hacia rostros y con dificultades para desengancharlo. Sin embargo, Dodd et al., (2010) encontraron que estos pacientes se aproximaban a las personas ya sea que fuera visible o no el rostro, lo cual hace suponer que la hipersocialización no está relacionada con la focalización de rostros.

Finalmente, la hipótesis de la desinhibición frontal propuesta por Porter et al (2008) refieren una falla para inhibir los impulsos para aproximarse a diferentes personas. Acorde con esto, Hanson et al. (2018) identificaron que los pacientes con SW tienen alteraciones estructurales y funcionales en redes frontoestriales e implicadas en la inhibición de conductas sociales.

Estas hipótesis han intentado dar explicación a las características sociales de las personas con SW y a pesar de que no han llegado a conclusiones contundentes las tres podrían converger en una afectación del cerebro social.

Järvinen et al., (2013) tomaron en cuenta estos supuestos y la del cerebro social (Adolphs, 2009), y describieron un perfil social para personas con deleciones de 25 genes (1.5Mb) caracterizado por alteraciones del juicio social, procesamiento emocional, teoría de la mente y desinhibición. Estos hallazgos se relacionaron con alteraciones neurohistológicas y neuroanatómicas en la amígdala, giro fusiforme y corteza orbitofrontal y parietal.

Aunado a lo anterior, Serrano-Juárez et al., (2023) mediante una revisión sistemática, proponen que el fenotipo social del SW puede variar de acuerdo al genotipo, de tal manera que las deleciones de 1.8Mb o mayores podrían tener más fallas e incluso una mayor probabilidad de presentar rasgos y criterios del TEA. Por lo tanto, parece que pacientes que pierden los tres genes de la familia GTF2I tienen mayores afectaciones de teoría de la

mente, ya que tienen expresión en la corteza parietal, orbitofrontal y cerebelo (Porter et al., 2012; Serrano-Juárez et al., 2021).

1.2.5 Lenguaje

El lenguaje es el proceso con menor afectación en personas con SW; sin embargo, presentan un atraso importante en la adquisición del mismo en comparación con personas con desarrollo normotípico (Mervis & John, 2010). Sin embargo, aproximadamente el 78% de estos pacientes presentan puntuaciones por arriba del percentil 70 en el Test de Vocabulario Peabody (Mervis & Morris, 2007), revelando una facilidad para el uso de conceptos y almacenamiento semántico, pero, con un retraso en el desarrollo e inicio de las habilidades fonológicas (Hidalgo & Garayzábal, 2019; Pérez et al., 2022).

Martens et al., (2008) menciona que a pesar del bajo desempeño lingüístico en comparación con personas de su misma edad cronológica; las personas con SW suelen tener mejores habilidades de comprensión, uso de la gramática y manejo de la sintaxis y la semántica, (Garayzábal, 2005); pero, con dificultades en habilidades complejas como la morfosintaxis, la abstracción y en el uso de palabras de función, como el uso de algunos pronombres (Garayzábal, 2005; Benítez-Burraco et al., 2016) y conceptos espaciales (Garayzábal et al., 2014).

En general, los individuos con SW tienen un atraso en las habilidades generales del lenguaje, pero con mejores habilidades semánticas en comparación otros síndromes (Romero-Rivas et al., 2023) y logran habilidades les permite comunicarse pero, con un contenido y pragmática que les dificulta mantener conversaciones (Diez-Itza et. al., 2022).

1.2.6 Memoria

La memoria verbal a corto plazo presenta un mejor desarrollo que la visual (Mervis & John, 2010) y espacial (Connors et al., 2011; Mervis & John, 2010; Mervis & Morris, 2007).

En el aprendizaje, estos pacientes tienen dificultades para el registro y codificación verbal y visual (Conners et al., 2011), probablemente como consecuencia de sus fallas de atención (Sampaio et al., 2008); sin embargo, una vez que han adquirido la información, ésta se almacena, pero con deficiencias para poder evocarla con precisión (Conners et al., 2011; Del Barrio, 2006).

Vicari (2001), encontró que el SW presenta un desempeño bajo en pruebas que evalúan el aprendizaje procedimental, secundarias a las alteraciones estructurales de los núcleos de la base y cerebelo (Don et al., 2003; Jakowski et al., 2009; Menghini et al., 2013).

Por lo tanto, las personas con SW se caracterizan por un mejor aprendizaje verbal que visual y con adecuado almacenamiento pero, con un registro y evocación libre por debajo de lo esperado (Frangiskakis et al., 1996; Vandeweyer et al., 2012).

1.2.7 Habilidades académicas

Las primeras investigaciones revelan que en el SW se presentan habilidades lectoras diversas; algunas reportaban una adecuada lectura de palabras simples y un uso apropiado de mecanismos automáticos de conversión grafema-fonema (Garayzabal, 2005; Mervis & John, 2010); mientras que otros mencionaban fallas de la vía fonológica que ocasionan un bajo desempeño en la lectura de no palabras (Menghini et al., 2004; Steele et al., 2013).

A pesar de las dificultades que pueden presentar las personas con SW para la adquisición de la lectura; ésta es una habilidad académica que logran con mayor facilidad en comparación a las matemáticas (Brawn et al., 2018; Steele et al., 2013) y, alcanzan un nivel equivalente a la de un niño neurotípico de 6 años 5 meses (Laing, 2002).

Existe la hipótesis de que las dificultades en la lectura son secundarias a una baja conciencia fonológica, memoria de trabajo,

velocidad de la denominación y, a las alteraciones en cerebelo, núcleos de la base y cuerpo calloso (Menghini et al., 2004).

Las habilidades de escritura del SW siguen un curso similar a la lectura, ya que tienen una adecuada capacidad para escribir palabras frecuentes y por lo tanto una correcta vía subléxica y léxica pero, tienen errores para escribir pseudopalabras por fallas en la vía fonológica (Varuzza et al., 2015).

También se ha encontrado que similar a las persona normotípicas, los principales predictores para la adquisición de la lectoescritura son las habilidades fonológicas (Mervis et al., 2022); por lo que programas fonéticos para la enseñanza de la lectoescritura, como el entrenamiento en la conciencia fonológica, tienen mejores resultados para la adquisición en edades tempranas (Richter et al., 2023).

Las personas con SW tiene mejores habilidades de conteo, pero con dificultades para la resolución de operaciones aritméticas básicas, la cuales se podrían relacionar a las fallas de las habilidades visoespaciales o al mismo proceso del cálculo (Van Herwegen & Simms, 2020).

Las personas con SW presentan fallas de las habilidades matemáticas no simbólicas; por ejemplo, comparar magnitudes; no obstante, presentan adecuadas habilidades matemáticas verbales (conteo y lectura de números) (O'Hearn & Landau, 2007); siempre y cuando no hagan actividades que implica otros procesos alterados; como el contar de forma inversa (Paterson et al., 2006; Steele et al., 2013; Van Herwegen & Simms, 2020).

Por lo tanto, aunque las personas con SW parecen presentar pocos problemas para contar y aprender los nombres de los números, las habilidades aritméticas son un área de especial dificultad (Van Herwegen & Simms, 2020), particularmente el aprendizaje y comprensión de multiplicaciones y divisiones.

1.2.8 Funciones ejecutivas

Los pacientes con SW presentan deficiencias en las funciones ejecutivas como la atención, memoria de trabajo, y planeación lo cual les ocasiona dificultades en la ejecución de diversas actividades (Fernández Lozano et al., 2010; Garayzábal, 2005; Menghini et al., 2010).

Asimismo, presentan fallas de la inhibición y flexibilidad cognitiva, probablemente asociadas a las alteraciones de los núcleos de la base (Jackowski et al., 2009) y de conectividad en las redes ejecutivas (Gagliardi et al., 2018). Es muy probable que las dificultades de atención, memoria de trabajo e inhibición tengan relación con la alta prevalencia del TDAH en el SW (Mervis & Morris, 2007).

Asimismo, en el comportamiento de la vida diaria asociada al funcionamiento ejecutivo, las personas con SW presentan puntuaciones altas en todas las escalas del BRIEF-2, pero con una diferencia significativa entre el índice de regulación cognitiva y, los de regulación conductual y emocional (Greiner de Magalhães et al., 2021).

La alteración en la función ejecutiva parece tener una relación con los genes de la familia GTF2I ya que, se expresan en áreas prefrontales, parietales y cerebello (Chailangkarn et al., 2018; Hoeft et al., 2014; Osborne & Mervis, 2021; Porter et al., 2012).

1.2.9 Neuropsiquiátricos

En el SW hay una alta prevalencia de tres trastornos neuropsiquiátricos: ansiedad generalizada, TDAH y TEA (Mervis & John, 2010; Mervis & Morris, 2007).

Algunos autores han encontrado que entre el 40% y 60% de estos individuos tienen características de TDAH (Lo-Castro et al., 2011; Mervis & John, 2010; Saad et al., 2013); siendo el tipo inatento el de mayor prevalencia (68.8%), seguido por el combinado (27.3%) y el hiperactivo-impulsivo (3.9%) (Lo-Castro et al., 2011). Rhodes et al., (2011) refieren que estos pacientes también presentan manifes-

taciones clínicas de conductas oposicionistas y deficiencias de memoria de trabajo, planificación y recuperación inmediata.

En niños con SW la prevalencia de trastornos de ansiedad se ha encontrado en aproximadamente un 57%, el 54% manifiestan fobia, el 12% ansiedad generalizada y el 7% ansiedad de separación; mientras que, en adultos el 48% cumplen con criterios de ansiedad, el 43% con fobia y el 24% ansiedad generalizada (Mervis & John, 2010).

Finalmente, el TEA tiene una menor prevalencia y, en muchos de los casos reportados se ha encontrado en deleciones mayores a las de 1.8Mb (Serrano-Juárez et al., 2023). Algunos autores (Edelmann et al., 2007; Porter et al., 2012; Serrano-Juárez et al., 2021) han identificado que las personas que cumplen con criterios para este trastorno tienen una deleción de los genes HIP1 y YWAG. Es importante mencionar que si bien la población con SW presenta características y alteraciones similares a la de las personas con TEA estos comúnmente no cumplen con los criterios para su diagnóstico.

1.2.10 Conducta Adaptativa

La conducta adaptativa hace referencia a las habilidades conceptuales, sociales y prácticas que requieren los individuos para lograr una vida diaria autónoma y funcional. Las personas con SW presentan diversas alteraciones cognitivas y motrices que afectan su inserción y adaptación al medio social y vida independiente.

Los niños preescolares con SW tienen dificultades en las habilidades de autocuidado; y un desarrollo motor por debajo de lo esperado para su edad cronológica (Kirchner et al., 2016).

En la etapa escolar y adolescencia las habilidades motrices, de autodirección y comunicación mejoran (Del Cole et al., 2017; Ji et al., 2014). En la vida adulta logran un desempeño promedio en las habilidades sociales (interacción social y comunicación), pero con dificultades en las académicas, autodirección y autocuidado (Mervis & Morris, 2007) y, en caso

de ser lectores tienen un adecuado uso de recursos comunitarios (Varuzza et al., 2015).

En general el fenotipo neuropsicológico en el SW es muy específico en cuanto a sus fortalezas y debilidades para pacientes con deleciones de 1.5Mb (FKBP6 a GTF2I) y se caracteriza por la prevalencia de discapacidad intelectual de moderada a grave, adecuada percepción

táctil, visual y auditiva, motricidad gruesa, empatía, lenguaje receptivo y, memoria verbal inmediata y a largo plazo y; alteraciones graves en la habilidad visoespacial, teoría de la mente, reconocimiento de emociones en rostros, atención y funciones ejecutivas; sin embargo, en personas con diferente grados de deleción el fenotipo puede variar.

Si bien en el SW se pierden de 24 a 26 genes de manera típica; LIMK1 parece asociarse a las principales características clínicas del padecimiento y, en lo cognitivo, a las fallas visoespaciales; sin embargo, la variabilidad de la gravedad dependerá de la ausencia de otros (Frangiskakis et al., 1996; Hoeft et al., 2014; Osborne & Mervis, 2021).

LIMK1 tiene una mayor expresión en áreas parietales y por lo tanto podría influir en la gravedad de las alteraciones visoespaciales (Hoeft et al., 2014) pero no en las otras manifestaciones del fenotipo neuropsicológico como la capacidad intelectual, la cognición social y las funciones ejecutivas.

Los genes de la familia GTF2I podrían ser los responsables de las otras características del perfil cognitivo conductual. Estos se expresan con mayor densidad en áreas parietales y frontales y, cerebelo, por lo que podrían asociarse con las manifestaciones sociales y visoespaciales del fenotipo.

GTF2IRD1 tendría influencia sobre la habilidad visoespacial y la hipersociabilidad (Chailangkarn et al., 2018; Osborne & Mervis, 2021); estudios de casos con deleción de este gen han revelado una

capacidad intelectual límite a promedio bajo, alteraciones visoespaciales y presencia de hipersociabilidad; sin embargo, siguen sin cumplir con el fenotipo típico (Chailangkarn et al., 2018).

Por otro lado, los pacientes con deleciones que incluyen GTF2I presentan el fenotipo neuropsicológico de 1.5Mb, es decir, discapacidad intelectual, alteraciones visoespaciales, hipersociabilidad, prevalencia de TDAH y ansiedad y, un mejor desarrollo lingüístico. Sin embargo, cuando la deleción es mayor y abarca GTF2IRD2 tienen ausencia de hipersociabilidad y presentan un perfil similar al del autismo, mayores alteraciones en tareas de teoría de la mente, juicio social y problemas de la integración social (Chailangkarn et al., 2018; Porter et al., 2012; Serrano-Juárez et al., 2018, 2021, 2023).

Finalmente, los genes STX1A, BAZ1B, FDZ9 y CLIP2 parecieran no tener un impacto directo sobre el fenotipo a menos que exista la deleción de otros. Algunos pacientes que únicamente pierden CLIP2 no presentan el perfil cognitivo conductual (Vandeweyer et al., 2012), pero las manifestaciones se darán sólo si hay pérdida de otros, como LIMK1 y GTF2I.

1.3. Genes implicados en el fenotipo neuropsicológico

Los hallazgos en artículos recientes han permitido identificar una variabilidad del fenotipo neuropsicológico asociado al genotipo; sin embargo, Mervis et al. (2000) propusieron cuatro criterios para operacionalizar el perfil cognitivo del SW

(WSCP por sus siglas en inglés) en función de la prueba Differential Ability Scales (DAS), tabla 1.1

De acuerdo con Mervis et al. (2000), los primeros dos criterios (WSCP 1 y WSCP 2)

1.4. El perfil cognitivo del síndrome de Williams (WSCP)



permiten una exploración general del perfil cognitivo, ya que éste se caracteriza por mejores habilidades verbales y graves alteraciones visoespaciales y visoconstructivas con independencia de su puntuación de CIT y/o capacidad intelectual. El tercero identifica las fallas visoespaciales y visoconstructivas incluso en pacientes con adecuado funcionamiento intelectual y el

cuarto confirma que las habilidades verbales las superan.

En caso de que los pacientes cumplan con los criterios, se añaden tres criterios adicionales; el primero confirma la fortaleza que tienen en la memoria a corto plazo verbal; mientras que los últimos dos que las habilidades verbales superan a las visoespaciales.

Tabla 1.1 *Criterios del perfil cognitivo del síndrome de Williams (Mervis et al., 2000).*

WSCP1	Puntuaciones T por arriba del percentil 1 en las tareas de dígitos en progresión, denominaciones o semejanzas
WSCP2	Puntuaciones T por debajo del percentil 20 en tareas de praxias visoconstructivas
WSCP3	Puntuaciones T por debajo de la media en test de praxias visoconstructivas
WSCP4	Puntuaciones T en test de praxias visoconstructivas menores a la de dígitos en progresión
ADD1	Puntuación T en dígitos en progresión mayor a la media
ADD2	Puntuación T de denominación/definición mayor a las de visoespaciales y/o visoconstructivas
ADD3	Puntuación T en semejanzas mayor a las visoespaciales y visoconstructivas

Los criterios del fenotipo neuropsicológico del SW pueden ayudar a identificar la gravedad de las alteraciones en los procesos y caracterizar el funcionamiento cognitivos de los pacientes con SW.

El estudio de casos clínicos con deleciones atípicas permite comprobar la influencia que tienen ciertos genes sobre éste; por lo que la descripción de estos podría permitir tener una mejor idea de la relación entre los genes y la cognición, de tal manera, de que en un futuro la evaluación neuropsicológica y otros métodos de neurociencias puedan ser usados como herramientas de exploración del genotipo.

Si bien el fenotipo parece ser muy específico, las investigaciones revelan una variabilidad que podría ser asociada principalmente al genotipo; sin embargo, otras variables ambientales como la educación, la estimulación, intervenciones, tratamientos y otras pueden influir sobre la gravedad del fenotipo.

Por lo que la investigación desde las neurociencias conductuales en esta población permitiría tener una mejor caracterización y además tener una mejor noción de la relación entre genes, cerebro, cognición y conducta en personas con síndrome de Williams.

1.5. Conclusiones

- Artigas-Pallarés, J. (2002). [Behaviour phenotypes]. *Revista De Neurologia*, 34 Suppl 1, S38-48. <https://doi.org/10.33588/rn.34S1.2002064>
- Atkinson, J., Anker, S., Braddick, O., Nokes, L., Mason, A., & Braddick, F. (2001). Visual and visuospatial development in young children with Williams syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 43(5), 330-337. Cambridge Core. <https://doi.org/10.1017/S0012162201000615>
- Back, E., Farran, E. K., & Van Herwegen, J. (2022). Block Design Performance in Williams Syndrome:

- Visuospatial Abilities or Task Approach Skills?. *American journal on intellectual and developmental disabilities*, 127(5), 390-399. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-127.5.390>
- Bellugi, U., Lichtenberger, L., Mills, D., Galaburda, A., & Korenberg, J. R. (1999). Bridging cognition, the brain and molecular genetics: Evidence from Williams syndrome. *Trends in Neurosciences*, 22(5), 197-207. [https://doi.org/10.1016/S0166-2236\(99\)01397-1](https://doi.org/10.1016/S0166-2236(99)01397-1)
- Benítez-Burraco, A., Garayzábal, E., & Cuetos, F. (2016). Syntax in Spanish-speaking children with

1.6. Referencias



- Williams syndrome. *Journal of communication disorders*, 60, 51–61. <https://doi.org/10.1016/j.jcomdis.2016.03.001>
- Blázquez-Alisente, J., Paúl-Lapedriza, N., & Muñoz-Céspedes, J. (2004). Atención y funcionamiento ejecutivo en la rehabilitación neuropsicológica de los procesos visuoespaciales. *Rev Neurol*, 38(5), 487–495.
- Brawn, G., Kohnen, S., Tassabehji, M., & Porter, M. (2018). Functional basic reading skills in Williams syndrome. *Developmental Neuropsychology*, 43(5), 454–477. <https://doi.org/10.1080/87565641.2018.1455838>
- Capitão, L., Sampaio, A., Fernández, M., Sousa, N., Pinheiro, A., & Gonçalves, Ó. F. (2011). Williams syndrome hypersociability: A neuropsychological study of the amygdala and prefrontal cortex hypotheses. *Research in Developmental Disabilities*, 32(3), 1169–1179. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2011.01.006>
- Chailangkarn, T., Noree, C., & Muotri, A. R. (2018). The contribution of GTF2I haploinsufficiency to Williams syndrome. *Molecular and Cellular Probes*, 40, 45–51. <https://doi.org/10.1016/j.mcp.2017.12.005>
- Chailangkarn, T., Trujillo, C. A., Freitas, B. C., Hrvoj-Mihic, B., Herai, R. H., Yu, D. X., Brown, T. T., Marchetto, M. C., Bardy, C., McHenry, L., Stefanacci, L., Järvinen, A., Searcy, Y. M., DeWitt, M., Wong, W., Lai, P., Ard, M. C., Hanson, K. L., Romero, S., ... Muotri, A. R. (2016). A human neurodevelopmental model for Williams syndrome. *Nature*, 536(7616), 338–343. PubMed. <https://doi.org/10.1038/nature19067>
- Conners, F. A., Moore, M. S., Loveall, S. J., & Merrill, E. C. (2011). Memory profiles of Down, Williams, and fragile X syndromes: Implications for reading development. *Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics: JDBP*, 32(5), 405–417. <https://doi.org/10.1097/DBP.0b013e3182168f95>
- Del Barrio, J. A. (2006). Síndromes y apoyos. Panorámica desde la ciencia y desde las asociaciones. Colección FEAPS, Madrid.
- Diez-Itza, E., Viejo, A., & Fernández-Urquiza, M. (2022). Pragmatic Profiles of Adults with Fragile X Syndrome and Williams Syndrome. *Brain sciences*, 12(3), 385. <https://doi.org/10.3390/brainsci12030385>
- Dodd, H. F., Porter, M. A., Peters, G. L., & Rapee, R. M. (2010). Social approach in pre-school children with Williams syndrome: The role of the face. *Journal of Intellectual Disability Research*, 54(3), 194–203. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2009.01241.x>
- Don, A. J., Schellenberg, E. G., Reber, A. S., DiGirolamo, K. M., & Wang, P. P. (2003). Implicit learning in children and adults with Williams syndrome. *Developmental Neuropsychology*, 23(1–2), 201–225. <https://doi.org/10.1080/87565641.2003.9651892>
- Edelmann, L., Prosnitz, A., Pardo, S., Bhatt, J., Cohen, N., Lauriat, T., Ouchanov, L., González, P. J., Manghi, E. R., Bondy, P., Esquivel, M., Monge, S., Delgado, M. F., Splendore, A., Francke, U., Burton, B. K., & McInnes, L. A. (2007). An atypical deletion of the Williams-Beuren syndrome interval implicates genes associated with defective visuospatial processing and autism. *Journal of Medical Genetics*, 44(2), 136–143. <https://doi.org/10.1136/jmg.2006.044537>
- Fan, C. C., Brown, T. T., Bartsch, H., Kuperman, J. M., Hagler, D. J., Jr, Schork, A., Searcy, Y., Bellugi, U., Halgren, E., & Dale, A. M. (2017). Williams syndrome-specific neuroanatomical profile and its associations with behavioral features. *NeuroImage. Clinical*, 15, 343–347. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.05.011>
- Fernández Lozano, M., Puente Ferreras, A., Barahona Gomariz, M., & Palafox Bogdanovitch, A. (2010). Rasgos conductuales y cognitivos de los síndromes Ret, Cri-Du-Chat, X-Frágil y Williams. *Liberabit*, 16(1), 39–50.
- Frangiskakis, J. M., Ewart, A. K., Morris, C. A., Mervis, C. B., Bertrand, J., Robinson, B. F., Klein, B. P., Ensing, G. J., Everett, L. A., Green, E. D., Pröschel, C., Gutowski, N. J., Noble, M., Atkinson, D. L., Odelberg, S. J., & Keating, M. T. (1996). LIM-kinase1 Hemizyosity Implicated in Impaired Visuospatial Constructive Cognition. *Cell*, 86(1), 59–69. [https://doi.org/10.1016/S0092-8674\(00\)80077-X](https://doi.org/10.1016/S0092-8674(00)80077-X)
- Frigerio, E., Burt, D. M., Gagliardi, C., Cioffi, G., Martelli, S., Perrett, D. I., & Borgatti, R. (2006). Is everybody always my friend? Perception of approachability in Williams syndrome. *Neuropsychologia*, 44(2), 254–259. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2005.05.008>
- Fusco, C., Micale, L., Augello, B., Teresa Pellico, M., Menghini, D., Alfieri, P., Cristina Digilio, M., Mandriani, B., Carella, M., Palumbo, O., Vicari, S., & Merla, G. (2014). Smaller and larger deletions of the Williams Beuren syndrome region implicate genes involved in mild facial phenotype, epilepsy and autistic traits. *European Journal of Human Genetics*, 22(1), 64–70. <https://doi.org/10.1038/ejhg.2013.101>
- Garayzábal, E. (2005). Síndrome de Williams: Materiales y análisis pragmático. València: Servei de Publicacions de la: Universitat de València.
- Garayzábal Heinze, E., Osório, A., Lens, M., & Sampaio, A. (2014). Concrete and relational vocabulary: comparison between Williams and Smith-Magenis syndromes. *Research in developmental disabilities*, 35(12), 3365–3371. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.07.055>
- García Nonell, C., Rigau Ratera, E., Artigas Pallarés, J., García Sánchez, C., & Estévez González, A. (2003). Síndrome de Williams: Memoria, funciones visuoespaciales y funciones visuoestructurales. *Rev. neurol. (Ed. impr.)*, 826–830.
- Greiner de Magalhães, C., Pitts, C. H., & Mervis, C. B. (2021). Executive function as measured by the Behavior Rating Inventory of Executive Function-2: Children and adolescents with Williams syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, n/a(n/a), Article n/a. <https://doi.org/10.1111/jir.12858>
- Hanson, K. L., Lew, C. H., Hrvoj-Mihic, B., Groeniger, K. M., Halgren, E., Bellugi, U., & Semendeferi, K. (2018). Increased glia density in the caudate nucleus in Williams syndrome: Implications for frontostriatal dysfunction in autism: Increased Glia Density in Caudate in Williams Syndrome. *Developmental*

- Neurobiology, 78(5), 531–545. <https://doi.org/10.1002/dneu.22554>
- Hidalgo de la Guía, I., & Garayzábal Heinze, E. (2019). Diferencias fonológicas entre síndromes del neurodesarrollo: evidencias a partir de los procesos de simplificación fonológica más frecuentes. *Revista de Investigación en Logopedia*, 1-26. 10.5209/rlog.62942
- Jackowski, A. P., Rando, K., de Araújo, C. M., Del Cole, C. G., Silva, I., & de Lacerda, A. L. T. (2009). Brain abnormalities in Williams syndrome: a review of structural and functional magnetic resonance imaging findings. *European journal of paediatric neurology*, 13(4), 305–316.
- Järvinen, A., Korenberg, J. R., & Bellugi, U. (2013). The social phenotype of Williams syndrome. *Social and emotional neuroscience*, 23(3), 414–422. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.12.006>
- Laing, E. (2002). Investigating reading development in atypical populations: The case of Williams syndrome. *Reading and Writing*, 15(5), 575–587. <https://doi.org/10.1023/A:1016344519890>
- Lo-Castro, A., D'Agati, E., & Curatolo, P. (2011). ADHD and genetic syndromes. *Brain & Development*, 33(6), 456–461. <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2010.05.011>
- Martens, M. (2013). Developmental and cognitive troubles in Williams syndrome. En *Handbook of Clinical Neurology* (Vol. 111, pp. 291–293). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52891-9.00033-6>
- Martens, M. A., Wilson, S. J., & Reutens, D. C. (2008). Research Review: Williams syndrome: A critical review of the cognitive, behavioral, and neuroanatomical phenotype. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 49(6), 576–608. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2008.01887.x>
- Menghini, D., Addona, F., Costanzo, F., & Vicari, S. (2010). Executive functions in individuals with Williams syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 54(5), 418–432. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.2010.01287.x>
- Menghini, D., Di Paola, M., Murri, R., Costanzo, F., Caltagirone, C., Vicari, S., & Petrosini, L. (2013). Cerebellar vermis abnormalities and cognitive functions in individuals with Williams syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 34(7), 2118–2126. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2013.03.026>
- Menghini, D., Verucci, L., & Vicari, S. (2004). Reading and Phonological Awareness in Williams Syndrome. *Neuropsychology*, 18(1), 29–37. <https://doi.org/10.1037/0894-4105.18.1.29>
- Mervis, C. B., & John, A. E. (2010). Cognitive and behavioral characteristics of children with Williams syndrome: Implications for intervention approaches. *American Journal of Medical Genetics Part C: Seminars in Medical Genetics*, 154C(2), 229–248. <https://doi.org/10.1002/ajmg.c.30263>
- Mervis, C. B., & Morris, C. A. (2007). Williams syndrome. *Neurogenetic developmental disorders: Variation of manifestation in childhood*, 199–262.
- Mervis, C. B., Robinson, B. F., Bertrand, J., Morris, C. A., Klein-Tasman, B. P., & Armstrong, S. C. (2000). The Williams Syndrome Cognitive Profile. *Brain and Cognition*, 44(3), 604–628. <https://doi.org/10.1006/brcg.2000.1232>
- Mervis, C. B., Greiner de Magalhães, C., & Cardoso-Martins, C. (2022). Concurrent predictors of word reading and reading comprehension for 9-year-olds with Williams syndrome. *Reading and writing*, 35(2), 377–397. <https://doi.org/10.1007/s11145-021-10163-4>
- Miezah, D., Porter, M., Rossi, A., Kazzi, C., Batchelor, J., & Reeve, J. (2021). Cognitive profile of young children with Williams syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*, 65(8), 784–794. <https://doi.org/10.1111/jir.12860>
- Mobbs, D., Eckert, M. A., Menon, V., Mills, D., Korenberg, J., Galaburda, A. M., Rose, F. E., Bellugi, U., & Reiss, A. L. (2007). Reduced parietal and visual cortical activation during global processing in Williams syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 49(6), 433–438. <https://doi.org/10.1111/j.1469-8749.2007.00433.x>
- Morris, C. A. (1993). Williams Syndrome. En M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, G. Mirzaa, & A. Amemiya (Eds.), *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1249/>
- Morris, C. A., Mervis, C. B., Hobart, H. H., Gregg, R. G., Bertrand, J., Ensing, G. J., Sommer, A., Moore, C. A., Hopkin, R. J., Spallone, P. A., Keating, M. T., Osborne, L., Kimberley, K. W., & Stock, A. D. (2003). GTF2I hemizygosity implicated in mental retardation in Williams syndrome: Genotype-phenotype analysis of five families with deletions in the Williams syndrome region. *American Journal of Medical Genetics. Part A*, 123A(1), 45–59. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.20496>
- O'Hearn, K., & Landau, B. (2007). Mathematical skill in individuals with Williams syndrome: Evidence from a standardized mathematics battery. *Brain and Cognition*, 64(3), 238–246. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2007.03.005>
- Osborne, L. R., & Mervis, C. B. (2021). 7q11.23 deletion and duplication. *Molecular and genetic basis of disease*, 68, 41–48. <https://doi.org/10.1016/j.gde.2021.01.013>
- Paterson, S. J., Girelli, L., Butterworth, B., & Karmiloff-Smith, A. (2006). Are numerical impairments syndrome specific? Evidence from Williams syndrome and Down's syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 47(2), 190–204. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7610.2005.01460.x>
- Pérez, V., Martínez, V., & Díez-Itza, E. (2022). Late phonological development in Williams syndrome. *Frontiers in psychology*, 13, 992512. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2022.992512>
- Pober, B. R. (2010). Williams–Beuren Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 362(3), 239–252. <https://doi.org/10.1056/NEJMra0903074>
- Porter, M. A., Coltheart, M., & Langdon, R. (2007). The neuropsychological basis of hypersociability in Williams and Down syndrome. *Neuropsychologia*,

- 45(12), 2839–2849. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2007.05.006>
- Porter, M. A., Coltheart, M., & Langdon, R. (2008). Theory of mind in Williams syndrome assessed using a nonverbal task. *Journal of autism and developmental disorders*, 38(5), 806–814. <https://doi.org/10.1017/S0924270800032221>
- Porter, M. A., Dobson-Stone, C., Kwok, J. B. J., Schofield, P. R., Beckett, W., & Tassabehji, M. (2012). A role for transcription factor GTF2IRD2 in executive function in Williams-Beuren syndrome. *PLoS One*, 7(10), e47457. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0047457>
- Ramírez-Velazco, A., & Domínguez-Quezada, M. G. (2017). Deleciones atípicas en el síndrome Williams-Beuren. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 55(5), 615–620.
- Richter, C. G., Cardoso-Martins, C., & Mervis, C. B. (2023). Longitudinal Predictors of Word Reading for Children with Williams Syndrome. *Reading and writing*, 36(8), 2119–2145. <https://doi.org/10.1007/s11145-022-10370-7>
- Rhodes, S. M., Riby, D. M., Matthews, K., & Coghill, D. R. (2011). Attention-deficit/hyperactivity disorder and Williams syndrome: Shared behavioral and neuropsychological profiles. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 33(1), 147–156. <https://doi.org/10.1080/13803395.2010.495057>
- Romero-Rivas, C., Rodríguez-Cuadrado, S., Sabater, L., Rodríguez Gómez, P., Hidalgo de la Guía, I., Moreno, E. M., & Garayzábal Heinze, E. (2023). Beyond the conservative hypothesis: a meta-analysis of lexical-semantic processing in Williams syndrome. *Language and Cognition*, 15(3), 526–550. doi:10.1017/langcog.2023.15
- Saad, K., Abdelrahman, A. A., Abdallah, A. M., Othman, H. A. K., & Badry, R. (2013). Clinical and neuropsychiatric status in children with Williams-Beuren Syndrome in Upper Egypt. *Asian Journal of Psychiatry*, 6(6), 560–565. <https://doi.org/10.1016/j.ajp.2013.08.069>
- Sampaio, A., Sousa, N., Fernández, M., Henriques, M., & Gonçalves, Ó. F. (2008). Memory abilities in Williams syndrome: Dissociation or developmental delay hypothesis? *Brain and Cognition*, 66(3), 290–297. <https://doi.org/10.1016/j.bandc.2007.09.005>
- Serrano-Juárez, C. A., Prieto-Corona, B., Rodríguez-Camacho, M., Venegas-Vega, C. A., Yáñez-Téllez, Ma. G., Silva-Pereyra, J., Salgado-Ceballos, H., Arias-Trejo, N., & De León Miranda, M. A. (2021). An Exploration of Social Cognition in Children with Different Degrees of Genetic Deletion in Williams Syndrome. *Journal of Autism and Developmental Disorders*, 51(5), 1695–1704. <https://doi.org/10.1007/s10803-020-04656-4>
- Serrano-Juárez, C. A., Venegas-Vega, C. A., Yáñez-Téllez, Ma. G., Rodríguez-Camacho, M., Silva-Pereyra, J., Salgado-Ceballos, H., & Prieto-Corona, B. (2018). Cognitive, Behavioral, and Adaptive Profiles in Williams Syndrome With and Without Loss of GTF2IRD2. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 24(9), 896–904. Cambridge Core. <https://doi.org/10.1017/S1355617718000711>
- Serrano-Juárez, C. A., Prieto-Corona, B., Rodríguez-Camacho, M., Sandoval-Lira, L., Villalva-Sánchez, Á. F., Yáñez-Téllez, M. G., & López, M. F. R. (2023). Neuropsychological Genotype-Phenotype in Patients with Williams Syndrome with Atypical Deletions: A Systematic Review. *Neuropsychology review*, 33(4), 891–911. <https://doi.org/10.1007/s11065-022-09571-2>
- Steele, A., Scerif, G., Cornish, K., & Karmiloff-Smith, A. (2013). Learning to read in Williams syndrome and Down syndrome: Syndrome-specific precursors and developmental trajectories. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 54(7), 754–762. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12070>
- Ungerleider, L. G. (1982). Two cortical visual systems. *Analysis of visual behavior*, 549–586.
- Vandeweyer, G., Van der Aa, N., Reyniers, E., & Kooy, R. F. (2012). The contribution of CLIP2 haploinsufficiency to the clinical manifestations of the Williams-Beuren syndrome. *American Journal of Human Genetics*, 90(6), 1071–1078. PubMed. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2012.04.020>
- Van Herwegen, J., & Simms, V. (2020). Mathematical development in Williams syndrome: A systematic review. *Research in Developmental Disabilities*, 100, 103609. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2020.103609>
- Varuzza, C., De Rose, P., Vicari, S., & Menghini, D. (2015). Writing abilities in intellectual disabilities: A comparison between Down and Williams syndrome. *Research in Developmental Disabilities*, 37, 135–142. <https://doi.org/10.1016/j.ridd.2014.11.011>
- Vicari, S. (2001). Implicit versus explicit memory function in children with Down and Williams syndrome. *Down syndrome research and practice*, 7(1), 35–40.
- Willfors, C., Riby, D. M., van der Poll, M., Ekholm, K., Avdic Björllin, H., Kleberg, J. L., & Nordgren, A. (2021). Williams syndrome: on the role of intellectual abilities in anxiety. *Orphanet journal of rare diseases*, 16(1), 472. <https://doi.org/10.1186/s13023-021-02098-4>
- Wilson, M., & Carter, I. B. (2021). Williams Syndrome. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544278/>



Presentación

Prólogo

Introducción

Núcleo del libro

1

2

3

4

5

Anexos

Abreviaturas

Glosario

