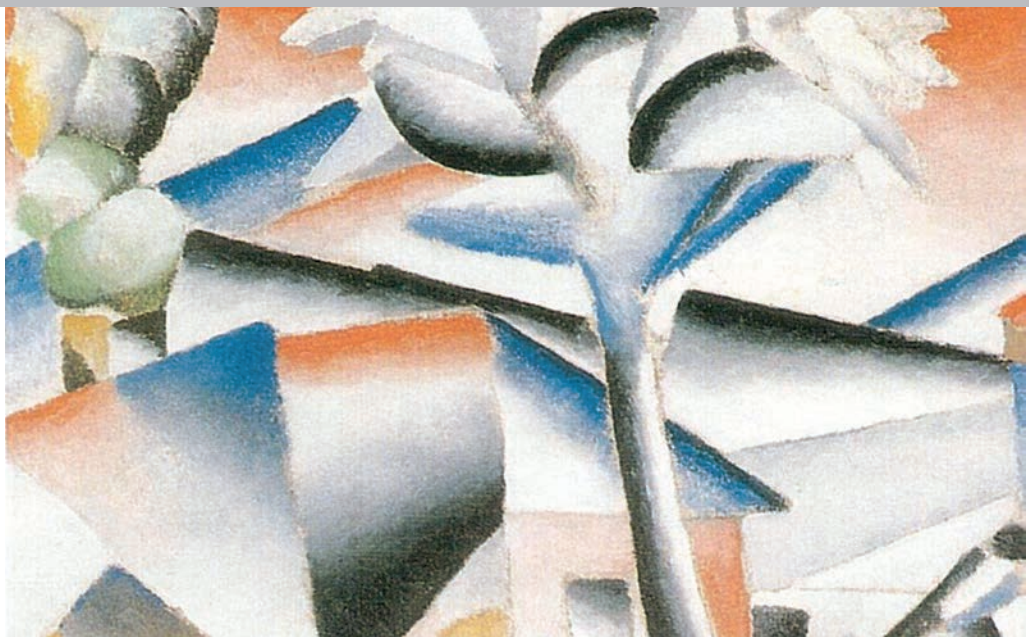
Strumenti per il lavoro
psico-sociale ed educativo



LA SINDROME DI WILLIAMS

Genetica, clinica e riabilitazione

a cura di Bruno Dallapiccola
e Stefano Vicari

FrancoAngeli

I lettori che desiderano informarsi sui libri e le riviste da noi pubblicati
possono consultare il nostro sito Internet: *www.francoangeli.it* e iscriversi nella home page
al servizio “Informatemi” per ricevere via e.mail le segnalazioni delle novità.

Strumenti per il lavoro
psico-sociale ed educativo

LA SINDROME DI WILLIAMS

Genetica, clinica e riabilitazione

a cura di Bruno Dallapiccola
e Stefano Vicari

FrancoAngeli

Copyright © 2012 by FrancoAngeli s.r.l., Milano, Italy

L'opera, comprese tutte le sue parti, è tutelata dalla legge sul diritto d'autore. L'Utente nel momento in cui effettua il download dell'opera accetta tutte le condizioni della licenza d'uso dell'opera previste e comunicate sul sito www.francoangeli.it.

Indice

Presentazione, di *Bruno Dallapiccola* e *Stefano Vicari* pag. 9

La Sindrome di Williams: un cammino lungo vent'anni, di *Leopoldo Torlonia* » 11

Parte prima
Aspetti medici

1. **Inquadramento della sindrome**, di *Bruno Dallapiccola* e *Maria Cristina Digilio* » 15
2. **Genetica**, di *Giuseppe Merla, Lucia Micale* e *Carmela Fusco* » 27
3. **Primi mesi di vita**, di *Maria Cristina Digilio, Rossella Capolino, Maria Lisa Dentici* e *Bruno Dallapiccola* » 45
4. **Patologia cardiovascolare**, di *Andrea de Zorzi* e *Alessia Del Pasqua* » 53
5. **Aspetti endocrinologici**, di *Marco Cappa* » 65
6. **Patologia gastrointestinale**, di *Antonella Diamanti* e *Fabio Panetta* » 71
7. **Aspetti odontostomatologici e dismorfismi facciali**, di *Antonio Pietrobattista* » 77

8. **Iperacusia e altri aspetti audiologici**, di *Pasquale Marsella* e *Alessandro Scorpecci* pag. 83

9. **Età giovane adulta**, di *Silvia Maitz, Paola Cianci, Milena Mariani* e *Angelo Selicorni* » 97

10. **Linee-guida assistenziali**, di *Bruno Dallapiccola, Maria Lisa Dentici, Maria Cristina Digilio* e *Rita Mingarelli* » 113

Parte seconda
Aspetti cognitivi e riabilitativi

11. **Profili cognitivi e nuove prospettive sui rapporti con il sistema motorio**, di *Laura Sparaci, Pasquale Rinaldi* e *Virginia Volterra* » 143

12. **Memoria e apprendimento**, di *Stefano Vicari*, *Pamela Varvara* e *Deny Menghini* » 159

13. **Competenze visuo-spaziali e visuo-costruttive: ritardo o anomalia di sviluppo?**, di *Chiara Gagliardi* e *Sara Martelli* » 173

14. **Lo sviluppo del linguaggio: le radici del ritardo**, di *Arianna Bello, Olga Capirci* e *Maria Cristina Caselli* » 187

15. **Le abilità di lettura, scrittura e calcolo**, di *Luigi Marotta* e *Valeria Gazerro* » 203

16. **Metodologia di valutazione ed intervento nelle prime fasce d'età: approccio multisistemico**, di *Letizia Sabbadini* e *Pamela Eramo* » 219

17. **Esperienze educative e riabilitative in età scolare**, di *Luigi Marotta* e *Valeria Gazerro* » 229

18. **Emozioni, comportamento e psicopatologia**, di *Chiara Gagliardi* e *Stefano Vicari* » 241

19. **Verso un'autonomia possibile**, di *Anna Contardi* » 257

Parte terza
Diritti e associazionismo

20. I diritti esigibili, di *Giorgio Latti* pag. 275

21. Le associazioni, di *Leopoldo Torlonia* » 285

Presentazione

di Bruno Dallapiccola e Stefano Vicari

La Sindrome di Williams (SW) è una malattia genetica rara. È stata descritta cinquant'anni or sono e solo vent'anni fa è stata identificata la sua causa, che consiste nella delezione di una piccola regione del braccio lungo del cromosoma 7 (7q11.23). Dal punto di vista clinico, è caratterizzata da dismorfismi, alterazioni cardiovascolari, ritardo mentale lieve o moderato e un caratteristico profilo cognitivo e comportamentale.

L'accresciuto interesse sulla sindrome da parte dei pediatri, dei cardiologi, dei genetisti, dei neuropsichiatri e, in generale, di tutti gli specialisti che nel corso della vita sono chiamati a prendere in carico le persone affette dalla SW, ha permesso di anticipare sempre di più la diagnosi, mettere a punto test diagnostici, elaborare protocolli di presa in carico sempre più mirati e sviluppare specifici percorsi riabilitativi. Tra i risultati recenti di maggiore rilievo ricordiamo i progressi della ricerca genetica, che hanno permesso di definire il contributo di numerosi geni localizzati nella regione deleta al fenotipo della sindrome e promettono di ottenere terapie mediche maggiormente mirate; i corsi di educazione all'autonomia per gli adolescenti; i campi scuola.

Abbiamo chiesto ad un gruppo di colleghi, impegnati a livello clinico e di ricerca nella SW, di illustrare le acquisizioni più significative su questa malattia. I contributi derivano da esperienze professionali diverse ed eterogenee e proprio per questo fornisco una visione multidisciplinare della sindrome, in grado di far cogliere al lettore la complessità e l'originalità di ciascun bambino o persona con SW, i veri protagonisti, insieme alle loro famiglie, della condizione che viene raccontata in questo libro.

Per favorire la fruibilità dei contenuti, i contributi sono stati organizzati in due parti. Nella prima, sono presentati i risultati delle ricerche relative agli aspetti medici e genetici della SW. Nella seconda, sono affrontati i problemi relativi allo sviluppo cognitivo e linguistico e vengono ripor-

tate alcune esperienze nell'ambito della riabilitazione e dell'intervento precoce.

La lettura del libro offre un'occasione per riflettere sul significativo avanzamento delle conoscenze relative agli aspetti clinici e biologici della malattia e per comprendere come l'azione integrata dei ricercatori, dei medici e degli operatori sanitari, delle famiglie, degli insegnanti e delle associazioni possa incidere significativamente sulla storia naturale della SW. E questa, di fatto, è la motivazione di fondo che ha guidato e continua a guidare l'azione di tutti coloro che si dedicano a queste persone.

La Sindrome di Williams: un cammino lungo vent'anni

di Leopoldo Torlonia[*]

Questo volume sulla Sindrome di Williams (SW) non è una terza edizione del libro redatto negli anni precedenti, ma è un'opera per molti aspetti nuova, che rappresenta un importante contributo alla conoscenza dei diversi aspetti di questa malattia rara. La trattazione articolata che aveva già caratterizzato i libri precedenti è stata ulteriormente ampliata, facendo di questo testo un manuale di riferimento per tutti gli addetti ai lavori.

Ma il libro è anche destinato alle famiglie, che in esso troveranno molte informazioni utili.

I curatori dell'opera si dedicano da tempo, in prima persona, allo studio e alla gestione dei pazienti affetti dalla SW e nella loro esperienza hanno da sempre privilegiato il rapporto sia con le persone affette che con le loro famiglie, non trascurando mai di coinvolgere nella loro attività tutti gli operatori che, a vario titolo, contribuiscono alla presa in carico di questa condizione multisistemica. A loro va tutta la riconoscenza dell'Associazione che presiedo.

Sono certo che questo trattato, che analizza con sistematicità i diversi aspetti della sindrome, contribuirà alla formazione degli operatori e ad informare tutti coloro che desiderano conoscere questa malattia e potrà essere un volano per nuovi interventi assistenziali e di ricerca.

[*] Presidente Associazione Italiana SINDROME DI WILLIAMS.

Parte prima

Aspetti medici

1. Inquadramento della sindrome

di Bruno Dallapiccola e Maria Cristina Digilio

La Sindrome di Williams (SW) è una malattia genetica rara (OMIM 194050), di solito sporadica, multisistemica, cronica e potenzialmente evolutiva, caratterizzata da anomalie facciali peculiari, ritardo psicomotorio con profilo cognitivo-comportamentale specifico, cardiopatia congenita, scarso accrescimento staturo-ponderale, predisposizione alle ernie (tab. 1).

1. Cenni storici

Le prime descrizioni della SW risalgono a due cardiologi, Williams *et al.* (1961) e Beuren *et al.* (1962), che segnalarono alcuni pazienti con facies particolare, ritardo mentale e stenosi aortica sopravalvolare. Nel 1963 Black e Carter riconobbero nella facies descritta da Williams e Beuren quella della "ipercalcemia idiopatica infantile", descritta agli inizi degli anni '50 da Lightwood, Fanconi e Lowe, che avevano ipotizzato che quella condizione fosse secondaria ad un disturbo del metabolismo del calcio e ad un eccesso nella dieta di vitamina D. Le caratteristiche fenotipiche della SW sono state precisate e definite da numerose pubblicazioni comparse negli anni successivi (Jones e Smith, 1975; Burn, 1986; Morris *et al*., 1988).

Nel 1993, Ewart *et al.* hanno dimostrato che la SW è causata dalla microdelezione della regione cromosomica 7q11.23. Questa regione contiene numerosi geni, tra i quali quello dell'elastina (*ELN*). La perdita di una copia di *ELN* è responsabile dei dismorfismi facciali, dei sintomi cardiovascolari, muscolo-scheletrici e intestinali associati alla sindrome. Altri geni che sembrano svolgere un ruolo preminente nella sindrome sarebbero *GTF2IRD1*, un fattore di trascrizione probabilmente rilevante sullo sviluppo cranio-facciale e sul deficit cognitivo (Franke *et al.*, 1999) e *GTF2I*, forse implicato nel caratteristico comportamento dei pazienti (Morris *et al.*,

Tab. 1 – Frequenza delle principali caratteristiche cliniche nella Sindrome di Williams

Caratteristica clinica	*%*
Basso peso alla nascita	80
Microcefalia	70
Bassa statura	85
Dismorfismi facciali	100
• sopracciglia rade	80
• radice nasale infossata	70
• epicanto	55
• pienezza palpebrale	55
• iride stellata	70
• ipoplasia mascellare	55
• narici anteverse	75
• filtro lungo	55
• labbra carnose	90
• microdontia	55
Cardiopatia congenita	80
Malformazioni delle vie urinarie	20
Ipertensione arteriosa	20
Ritardo psicomotorio/deficit cognitivo	95
Strabismo	45
Ernia inguinale	40
Cifosi/Scoliosi	30
Voce roca	80

2003). La conferma del sospetto diagnostico della SW viene fornita dall'ibridazione *in situ* fluorescente (*Fluorescent In Situ Hybridization* – FISH), utilizzando una sonda specifica della regione deleta.

2. Incidenza

L'incidenza della SW è stimata in circa 1:10.000 nati.

3. Criteri clinici generali

La diagnosi della sindrome si basa sull'associazione tra i dismorfismi facciali caratteristici, le malformazioni cardiovascolari ed il deficit cognitivo, con peculiare profilo cognitivo e comportamentale (Morris *et al.*, 1988). Contribuiscono a supportare il sospetto diagnostico alcuni segni clinici espressione delle alterazioni del tessuto connettivo, come le ernie, la voce roca, i diverticoli intestinali e l'iperlassità articolare, con cute soffice.

Sono stati proposti alcuni sistemi di "score" diagnostico, che possono fornire un supporto nella pratica clinica (Preus, 1984; American Academy of Pediatrics, 2001).

L'età media alla diagnosi si è progressivamente ridotta negli anni, in parallelo con l'aumento delle conoscenze sulla sindrome, che hanno reso possibile il suo riconoscimento a partire dai primi mesi di vita. Prima dell'identificazione della mutazione patogenetica e dell'introduzione della tecnica FISH per la caratterizzazione del difetto molecolare, l'età media alla diagnosi era di 6,4 anni (Morris *et al.*, 1988).

4. Caratteristiche facciali

I dismorfismi facciali comprendono l'appiattimento della porzione media del viso, con sopracciglia rade, la costrizione bitemporale, la radice del naso infossata, l'epicanto, la pienezza dei tessuti periorbitali, l'iride dall'aspetto "a stella", il naso corto con narici anteverse, l'ipoplasia della regione mascellare, il filtro lungo, la bocca larga, le labbra carnose con eversione del labbro inferiore, la micrognazia (Burn, 1986; Morris *et al.*, 1988) (fig. 1).

5. Anomalie cardiovascolari

Le alterazioni cardiovascolari costituiscono uno degli aspetti di maggiore rilievo prognostico. Questi difetti sono riportati in circa il 75-80% dei pazienti (Morris *et al.*, 1988). Tale percentuale appare lievemente ridotta in alcune casistiche più recenti, probabilmente a causa dell'aumento delle diagnosi nei pazienti con sintomatologia prevalentemente neuropsichiatria (Eronen *et al.*, 2002). D'altra parte, alcuni studi hanno dimostrato che è possibile diagnosticare ecocardiograficamente un restringimento della porzione sopravalvolare dell'aorta emodinamicamente non significativo in tutti i pazienti con SW (Hallidie-Smith *et al.*, 1988; Bzdùch *et al*., 1993).

Fig. 1 – Facies di bambini con Sindrome di Williams

Fig. 2 – Caratteristiche del volto di una paziente 47enne affetta da Sindrome di Williams