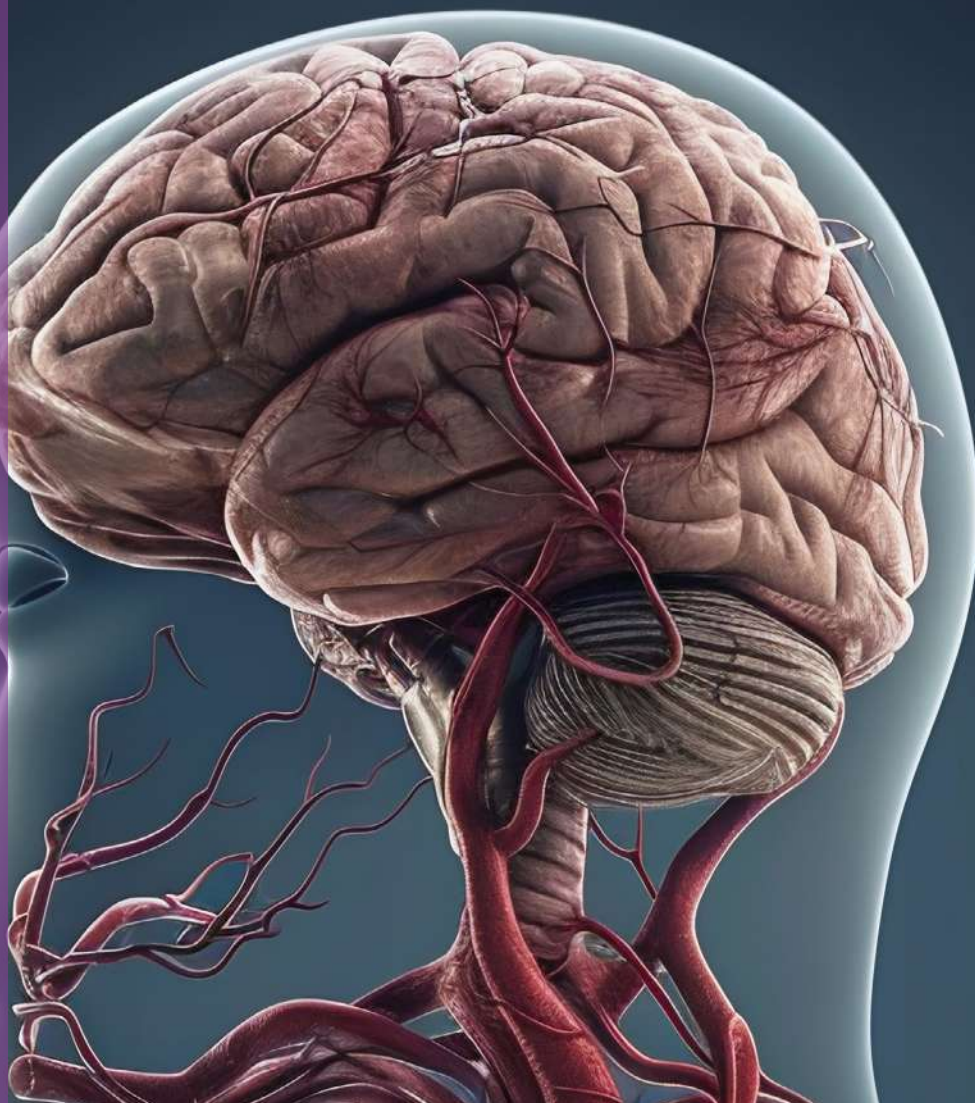


## 2



DOI: <https://doi.org/10.22402/ed.leed.978.607.59503.6.5.c02>

## Neuroanatomía del Síndrome de Williams

Carlos Alberto Serrano-Juárez



### Contenido temático

- Resumen, 40
- 2.1 Introducción, 41
- 2.2 Neuroanatomía del síndrome de Williams y su relación con el fenotipo neuropsicológico, 41
- 2.3 Conclusiones, 44
- 2.4 Referencias, 44

El síndrome de Williams tiene una prevalencia de 1 por cada 7,000 a 20,000 nacimientos vivos y es producto de una microborradura en el área 7q11.23. Esta pérdida implica genes que suelen influir en el desarrollo de la estructura anatómica y en la fisiología cerebral. En este trabajo se describen los principales hallazgos neuroanatómicos del síndrome de Williams y su probable relación con el fenotipo neuropsicológico. El cerebro del síndrome de Williams tiene características muy específicas como un menor volumen en la corteza parietal y frontal, cuerpo estriado, amígdala y cerebelo, y, un mayor volumen del polo de lóbulo temporal. Algunos estudios han iden-

tificado que estas modificaciones estructurales se pueden relacionar con las alteraciones en las habilidades visoespaciales, funciones ejecutivas e hipersociabilidad. Además, se ha encontrado que los genes que se pierden en esta microborradura están implicados en procesos de migración de estas áreas e influyen en el fenotipo neuropsicológico. Estos hallazgos permiten una mejor comprensión de la relación entre los genes, el cerebro y la conducta del síndrome de Williams.

**Palabras clave:** Neuroanatomía, síndrome de Williams, Amígdala, Corteza parietal, Corteza Frontal

## Resumen



**E**l síndrome de Williams (SW) es un trastorno del neurodesarrollo ocasionado por la pérdida de 24 a 26 genes en el cromosoma 7 y área q11.23. La pérdida de este material genético ocasiona un fenotipo clínico y neuropsicológico específico, por lo que parece que el cerebro de estos pacientes también tiene características muy específicas.

El cerebro del síndrome de Williams (SW) ha sido estudiado a través de técnicas de neuroimagen y neurofisiológicas. Los principales hallazgos revelan disminución y aumento del volumen cerebral, así como hipoactivación e

hiperactivación de áreas y redes neuronales que se han asociado con algunos rasgos del fenotipo neuropsicológico.

La relación entre los genes y conducta está influida por las áreas cerebrales donde estos se expresan y por lo tanto los procesos cognitivos con los que se han asociado.

En este trabajo se enuncian los principales hallazgos neuroanatómicos y su relación con los procesos cognitivos del perfil del síndrome de Williams.

## 2.1 Introducción

De manera general el cerebro del SW (Tabla 2.2 —que se presenta en la siguiente página—) se caracteriza por una disminución del volumen de la corteza pero con cierta preservación de algunas áreas del cerebelo, sistema límbico y del giro temporal superior; asimismo, tienen una mayor reducción en el grosor de la sustancia blanca que en la gris, la cual es más severa en el lóbulo occipital derecho revelando una asimetría atípica en estas personas (Jackowski et al., 2009; Reiss et al., 2000).

También presentan alteraciones estructurales en los núcleos de la base, cuerpo calloso y cerebelo (Jackowski et al., 2009; Meyer-Lindenberg et al., 2006). Estos hallazgos permitieron inferir sobre las alteraciones estructurales neuroanatómicas del cerebro y su relación con el fenotipo neuropsicológico.

El principal rasgo neuropsicológico del SW es que tienen alteración grave en las habilidades visoespaciales pero son capaces de identificar y reconocer estímulos visuales, las primeras habilidades se asocian a la corteza parieto-occipital, mientras que la última a la occipito-temporal. Esta característica clínica confirma la existencia de dos vías perceptuales, una ventral y otra dorsal (Ungerleider, 1982). La primera implicada en identificar y reconocer objetos visuales y, la se-

gunda en el análisis espacial y manipulación de objetos en el espacio.

Meyer-Lindenberg et al., (2004) encontraron una hipoactivación en la corteza parietal de SW, específicamente, en el área del surco intraparietal (SIP), lo que confirma una vulnerabilidad de la vía dorsal (Atkinson & Braddick, 2011); además, Ecker et al., (2005) observaron en estudios de imagen una reducción de la sustancia gris en ambos lóbulos parietales.

El surco intraparietal (SIP) es un área de integración multimodal para construir una representación espacial del mundo exterior, está implicada en la planeación y manipulación de objetos y, es considerada como una interfase entre la percepción y el sistema motor para la ejecución de actos motores espaciales (Binkofski et al., 2016; Grefkes & Fink, 2005).

El SIP está segmentado en un área anterior intraparietal (AAI), área ventral intraparietal (AVI), área medial intraparietal (AMI), área lateral intraparietal (ALI) y área caudal intraparietal (ACI); en humanos, la ALI y ACI podrían ser relevantes para las funciones visoespaciales (Binkofski et al., 2016; Grefkes & Fink, 2005). En el 2018, Papadopolus et al., (2018) identificaron que la transformación visoespacial de los objetos es activada en el SIP y confirma el papel de integración multimodal.

## 2.2 Neuroanatomía del síndrome de Williams y su relación con el fenotipo neuropsicológico

**Tabla 2.1** Hallazgos neuroanatómicos en el SW y funciones cognitivas asociadas.

Lóbulo	Área	Función cognitiva	Síndrome de Williams
<b>Frontal</b>	Corteza Prefrontal Orbito-frontal	Ajuste social Automonitoreo Toma de decisiones	Alterado
	Corteza Prefrontal Ventro-medial	Procesamiento social Juicio social Teoría de la mente Significado social de rostros	Alterado
	Cíngulo Anterior	Cognición social Retroalimentación social	Alterado
	Giro frontal inferior	Juicio emocional	Alterado
	Corteza Premotora	Identificación de praxias sociales	Preservado
<b>Parietal</b>	Surco intraparietal	Dirección de la mirada a los ojos Teoría de la mente Juicio social Percepción Visoespacial (Cierre visual)	Alterado
	Corteza Parietal Inferior	Interpretación de praxias sociales Cierre visual	Alterado
<b>Intersección temporoparietal</b>		Teoría de la mente Razonamiento sobre creencias	Medianamente preservado
<b>Temporal</b>	Surco posterior superior temporal	Respuesta a expresiones faciales Procesamiento de la dirección de la mirada a los ojos Percepción de voz Percepción e interpretación de las intenciones de otros	Preservado
	Giro fusiforme	Percepción de rostros Procesamiento de rostros Reconocimiento de rostros Reconocimiento de emociones en otros	Preservado
	Amígdala	Reconocimiento de expresiones emocionales en rostros Procesamiento de información y juicio social Teoría de la mente Respuesta a expresiones emocionales en rostros Regulación de la respuesta emocional Detección de la dirección de la mirada a los ojos	Alterado

En los últimos años se ha identificado que en el hemisferio derecho recaen la mayoría de las habilidades espaciales, de tal manera que un daño en éste tendría un mayor impacto sobre la capacidad de identificar coordenadas espaciales, relacionar espacialmente elementos locales en globales y en el análisis del espacio egocéntrico y allocéntrico.

Por otro lado, el hemisferio izquierdo conserva algunas habilidades espaciales que implican el uso del lenguaje, como la capacidad de hacer etiquetas verbales que hacen uso del espacio (van der Ham & Ruotolo, 2017).

Además de las funciones visoespaciales y visoconstructivas del SIP, hay que agregar que también tiene relación con las habilidades matemáticas, como la capacidad de realizar comparación de magnitudes y la resolución de problemas aritméticos (Roell et al., 2021); por lo que su alteración podría influir en la prevalencia de discalculia (Molko et al., 2003).

Los genes LIMK1 y GTF2I/GTF2IRD1 se han asociado con las alteraciones de integración visomotriz, habilidad visoespaciales y cognición social ya que parecen influir sobre la materia gris de la corteza parietal y el SIP (Hoeft et al., 2014).

Otra característica básica del perfil cognitivo conductual del SW es la hipersociabilidad. Adolphs (2009), refiere la existencia de redes y áreas cerebrales implicadas en diferentes procesos que influirían en el comportamiento social.

Los dominios implicados en la cognición y cerebro social son el reconocimiento de emociones en rostros, la teoría de la mente (ToM), el juicio social, la empatía y toma de decisiones; cada uno de estos relacionados a estructuras como la amígdala, la ínsula, la corteza parietal, prefrontal ventromedial (CPVm) y orbitofrontal (CPOf) y, el cíngulo anterior (CCA) (Kennedy & Adolphs, 2012).

De acuerdo con esta teoría, un daño en estas redes afecta el comportamiento social y la prevalencia de algunos trastornos como el autismo, la esquizofrenia, ludopatías y, en este caso, en la hipersociabilidad del SW.

Teniendo en cuenta lo anterior, existe la hipótesis de que los rasgos sociales de personas con SW podrían ser explicadas por las alteraciones estructurales y neurofisiológicas en áreas del cerebro social.

En el 2008, Sarpal et al., identificaron alteraciones funcionales entre las redes del giro parahipocampal y la corteza parietal, el giro fusiforme, conexiones que de la amígdala, porciones de la corteza prefrontal y una activación atípica en el SIP al observar objetos y no en rostros. Las alteraciones estructurales y funcionales en la amígdala y corteza parieto-frontal son las que principalmente influyen en los rasgos sociales del SW.

En el 2005, Meyer-Linderber et al., identificaron una hipoactivación de la amígdala ante estímulos de rostros que expresaban miedo, pero una mayor activación ante los que implican escenas de esta misma emoción. Estas alteraciones funcionales también se manifestaban en redes amigdalorbitofrontales, las cuales se relacionan con la capacidad de aprendizaje a través de la evaluación de recompensas y re-

forzadores que son usados durante juicios sociales (Meyer-Lindenberg, Hariri, et al., 2005).

La formación hipocampal (FH) ha sido motivo de estudio en SW debido a que presentan fallas en el aprendizaje de coordenadas y navegación espacial. Meyer-Linderberg et al. (2005) identificaron problemas funcionales en la FH ante estímulos visuales; sin embargo el tamaño de esta estructura es similar a controles pero con una leve modificación en su forma; estos hallazgos son mayores en la FH derecha.

Los autores Meyer-Linderberg et al. (2005) refieren que los problemas para mantener información en la memoria a largo plazo visual y espacial están asociadas a estos hallazgos funcionales y estructurales.

Por otro lado, el reconocimiento de rostros es una habilidad que se preserva en personas con SW y se relaciona al giro fusiforme (GF) dentro del lóbulo temporal. Un estudio (Golarai et al., 2010) identificó que esta población tiene un GF más alargado en comparación con población normotípica por lo que podría estar implicado en la capacidad de memorizar rostros.

Los problemas en el funcionamiento ejecutivo en el SW son también un rasgo común de su fenotipo neuropsicológico. Algunas hipótesis plantean que está podrían tener su origen en las alteraciones estructurales prefrontales dorsolaterales, orbitofrontales y ventromediales (Jackowski et al., 2000).

El daño en redes fronto-parietales, fronto-estriatales y fronto-límbicas tendrían relación con las fallas del control inhibitorio, memoria de trabajo, abstracción, atención e hipersociabilidad (Fan et al., 2017); mientras que, las alteraciones en el volumen neuronal de regiones frontales, núcleo caudado y cerebelo se asocian con los síntomas de inatención y; la hiperactividad con diferencias en la corteza temporal izquierda, lóbulo parietal y cerebelo (Campbell et al., 2009).

Finalmente, el cuerpo calloso es la mayor comisura en el cerebro y, se encarga de unir ambos hemisferios cerebrales y es responsable de la coordinación de procesos complejos como el lenguaje y la coor-

dinación motriz. En personas con SW se ha encontrado una reducción de ésta que influye en las alteraciones de la coordinación motriz y en la pragmática del lenguaje (Nakutin & Paz, 2020).

Los estudios de neuroimagen revelan que las personas con SW presentan un daño congénito en estructurales cerebrales específicas que tienen una relación directa con su fenotipo neuropsicológico.

Los rasgos sociales y de ansiedad se asocian al cerebro social del SW el cual se caracteriza por alteraciones de la amígdala, corteza parietal y lóbulo frontal (corteza orbitofrontal y ventromedial); las fallas visoespaciales al menor volumen del SIP y; la prevalencia de TDAH y fallas en las funciones ejecutivas al

giro parietal inferior y redes fronto-parietales y fronto-estriatales.

La hipótesis es que estas áreas probablemente se vean afectadas durante el período de migración neuronal, la cual parece ser la fase donde los genes borrados en la delección tienen una mayor expresión. Por lo que, estas técnicas de neurociencias han ayudado a tener una mejor comprensión y a comprobar la relación entre el cerebro y fenotipo neuropsicológico del SW.

## 2.3 Conclusiones

- Adolphs, R. (2009). The social brain: neural basis of social knowledge. *Annual review of psychology*, 60, 693-716.
- Atkinson, J., & Braddick, O. (2011). From genes to brain development to phenotypic behavior: "dorsal-stream vulnerability" in relation to spatial cognition, attention, and planning of actions in Williams syndrome (WS) and other developmental disorders. *Progress in brain research*, 189, 261-283.
- Barak, B., & Feng, G. (2016). Neurobiology of social behavior abnormalities in autism and Williams syndrome. *Nature neuroscience*, 19(5), 647-655.
- Binkofski, F. C., Klann, J., & Caspers, S. (2016). On the neuroanatomy and functional role of the inferior parietal lobule and intraparietal sulcus. In *Neurobiology of language* (pp. 35-47). Academic Press.
- Campbell, L. E., Daly, E., Toal, F., Stevens, A., Azuma, R., Karmiloff-Smith, A., Murphy, D. G. M., & Murphy, K. C. (2009). Brain structural differences associated with the behavioural phenotype in children with Williams syndrome. *Brain research*, 1258, 96-107.
- Eckert, M. A., Hu, D., Eliez, S., Bellugi, U., Galaburda, A., Korenberg, J., Mills, D., & Reiss, A. L. (2005). Evidence for superior parietal impairment in Williams syndrome. *Neurology*, 64(1), 152-153.
- Fan, C. C., Brown, T. T., Bartsch, H., Kuperman, J. M., Hagler Jr, D. J., 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.
- Grefkes, C., & Fink, G. R. (2005). The functional organization of the intraparietal sulcus in humans and monkeys. *Journal of anatomy*, 207(1), 3-17.

- <https://doi.org/10.1111/j.1469-7580.2005.00426.x>
- Hoeft, F., Dai, L., Haas, B. W., Sheau, K., Mimura, M., Mills, D., Galaburda, A., Bellugi, U., Korenberg, J. R., & Reiss, A. L. (2014). 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(8), e104088.
- 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.
- Kennedy, D. P., & Adolphs, R. (2012). The social brain in psychiatric and neurological disorders. *Trends in cognitive sciences*, 16(11), 559-572.
- Meyer-Lindenberg, A., Kohn, P., Mervis, C. B., Kippenhan, J. S., Olsen, R. K., Morris, C. A., & Berman, K. F. (2004). Neural basis of genetically determined visuospatial construction deficit in Williams syndrome. *Neuron*, 43(5), 623-631.
- Meyer-Lindenberg, A., Hariri, A. R., Munoz, K. E., Mervis, C. B., Mattay, V. S., Morris, C. A., & Berman, K. F. (2005). Neural correlates of genetically abnormal social cognition in Williams syndrome. *Nature neuroscience*, 8(8), 991-993.
- Meyer-Lindenberg, A., Mervis, C. B., Sarpal, D., Koch, P., Steele, S., Kohn, P., Marengo, S., Morris, C.A., Das, S., Kippenhan, S., Mattay, V. S., Weinberg, D., R., & Berman, K. F. (2005). Functional, structural, and metabolic abnormalities of the hippocampal formation in Williams syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 115(7), 1888-1895.
- Meyer-Lindenberg, A., Mervis, C. B., & Berman, K. F.

## 2.4 Referencias

(2006). Neural mechanisms in Williams syndrome: a unique window to genetic influences on cognition and behaviour. *Nature Reviews Neuroscience*, 7(5), 380-393.

Molko, N., Cachia, A., Rivière, D., Mangin, J. F., Bruandet, M., Le Bihan, D., Cohen, L., & Dehaene, S. (2003). Functional and structural alterations of the intraparietal sulcus in a developmental dyscalculia of genetic origin. *Neuron*, 40(4), 847-858.

Reiss, A. L., Eliez, S., Schmitt, J. E., Straus, E., Lai, Z., Jones, W., & Bellugi, U. (2000). IV. Neuroanatomy of Williams syndrome: a high-resolution MRI study. *Journal of cognitive neuroscience*, 12(Supplement 1), 65-73.

Roell, M., Cachia, A., Matejko, A. A., Houdé, O., Ansari,

D., & Borst, G. (2021). Sulcation of the intraparietal sulcus is related to symbolic but not non-symbolic number skills. *Developmental Cognitive Neuroscience*, 100998.

Sarpal, D., Buchsbaum, B. R., Kohn, P. D., Kippenhan, J. S., Mervis, C. B., Morris, C. A., Meyer-Lindenberg, A., & Berman, K. F. (2008). A genetic model for understanding higher order visual processing: functional interactions of the ventral visual stream in Williams syndrome. *Cerebral Cortex*, 18(10), 2402-2409.

Van der Ham, I. J., & Ruotolo, F. (2017). On inter-and intrahemispheric differences in visuospatial perception.

