

Síndrome Williams: una enfermedad rara con sintomatología contradictoria

[Williams syndrome: A rare disease with contradictory symptomatology]

Recibido: Abril de 2010
Aceptado: Septiembre de 2010

Aníbal Puente Ferreras
María Paz Fernández Lozano
Jesús María Alvarado Izquierdo
Virginia Jiménez Rodríguez

Universidad Complutense de Madrid, España

Investigación CCG10UCM/HUM-5158 subvencionada por la Universidad Complutense de Madrid en colaboración con la Dirección General de Universidades e Investigación de la Comunidad de Madrid.

La correspondencia relacionada con este artículo debe enviarse a Aníbal Puente Ferreras, Facultad de Psicología (Departamento de Psicología Básica II - Procesos Cognitivos), Campus de Somosaguas, 28223 Madrid, España. Correo electrónico: apuente@psi.ucm.es

Resumen

El síndrome Williams (SW) es una de las enfermedades raras o infrecuentes. Tiene una incidencia de un caso cada 20.000 nacimientos vivos. Se trata de una alteración genética, localizada en el cromosoma 7 (banda 7q11.23), en el 99% de los casos. La alteración genética afecta el desarrollo y el funcionamiento del sistema nervioso central. Esta enfermedad no tiene cura pero se pueden suavizar los síntomas cognitivos, emocionales y sociales. El SW ocurre casi en exclusividad en niñas y de forma excepcional en niños. Los estudios epidemiológicos indican que está presente en todas las etnias, lenguas y culturas. El rango más llamativo de las personas con SW es la discrepancia entre el funcionamiento intelectual general (retraso leve o moderado) acompañado de unas habilidades lingüísticas sobresalientes, muy superiores a lo esperado para su edad cronológica y mental. En un porcentaje alto de casos se observan problemas cardiacos, endocrinos, alteraciones del sueño, hiperacusia selectiva y alteraciones en la cognición espacial.

Palabras clave: enfermedad rara; genética; funcionamiento cognitivo; funcionamiento lingüístico; alteraciones emocionales y sociales.

Abstract

Williams syndrome (WS) is considered one of the rare or uncommon diseases. It has an incidence of a case each 20.000 live births. It is a genetic disorder, located on chromosome 7 (band 7q11.23), in 99% of cases. This genetic alteration affects the development and operation of the central nervous system. Does not exist cure for the disease but the social, emotional and cognitive symptoms can smooth. WS occurs almost exclusively in girls and exceptionally in children. The most striking feature of the WS is the discrepancy between the general intellectual functioning (mild or moderate delay) accompanied by outstanding linguistic skills, much higher than expected for their chronology and mental age. High number of cases shows cardiac and endocrine problems, sleep disturbances, selective hyperacusis and spatial cognition disorders.

Keywords: rare diseases, genetic, cognitive functioning, linguistic functioning, social and emotional disorders.

El síndrome Williams (SW) se enmarca dentro de un grupo más amplio denominado “enfermedades raras”. Las enfermedades raras también son conocidas como enfermedades poco comunes, enfermedades minoritarias o enfermedades poco frecuentes; según la definición de la Unión Europea son aquellas enfermedades con peligro de muerte o de invalidez crónica, que se presentan con una frecuencia menor de 5 casos por cada 10.000 habitantes. Aunque no todas las enfermedades raras tienen una causa genética, en muchas de éstas puede existir una predisposición de origen genético y por ello, para que se produzca la enfermedad son necesarios determinados estímulos ambientales, tóxicos, inmunológicos, etcétera, que actúan como desencadenantes de la misma (Muñoz-Ruata, 2004).

Durante la última década se ha observado una manifiesta preocupación en el ámbito médico (clínico y patológico), y en las administraciones socio-sanitarias por ofrecer respuestas científicas y servicios que puedan satisfacer las demandas de los pacientes y sus familias (Dirección General de Salud Pública, Junta de Extremadura, 2009). Las enfermedades raras plantean algunos problemas de difícil solución a corto y mediano plazo entre los que destaca el desconocimiento epidemiológico de cada una de las enfermedades raras conocidas. Esto conlleva la imposibilidad de hacer un análisis de las enfermedades e impide conocer su extensión en términos del número de personas que las padecen. Un segundo problema hace referencia a la falta de acceso a un diagnóstico correcto y temprano. La mayoría de los pacientes pasan un largo periodo de incertidumbre hasta que finalmente se descubre la enfermedad que padecen. Un tercer problema concierne a la escasa información que existe a nivel científico-médico y a nivel social. Las familias de estas personas han estado sometidas durante años a situaciones de ansiedad y desconcierto ante la ausencia de respuestas y el desinterés del gremio farmacéutico para producir fármacos capaces de mejorar la salud de los pacientes. La falta de conocimientos científicos ha impedido el desarrollo terapéutico en todos los niveles: médico, educativo, psicológico y logopédico (Eurordis, 2002).

La esperanza de muchas familias se sustenta en el desarrollo científico-técnico que permitirá un diagnóstico más preciso y temprano. En la actualidad los organismos públicos y privados de la Unión Europea, Estados Unidos,

entre otros destinan un importante presupuesto para investigar la base genética y molecular con el fin de descubrir los mecanismos subyacentes a las enfermedades raras. Una de las causas más extendida en algunas de ellas es la borradura genética (o delección). Se trata de una pérdida de material cromosómico, que suele comprender entre 1 y 3 millones de pares que pueden ser detectados por análisis cromosómico convencional. La pérdida de estas secuencias genómicas puede ser detectada usando técnicas de base genética. Las borraduras, al igual que cualquier otra alteración cromosómica, pueden ocurrir de modo espontáneo o pueden ser inducidas por algún agente externo o mutante. Las microborraduras generalmente suponen la pérdida de un bloque de genes contiguos (Morris & Mervis, 1999).

El SW es una de esas enfermedades infrecuentes cuya incidencia se estima en 1/20.000. No obstante, gracias a la labor de difusión de las asociaciones y el progreso en la investigación sobre el genoma humano parecen indicar que su incidencia podría ser muy superior aproximándose al ratio 1/7.500 (Garayzábal & Capó, 2009). El SW consiste en una microborradura en el cromosoma 7 descubierta por primera vez por Williams, Barrett-Boyes y Lowe (1961) y un año después fue descrita de una manera bastante precisa por Beuren, Aritz y Harmjantz (1962); de ahí que la denominación del síndrome sea Williams-Beuren, o simplemente síndrome Williams. El descubrimiento de la enfermedad no significó que se obtuviese una descripción precisa y una caracterización de la enfermedad. Esto ocurrió 30 años después gracias a los trabajos de Ewart et al. (1993). El análisis neuropsicológico fue realizado por Ursula Bellugi que estableció el patrón cognitivo clásico de destrezas (picos) y deficiencias (valles) dentro de un cuadro de discapacidad intelectual que ha dominado la caracterización del SW, mostrando un perfil que poco a poco ha ido modificándose, desterrando algunos mitos (Garayzábal, Prieto, Sampaio & Gonçalves, 2007).

El SW es de gran interés para los neurocientíficos, psicólogos clínicos y los psicopedagogos dedicados a la educación especial y las enfermedades raras. Este síndrome se ha constituido en una enfermedad paradigmática y hasta cierto punto paradójica que permite poner a prueba algunas de las teorías sobre la mente y cómo funcionan los sistemas modulares del cerebro. A partir de su análisis es posible entender los mecanismos genéticos y neuronales

que subyacen al aparato mental y los sistemas cognitivos (Rubia, 2007). A pesar de que los afectados por este síndrome tienen niveles moderados de retardo mental, sin embargo, algunos enfermos se caracterizan por contar con ciertas ventajas en lenguaje, memoria auditiva, reconocimiento de caras, enorme empatía con los demás y habilidades sobresalientes para la música (Reis, Schader, Milne & Stephens, 2003).

Fisionomía y alteraciones médicas

En la literatura especializada existe un síndrome no específico denominado Síndrome de Dificultades de Aprendizaje No Verbales (SDANV), caracterizado por mantener intacta la mayor parte de la conducta verbal, mientras que la conducta no verbal puede estar seriamente afectada (Garayzábal, 2003). Uno de esos SDANV es el SW (Williams et al., 1961) cuya incidencia varía, según las fuentes de información, los métodos epidemiológicos utilizados, el momento del estudio y los países en los que se realizaron los estudios. Como ya se comentó anteriormente, aunque las primeras estimaciones hablaban de una prevalencia relativamente escasa, hoy se calcula que la frecuencia es mayor de la inicialmente sospechada. El trastorno representa una alteración de tipo autosómico estructural debido a una microdelección en la banda 7q11.23 del cromosoma 7.

Aunque el cromosoma responsable está identificado, el mecanismo etiológico responsable sigue siendo desconocido. Se sospecha de una anomalía genética relacionada con una excesiva producción de calcio en la sangre y un péptido asociado que afectarían el desarrollo y funcionamiento del sistema nervioso central (Pérez Jurado, 1997; Sotillo & Navarro, 1999). En la anomalía del cromosoma 7, participan entre 20 y 40 genes alterados en alguna de sus estructuras. Normalmente se habla de un solo síndrome; sin embargo, Anderson y Rourke (1995) proponen dos tipos, uno con afectación más ligera y otro de naturaleza más severa. El SW aparece reseñado en prácticamente todas las etnias y lenguas, aunque el patrón físico ofrece algunas variantes dependiendo de la raza. En niños de raza negra el iris en forma de estrella (Nikerson, Greenberg, Keating, McCaskill & Shaffer, 1995) y otras manifestaciones faciales no suelen aparecer o lo hacen de modo diferente. El SW no es fácilmente detectable en el nacimiento (Sotillo & Navarro, 1999), aunque observando cuidadosamente a niños entre 4 y 5 meses se pueden detectar algunas de las características faciales del síndrome.

Para realizar un diagnóstico correcto y temprano resulta clave una definición del fenotipo físico, cognitivo y conductual; sin embargo, los fenotipos aunque necesarios no son suficientes: se requieren pruebas moleculares. Durante la primera infancia la apariencia de los niños con SW es la de niños que tuvieran una menor edad, lo cual puede contribuir al retraso en el diagnóstico concreto, apareciendo camuflado como un retraso simple del desarrollo. Típicamente los bebés nacen con bajo peso y tienen dificultades de desarrollo tanto en el plano físico como en el cognoscitivo. En la infancia intermedia suelen desarrollar hipercalcemia (elevados índices de calcio en sangre Tarjan, Balaton, Balaton, Varbiro & Vajo, 2003). El aparato digestivo es delicado con manifestaciones como vómitos, estreñimiento y con dificultades al succionar y alimentarse. Además, no muestran un patrón de sueño regular debido a la hipersensibilidad a los ruidos, agitación o angustia ante sonidos altos, como los ruidos de un motor, etcétera.

El síndrome presenta un fenotipo característico en el que se observa una determinada fisionomía (denominada “cara de duende”) cuyos rasgos principales son: una cara fina y alargada, un dibujo en estrella del iris en algunos individuos con ojos verdes o azules, hinchazón alrededor de los ojos, frente ancha, nariz chata, escaso mentón, labios abultados, insuficiencia cardíaca grave en el 80% (Eronen, Peippo, Hippala & Raatikka, 2002), insuficiencia pulmonar en el 80% de casos, hiperacusia selectiva en el 95% de los casos (Blomberg, Rosander & Anderson, 2006; Johnson, Comeau & Clarke, 2001; Sacks, 1995), malformaciones dentarias (disglosias) con repercusión en la fonación (Oncag, Gunbay & Parlar, 1995). En el periodo neonatal suelen llorar mucho y tener dificultades para dormir. Un 10% pueden tener prolapso rectal y una tercera parte presentan hernias inguinales. También suelen mostrar pobre tono muscular y problemas en las articulaciones esqueléticas, observables sobre todo cuando los niños pasan de la infancia a la adolescencia. A medida que los niños crecen también se hacen evidentes los problemas de hipertensión.

Diagnóstico genético

El perfil físico es insuficiente para el diagnóstico de las personas con SW necesitándose de pruebas de naturaleza molecular para un diagnóstico inequívoco. El SW está presente desde el momento del nacimiento; sin embargo,

algunos no reciben el diagnóstico hasta mucho más tarde, cuando han perdido algunos de los hitos fundamentales de desarrollo (Schiber, 2000). Hasta el año 2000, el diagnóstico se realizaba a partir del análisis de los rasgos físicos, síntomas y enfermedades. En el 2004, fue posible examinar los genes que presentan alguna clase de delección y de este modo conocer la causa del SW. Existe una técnica conocida como *Fluorescent in situ hybridization* (FISH) que permite conocer el gen donde se produce la alteración y el mecanismo que subyace a la enfermedad. Esta prueba debe aplicarse sólo cuando existen indicios sintomáticos (físicos, patológicos y psicológicos) de la enfermedad.

La precocidad en el diagnóstico es muy conveniente para una intervención lo más temprana posible. La necesidad de un diagnóstico temprano se debe a que determinadas habilidades motoras y visoespaciales se deterioran de forma severa con el paso del tiempo. En las personas con SW, los retrasos en el desarrollo son frecuentes cuando examinamos las conductas de gateo, sedestación, bipedestación y caminado. Los pediatras también pueden darse cuenta de otros retrasos que tienen que ver con la coordinación motora y algunas episodios llamativos durante la adquisición del habla (Schiber, 2000).

Debate sin consenso

En las décadas de los 80 y 90 se iniciaron una serie de investigaciones en relación con el perfil psicológico de las personas con SW y Síndrome de Down (SD), que han constituido referencias obligadas para comprender la evolución de la investigación. Bellugi y George (2001), Bellugi, Marks, Bihrlé y Sabo (1988), Bellugi, Sabo y Vaid (1988), Kamiloff, Grant, Swing y Carette, (2003) sugieren que los individuos con SW presentan un perfil psicológico y neuropsicológico peculiar. A grandes rasgos, se observa con frecuencia (1) una disociación notable entre el lenguaje y las aptitudes cognitivas generales, (2) la existencia de un déficit severo en el ámbito de la cognición espacial y, (3) importantes problemas relacionados con la motricidad gruesa y fina.

Cuando se compara el nivel lingüístico y cognitivo de las personas con SW y SD (Bellugi, Bihrlé, Jernigan, Trauner & Doherty, 1990), los individuos con SW muestran importantes déficits cognitivos; sin embargo, el lenguaje articulado, léxico y sintáctico es mejor que el de los individuos con SD. El lenguaje espontáneo de las personas con SW es

rico y diversificado en vocabulario; mientras que en los individuos con SD es pobre y concreto. Los niños con SW también difieren de los SD en “fluidez semántica” cuando asignan ítems a categorías. Los estudios aportaron igualmente otros datos interesantes, los individuos con SW produjeron un mayor número de palabras pertenecientes a una categoría dada que la personas con SD, lo que pone de manifiesto una mayor accesibilidad a la memoria a largo plazo para una categoría determinada. Cuando se evaluó la longitud de los enunciados en frases, los sujetos con SW produjeron una media de 10 palabras/frase, mientras que la media para los sujetos con SD fue de tres palabras/frase. En cuanto a la prosodia y la dimensión discursiva también se encontraron diferencias a favor de las personas con SW (Reilly, Klima & Bellugi, 1991; Wang & Bellugi, 1993).

Los estudios de Bellugi y colaboradores constituyen un importante marco de referencia aunque no están libres de críticas. Uno de los aspectos más criticados de sus estudios es que no examinaron las capacidades pragmáticas de la lengua en los sujetos con SW. No obstante, en la literatura especializada existen estudios (Arnold, Yule & Martín, 1985; Crisco, Dobbs & Mulhern, 1988; Kelley, 1990) que destacan las deficiencias comunicativas en los aspectos pragmáticos. Estas dificultades se relacionaban con la participación en los intercambios conversacionales y el mantenimiento del contacto ocular en la interacción diádica con el interlocutor.

El patrón lingüístico de los niños con SW ha sido descrito desde diferentes niveles de análisis, sin haberse encontrado un consenso común. De hecho, es notable destacar la existencia de dos posturas enfrentadas (Garayzábal, 2002). Por un lado nos encontramos con los análisis realizados en lengua anglosajona representados por el equipo de Bellugi (i.e. Bellugi, Mark, Bihrlé & Sabo, 1988), y por el otro, las evaluaciones procedentes de otras lenguas como el alemán (Krause & Penke, 2001), francés (Kamiloff-Smith & Grant, 1992), italiano (Volterra, Capirci, Pezzini, Sabbadini & Vicari, 1996), húngaro (Lukacs, 2001) y español (Garayzábal & Sotillo, 2001). Estas diferencias no son fácilmente explicables. No parece lógico pensar que el perfil de las personas con SW venga determinado por las características específicas de cada lengua, cuando es un síndrome presente en todas las etnias y lenguas. Es necesario proponer otras explicaciones vinculadas a la genética, la psicología y la neurología que pudieran ofrecer bases constituyentes más consistentes, sin dejar de lado

los elementos estrictamente lingüísticos que ayudarían a comprender el problema. El debate, aunque interesante para los lingüistas, sobrepasa el objetivo de nuestro trabajo.

La mayor especificidad de este síndrome se encuentra en su perfil neuropsicológico, caracterizado por una asimetría cerebral (Bellugi et al., 1988; Van Strien et al., 2005; Vicari, Carlesimo, Brizzolara & Pezzini, 1996) en la que los aspectos visoespaciales están severamente dañados. Las lesiones en el hemisferio derecho repercuten en la interacción comunicativa y en el reconocimiento de las intenciones del habla. Una dificultad notable de las personas con SW es la incompreensión de bromas e ironías, destacando sobre todo la literalidad de su lenguaje, tanto desde el punto de vista productivo como comprensivo (Garayzábal, 2002). Aunque el interés por el estudio de la evolución psicológica del síndrome es relativamente reciente ha ofrecido resultados interesantes como veremos a continuación.

En un estudio longitudinal de las habilidades cognitivas y de los logros educativos de las personas con SW, Udwin, Davies y Howlin (1996) informan de la existencia de importantes avances en habilidades de lectura y deletreo, así como en destrezas matemáticas. También observan un incremento en sus puntuaciones de CI (verbal y manipulativo) por lo que no parece que se trate de un síndrome con degeneración cognitiva con el paso del tiempo, sino que el ritmo de progreso se incrementa más allá de los logros obtenidos en edades tempranas (Crisco et al., 1988; Jarrold, Baddeley & Hewes, 1998). Para conocer la evolución en la edad adulta Plissart, Borghgraef, Volcke, Van den Berghe y Fryns (1994) evaluaron un conjunto de aspectos médicos y psicológicos en adultos con SW (entre 17 y 66 años). Todos mostraron un retraso mental entre moderado y severo que reflejaba el mismo perfil característico de la infancia: relativamente buenas habilidades verbales junto a peores habilidades motoras. En relación con el funcionamiento de su vida cotidiana encontraron menores alteraciones conductuales que en otras personas con retraso mental y también mostraron un satisfactorio nivel de autonomía. Contrariamente a estos resultados, el trabajo longitudinal de Morris, Demsey, Leonard, Dilts y Blackburn (1988) arroja resultados menos optimistas. Igualmente, Udwin (1990) en una evaluación social, comportamental y ocupacional encuentra que los sujetos con SW tienen dificultades sociales y requieren un supervisión de las actividades cotidianas, y no era frecuente que fueran independientes en la vida adulta.

Perfil cognitivo

Retraso mental

Desde el punto de vista psicológico, el SW se caracteriza por presentar retraso mental, con un CI entre 40 y 70 (Arnold, Yule & Martín, 1985), siendo este criterio inexcusable y genérico para el diagnóstico. También aparecen dificultades en la motricidad gruesa y fina y aspectos emocionales (Pagon, Bennett, LaVeck, Steward & Johnson, 1987). Estos resultados están en la línea de los obtenidos por Bennett, LaVeck y Selles (1987), quienes aplicando las escalas de McCarthy, observaron que los chicos y chicas con SW obtenían peores resultados que los de un grupo control en la subescala de aspectos motores. En cuanto al perfil conductual exhiben entre otros los siguientes rasgos: hiperactividad, impulsividad, escasa concentración, dificultades de aprendizaje, locuacidad, sociabilidad y comportamiento perseverante, semejante al de los autistas (Dilts, Morris & Leonard, 1990; Schiber, 2000).

Cognición espacial

Entre los síntomas más destacables se observa de forma sistemática un déficit en la cognición espacial (Bellugi, Bihrl, Neville, Jernigan & Doherty, 1992; Wang & Bellugi, 1993) y un patrón contrapuesto entre sus aptitudes cognitivas generales y sus habilidades lingüísticas específicas, que no quedan bien reflejadas por las evaluaciones globales como el CI verbal (Bellugi et al., 1988; Bellugi, Sabo & Vaid, 1988). La mayoría de los trabajos muestran una importante disociación entre las capacidades lingüísticas (aparentemente bien conservadas) y las habilidades visoespaciales, numéricas y de solución de problemas, lo que parece constituir un patrón específico de este síndrome. Estos resultados se observan en pruebas como la escala Wechsler y la escala McCarthy. En alteraciones cognitivas no lingüísticas, así como en tareas de conservación y formación de conceptos se observa que los sujetos con SW no difieren cuantitativamente de los sujetos con SD. Las no diferencias entre ellos puede significar que estas pruebas estandarizadas no ofrecen un perfil adecuado porque en los resultados de las distintas subescalas pueden estar filtrando habilidades relacionadas que están afectadas o preservadas.

Memoria

Una de las primeras formas de evaluar la memoria fue a partir de las subescalas de dígitos (directa e inversa) del test

Wechsler. Los resultados muestran una más alta memoria a corto plazo en todos los casos con SW frente a los SD. Vicari et al. (1996) analizan la memoria a corto plazo de niños con SW. Utilizaron una tarea de amplitud de memoria y compararon los resultados entre dos grupos (SW con una EC de 10 y Control con una EC de 5 años y dos meses). A partir de los resultados de ambos grupos puede interpretarse que los niños con SW poseen mecanismos de codificación fonológica comparables a los de los otros niños (buena memoria fonológica); sin embargo, los niños con SW tienen dificultad para acceder al conocimiento semántico. Este último resultado no es convergente con el resultado de Bellugi, Bihle, Jeringan, Trauner y Doherty (1990), quienes usando una prueba de fluidez semántica, señalan que las capacidades léxica y semántica estarían preservadas en las personas con SW. Vicari, Brizzolara, Carlesimo, Pezzini y Volterra (1996) encuentran problemas de memoria visoespacial en los sujetos con SW tanto a corto como a largo plazo y una disociación en la memoria verbal normal a corto plazo, y deficiente a largo plazo. Wang y Bellugi (1994) también estudiaron una disociación entre dos tipos de memoria (verbal y espacial). Los resultados muestran que las mejores habilidades lingüísticas de los sujetos con SW estaban acompañadas de una mejor ejecución en las tareas de memoria a corto plazo cuando eran de contenido verbal. Por el contrario, los individuos con SD realizaban mejor las tareas de memoria a corto plazo cuando el contenido era visoespacial.

Lectura y Escritura

Cuando los niños SW están listos para entrar en la escuela comienzan los problemas de aprendizaje, que pueden pasar de moderados a severos. A estas dificultades de aprendizaje contribuyen de un modo especial los problemas de impulsividad e hiperactividad y otros colaterales como la dificultad de concentración en las tareas escolares. Cuando la actividad es con números y especialmente cuando se trata de contenidos matemáticos y conceptos de tiempo, las dificultades se acumulan (Jason, 2003). El comportamiento lector y escritor de los niños con SW apenas ha sido investigado aunque sabemos que el lenguaje productivo de las personas con SW es más o menos aceptable y supera al nivel de comprensión. En cuanto a la escritura los problemas con la musculatura gruesa y fina es un problema muy serio para que alcancen niveles adecuados de producción escrita (Semel & Rosner, 2003).

Los padres de pacientes con SW partiendo de sus observaciones diarias señalan que en general sus destrezas lectoras son adecuadas y algunos informes científicos lo confirman (Morris, Lenhoff & Wang, 2006). Estos informes apuntan a que los pacientes con SW realizan adecuadamente la lectura de palabras simples basándose en el uso automático de los mecanismos de conversión grafema-fonema. Sin embargo, algunos estudios apuntan a que las dificultades pueden ser notables, dado que han automatizado las reglas de traducción grafema-fonema. Se sabe que los sujetos con SW tienen deficiencias en las tareas de segmentación fonológica (Menghini, Verucci & Vicari, 2004), lo que dificultaría el desarrollo de la vía subléxica. Por otra parte, también manifiestan dificultades de tipo semántico (Temple, Almazan & Sherwood, 2002), lo que impediría la formación de la vía léxico-semántica. Temple (2003) describió una niña de 13 años con SW que mostraba un perfil típico de dislexia profunda ya que era incapaz de leer pseudopalabras y cometía errores semánticos en la lectura en voz alta (por ejemplo, leía *doctor* por *enfermera* y *mesa* por *armario*). Las dificultades semánticas eran esperables ya que la niña mostraba también alteraciones en el lenguaje oral, en concreto una anomia semántica, pero las dificultades para desarrollar el mecanismo de conversión grafema-fonema no eran tan esperables pues sus habilidades fonológicas eran relativamente buenas, puesto que hacía la repetición tanto de palabras como pseudopalabras y la detección de rimas al nivel de niños de siete años.

Garayzábal y Cuetos (2008) examinaron el comportamiento lector de 12 niños y adolescentes con SW y compararon el rendimiento con un grupo control de la misma edad mental. Las tareas utilizadas fueron las siguientes: lectura de palabras y pseudopalabras, tareas metafonológicas y de denominación rápida. Los resultados muestran que el grupo SW tiene una ejecución similar al grupo control en la precisión lectora de pseudopalabras, aunque son más lentos en la lectura de palabras y pseudopalabras. También son más lentos en las tareas de denominación. Estos resultados sugieren que los sujetos con SW no tienen dificultades para desarrollar los mecanismos de conversión grafema-fonema, pero muestran ciertas dificultades en el desarrollo de la lectura léxica.

Emociones y relaciones personales

La personalidad típica de los individuos con SW es sociable, de buena relación con las personas desconocidas, de tipo

desinhibido, sintiéndose atraídos por los demás (Plissart, Borghgraef & Fryns, 1996). Las comparaciones en diversas habilidades entre sujetos con SW y SD son bastante frecuentes en la literatura. Reilly et al. (1991) al realizar la comparación en el área emocional encontraron que los adolescentes con SW contaban historias complejas y temáticamente coherentes con una adecuada utilización de elementos afectivos. Sus historias estaban enriquecidas con elementos referenciales, lo que no ocurría en las narraciones de las personas con SD, aunque ambos grupos eran equivalentes cognitivamente. Parece que estas diferencias pondrían de manifiesto características sociales muy diferentes entre ambos grupos de personas. En el mismo sentido, Gosh y Pankau (1996) al analizar las características socioemocionales en niños con SW, encontraron que estos niños mostraban una pronunciada hipersensibilidad, significativamente distinta a la del grupo control equiparados en edad, sexo y CI no verbal.

El perfil socioafectivo de las personas con SW también se conoce a partir de los testimonios de padres y maestros. Tosi, Maestro y Marcheschi (1995) estudiaron la estructura afectiva en cuatro grupos de niños con los síndromes SD, Sotos, X-Frágil y SW en relación con la estructura familiar y las autopercepciones. Los autores utilizaron un protocolo de evaluación y observaciones en la dinámica familiar y el contexto. Los resultados encontrados ponen de manifiesto que entre los grupos de niños existen marcadas diferencias determinadas por el nivel cognitivo (siendo más marcada una imagen menos positiva del yo cuanto más desarrolladas están las capacidades simbólicas). No se observa una buena comunicación verbal y no verbal en los grupos. Algunos de los intercambios parecen no considerar las intenciones comunicativas de los niños, por ejemplo, cuando hacen intercambios verbales y gestuales en los procesos comunicativos, muchos emiten respuestas que no responden a las intenciones del interlocutor. Gosch y Pankau (1996) pidieron a los padres que respondieran a los ítems de la escala de madurez social de Vineland y los resultados muestran que los individuos con SW diferían significativamente del grupo control, por ejemplo, no manifiestan reserva o distanciamiento y pueden seguir a una persona desconocida. Las personas con SW parecen tener un peor ajuste social que los niños del grupo control.

Intervención

En la intervención de los niños con SW debemos considerar dos aspectos. Uno referido a los aspectos médicos, cuya actividad se ciñe a la supervisión y control del funcionamiento biológico, y otro referido a los aspectos psicológicos, donde se toma en consideración el funcionamiento conductual y cognitivo y las estrategias de intervención para mejorar su rendimiento en tareas escolares y actividades vitales. Desde el punto de vista médico, la intervención es muy limitada ya que las anomalías de tipo genético no son reversibles todavía, a pesar de los esfuerzos que la ciencia médica viene desarrollando en las últimas décadas. Ahora bien, los persistentes síntomas como retrasos en el desarrollo, problemas de aprendizaje y comportamientos inadecuados deben ser tratados.

La intervención la debe llevar a cabo un equipo multiprofesional, todos ellos con conocimiento y experiencia del trastorno. El equipo de profesionales debe confeccionar un plan de acción y desarrollo comprensivo y guiado por las necesidades específicas de cada niño (American Academy of Pediatrics, 2001). A nivel médico, estos niños deben estar supervisados regularmente por un médico especialista en cardiología que controle sus niveles de hipertensión. Igualmente, la presencia de un endocrino es imprescindible para la prescripción del tratamiento adecuado cuando los niveles de calcio sean elevados, particularmente durante la infancia (Vicari, Bates, Caselli, Pasquatelli, Gagliardi, Tunucci, Volterra, 2004; Percy, 2008).

La intervención a nivel psicológico y psicopedagógico es ineludible. En relación con el desarrollo psicomotor, la presencia del terapeuta ocupacional como parte del equipo, es muy conveniente para regular los desfases en el desarrollo. Ejemplos de esta clase de entrenamiento son la motricidad fina y la integración visual (ejercicios de escritura y dibujo, contar objetos dibujados en papel, atarse los cordones de los zapatos, usar el ordenador como herramienta, minimizar las actividades de lápiz y papel, adaptar la vestimenta para fomentar la independencia, discriminar letras difíciles y ejercitar la lateralidad).

Aunque las habilidades de lenguaje sean una de las fortalezas de la persona con SW, no todo el espectro

lingüístico es satisfactorio. Actualmente, se sabe que estos niños tienen dificultades notables en términos de comunicación, particularmente en aquellas habilidades que tienen que ver con los aspectos pragmáticos de la comunicación y las intenciones del habla. Uno de los problemas de la pragmática comunicativa de las personas con SW es la perseverancia en ciertos temas de conversación. Algunas veces, estos temas están relacionados con la ansiedad que les producen los ruidos repentinos (por ejemplo, ambulancias y trenes). Cuando el tema suscita una misma pregunta repetidas veces, lo recomendable es asegurarse que ha sido aclarada la pregunta; si insiste en la misma, debe ignorarse y pasar a otros temas o actividades. En este sentido, también se recomienda el trabajo logopédico desarrollado por especialistas en lenguaje.

Las personas con SW tienden a mostrar un patrón característico de habilidades y deficiencias cognitivas, con la relativa ventaja de un mayor desarrollo del lenguaje frente a importantes deficiencias viso-espaciales y psicomotrices (Bellugi & George, 2001). El patrón cognitivo debe ser la guía para cualquier intervención psicológica y educativa. Aunque el patrón de fortalezas y debilidades es importante conocerlo, no es menos importante destacar un rasgo mencionado a lo largo del trabajo: la variabilidad de síntomas (Semel & Rosner, 2003).

Podemos encontrar desde una deficiencia severa hasta una deficiencia mental ligera, incluso algunos pocos sólo muestran déficits cognitivos específicos, sin deficiencia mental. Este reconocimiento implica que cualquier proceso de intervención tiene que programarse de forma específica para cada una de las personas. Por ejemplo, es frecuente encontrarnos con un niño que rinde muy mal en lectura, escritura y cálculo, mientras que otro puede rendir de manera satisfactoria en estas tareas escolares.

Existen además otros factores no determinados, que pueden hacer que algunos niños presenten un déficit no necesariamente “característico” del síndrome, y que no obstante, han de ser tenidos en cuenta a la hora de entrenarles en tareas académicas y laborales. Incluso, puede darse el caso de que una persona con SW, que presenta un déficit mental medio, alcance mayor desarrollo o maduración en algunas áreas cognitivas que otra persona con el mismo síndrome y con mayor grado de inteligencia general, pero con serios problemas grafo-motores, y por lo tanto con

mayores deficiencias que el anterior en el aprendizaje de la escritura (Jason, 2003).

Otro aspecto cognitivo que conviene tomar en cuenta a la hora de intervenir es el déficit de atención que estos niños presentan, de un modo predominante durante su infancia. La dificultad de atender repercute negativamente en muchas tareas escolares y lúdicas; de modo especial se asocia con la impulsividad, la escasa motivación para aprender, y con ciertos trastornos de conducta y/o adaptación debido a sus problemas adaptativos con el ambiente. Como ya se ha señalado, muchos de estos niños son muy sensibles a los sonidos que los distraen y alteran, por lo que es importante evitar la presencia de ruidos perturbadores y, en caso de que no puedan evitarse, advertirles con tiempo de su presencia. No conviene, tampoco, someterlos a cambios bruscos y frecuente de actividades que puedan producir en ellos incremento de la ansiedad y problemas de atención. Algunos ejercicios que han mostrado eficacia para resolver los problemas de atención de estos niños se relacionan con la flexibilización de las demandas, la planificación de los recreos y descansos, la eliminación de factores de distracción del ambiente, la utilización de técnicas de refuerzo y la participación en la selección de las actividades.

Los niños con SW se benefician de tareas rutinarias, repetitivas y con un horario altamente estructurado. Un rasgo que diferencia a los SW de otros trastornos, como el autismo y el síndrome de Rett, es que las personas con SW atienden bastante mejor cuando la tarea tiene un componente social y cuando la tarea incluye habilidades verbales expresivas. Sin embargo, los problemas de atención pueden incrementarse cuando la tarea es manipulativa y cuando exige un grado de complejidad organizativa. Las personas con SW, con el tiempo, desarrollan una buena percepción visual o comprensión de imágenes. Los problemas surgen cuando se presentan con mucha información o cuando las imágenes se muestran de forma incompleta y, por ende, es necesario realizar una labor de síntesis. Igualmente, cuanto más abstractas sean las imágenes, mayores problemas presentarán a la hora de establecer relaciones adecuadas.

Conclusiones

Los primeros estudios parecen mostrar que el perfil psicológico de los SW es particularmente inusual, lo

que ha generado un enorme interés y gran cantidad de investigaciones. Una conclusión general es que las niñas con SW muestran marcadas deficiencias en la mayoría de las funciones cognitivas, particularmente en las áreas relacionadas con la percepción visual y espacial; mientras que las áreas de lenguaje y reconocimiento de caras se mantienen intactas. La prueba a favor de esta conclusión reside en la posibilidad de que ciertas áreas de la cognición estuvieran encapsuladas en dominios funcionales dependientes de sustratos neurológicos diferentes que nada tienen que ver con la inteligencia general. La explicación ha permitido esclarecer por qué las personas con SW presentan una producción verbal fluida y son tan sociables en su comportamiento empático y muestran tendencia a seleccionar palabras poco frecuentes en su jerga. Por ejemplo, un niño a quien se le pidió que produjera el mayor número de nombres de animales en un minuto dijo, entre otros, íbice, chihuahua y cachalote.

Martens, Wilson y Reutens (2008) en una extensa revisión que incluye 178 estudios encuentran que la conclusión anterior es un poco simple y en algún sentido equivocada debido a que comparan grupos muy diferentes: SW y SD. Los sujetos con SD presentan un patrón desigual de fortalezas y debilidades que complica la interpretación de los resultados. La propuesta de investigadores recientes es utilizar grupos de comparación apropiados que permitan confirmar que las habilidades visoespaciales son extremadamente pobres y que el lenguaje es bastante inusual para su edad. La discrepancia entre robustas habilidades verbales y escasas capacidades visoespaciales no se observa de forma consistente en los estudios recientes, particularmente en niños SW pequeños y con menor CI. La hipótesis más novedosa plantea que las capacidades verbales no se manifiestan ni conservan de igual forma en todos los SW y una de las variables a considerar para explicar estas diferencias es la percepción social de las personas con SW (Riby & Hancock, 2008).

En resumen, muchas de las denominadas enfermedades raras, y en particular el SW, carecen todavía de un perfil biomédico bien definido y en cuanto a los aspectos psicosociales la situación tampoco mejora significativamente. Los programas de intervención son poco fiables y se concretan en líneas de actuación genérica y nada específica para cada uno de los síndromes. Se necesitan equipos especializados, programas y sobre todo inversión destinada a la investigación. Actualmente, existe un cierto consenso entre la comunidad científica de no hablar tanto de aquello

que las personas con discapacidad no pueden hacer, sino de lo que podrían conseguir con los apoyos oportunos. En este sentido, se está desarrollando en la Universidad de Salamanca en el Instituto Universitario de Integración en la Comunidad INICO, un programa bajo la dirección de Miguel Ángel Verdugo que es un modelo a seguir en lo que se refiere a discapacidad con la aplicación del “paradigma de calidad de vida a la intervención con personas con discapacidad desde una perspectiva integral”. La finalidad general del programa en su conjunto consiste en desarrollar instrumentos de evaluación de calidad de vida con rigor científico y generalizar la aplicación del modelo en diferentes ámbitos de la vida de las personas con discapacidad.

Referencias

- American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics (2001). Health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics*, 107(5), 1192-2004.
- Anderson, P. E. & Rourke, B. P. (1995). Williams syndrome. En B. P. Rourke (Ed.), *Syndrome of nonverbal learning disabilities. Neurodevelopmental manifestations* (pp. 138-170). Nueva York: The Guilford, Press.
- Arnold, R., Yule, W. & Martin, N. (1985). The psychological characteristics of infantile hypercalcaemia: A preliminary investigation. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 27, 49-59.
- Bellugi, U., Bihrlé, A., Jernigan, T., Trauner, D. & Doherty, S. (1990). Neuropsychological, neurological and neuroanatomical profile of Williams syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, 6 suppl, 115-125.
- Bellugi, U., Bihrlé, A., Neville, H., Jernigan, T. & Doherty, S. (1992). Language, cognition, and brain organization in a neurodevelopmental disorder. En M. Gunnar & C. Nelson (Eds), *Developmental behavioural neuroscience* (pp. 201-232). Hillsdale, NJ: LEA.
- Bellugi, U. & George, M. (2001). *Journey from cognition to brain to gene: Perspectives from Williams syndrome*. Cambridge, MA: MIT Press.
- Bellugi, U., Marks, S., Bihrlé, A. & Sabo H. (1988). Dissociation between language and cognitive functions in Williams syndrome. En D. Bishop & K. (Eds), *Language development in exceptional circumstances* (pp. 177-189). London: Churchill Livingstone.
- Bellugi, U., Sabo, H. & Vaid, J. (1988). Spatial deficits in children with Williams syndrome. En J. Stiles-Davis,

- M. Kritchevsky & Bellugi, U. (Eds), *Spatial cognition: Brain bases and development* (pp. 273-298). Hillsdale, NJ: Erlbaum.
- Bennett, F. C., LaVeck, B. & Sells (1987). The Williams elfin facies syndrome: The psychological profile as an aid in syndrome identification. *Pediatrics*, *61*, 303-306.
- Beuren, A., Apitz, J. & Harmjantz, D. (1962). Supravalvular aortic stenosis, in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation*, *26*, 1235-1240.
- Blomberg, S., Rosander, M. & Anderson, G. (2006). Fears, hyperacusis and musicality in Williams syndrome. *Research in Development Disabilities*, *27*(6), 668-680.
- Crisco, J. J., Dobbs, J. M. & Mulhern, R. K. (1988). Cognitive processing of children with Williams syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *30*, 650-656.
- Dilts, C. V., Morris, C. A. & Leonard, C. O. (1990). Hypothesis for development of behavioral phenotype in Williams syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, *6*, 126-131.
- Dirección General de Salud Pública, Junta de Extremadura (2009). *Calidad de vida en pacientes con enfermedades raras de Extremadura*. Badajoz: Consejería de Sanidad y Dependencia.
- Eronen, M., Peippo, M., Hippala, A. & Raatik, M. (2002). Cardiovascular manifestations in 75 patients with Williams syndrome. *Journal of Medical Genetics*, *39*(8), 554-558.
- Eurordis (2002). *Los medicamentos huérfanos al servicio de pacientes afectados de enfermedades raras*. Madrid: FEDER.
- Ewart, A. K., Morris, C. A., Atkinson, D., Jin, W., Sternes, K. & Spallone, P. (1993). Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nature of Genetics*, *5*, 11 - 16.
- Garayzábal, E. (2002). Tipología de lenguas y lingüística clínica: La importancia de los estudios interlingüísticos en la descripción del lenguaje patológico. ¿Son válidos los planteamientos? *Revista de Investigación Lingüística*, *1*(5), 121-133.
- Garayzábal E. (2003). Comunicación no verbal en un síndrome de dificultades de aprendizaje no verbal con disfasia. *Interlingüística*, *14*, 413-424.
- Garayzábal, E. & Capó, M. (2009). *Aspectos comunicativos y lingüísticos en niños con síndrome de Williams con edades comprendidas entre 0 y 8 años*. Madrid: Asociación Síndrome Williams.
- Gazayzábal, E. & Cuetos, F. (2008). Aprendizaje de la lectura en los niños con síndrome de Williams. *Psicothema*, *29*(4), 672-677.
- Garayzábal, E., Prieto, M., Sampaio, A. & Gonçalves, O. (2007). Valoración interlingüística de la producción verbal a partir de una tarea narrativa en el síndrome de Williams. *Psicothema*, *19*(3), 428-434.
- Garayzábal, E. & Sotillo, M. (2001). *Analysis of pragmatic disorders in Williams syndrome*. Actas del 22nd Annual Symposium on Research in Child Language Disorders-SRCLD (Wisconsin-USA, 7-9 de junio).
- Gosh, A. & Pankau, R. (1996). Longitudinal study of the cognitive development of children with Williams-Beuren syndrome. *American Journal of Medical Genetics*, *61*, 26-29.
- Jarrold, C., Baddeley, A. D. & Hewes, A. K. (1998). Verbal and nonverbal abilities in the Williams syndrome phenotype: Evidences for diverging developmental trajectories. *Journal of Child Psychiatry*, *39*, 511-523.
- Jason, H. (2003). Word reading and reading related skills in adolescents with Williams syndrome. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, *44*, 576-587.
- Johnson, L. B., Comeau, M. & Clarke, K. D. (2001). Hyperacusis in Williams syndrome. *Journal of Otolaryngology*, *30* (2), 90-92.
- Karmiloff-Smith, A. & Grant, G. (1992, diciembre). Linguistic and cognitive development in Williams Syndrome: A window on the normal mind? *British Psychological Society*, London Conference.
- Karmiloff-Smith, A., Grant J., Swing S. & Carette, M. (2003). Using case study comparisons to explore genotype-phenotype correlation in Williams-Beuren syndrome. *Journal of Medical Genetics*, *40*(2):136-140.
- Kelley, K. (1990). *Language intervention for children with Williams syndrome*. Meeting of the national Williams syndrome Conference. Boston, MA.
- Krause, M. & Penke, M. (2001). Inflectional morphology in German Williams syndrome. *Brain and Language*, *46*, 1-2.
- Lukacs, A. (2001). *Linguistic abilities in Williams syndrome*. Philosophical dissertation thesis. (Manuscrito no publicado).

- 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.
- Menghini, D., Verucci, L. & Vicari, S. (2004). Reading and phonological awareness in Williams syndrome. *Neuropsychology*, 18, 29-37.
- Morris, C. A., Demsey, S. A., Leonard, C. O., Dilts, C. & Blackburn, B. L. (1988). Natural history of Williams syndrome: Physical characteristics. *Journal of Pediatrics*, 113, 318-326.
- Morris, C. A., Lenhoff, H. & Wang, P. (2006). *Williams-Beuren syndrome: Research, evaluation and treatment*, Baltimore: John Hopkins.
- Morris, C. A. & Mervis, C. B. (1999). Williams syndrome. En S. Golstein & C. R. Reynolds (Eds), *Handbook of neurodevelopmental and genetic disorders in children* (pp. 461-484). Boston: MIT Press.
- Muñoz-Ruata, J. (2004). Enfermedades raras y discapacidad: aspectos psicopatológicos. *Anales de Discapacidad y Salud Mental*, 3 (1), 45-57.
- Nikerson, E., Greenberg, F., Keating, M. T., McCaskill, C. & Shaffer, L. G. (1995). Deletions of the elastin gene at 7q11.23 occur in approximately 90% of patients with Williams syndrome. *American Journal of Human Genetics* 56 (5), 1156-1161.
- Oncag, A., Gunbay, S. & Parlar, A. (1995). Williams syndrome. *Journal of Clinical Pediatric Dental*, 19, 301-304.
- Pagon, R. A., Bennett, F. C., LaVeck, B., Steward, K. B. & Johnson, J. (1987). Williams syndrome: Features in late childhood and adolescent. *Pediatrics*, 80, 85-91.
- Percy, A. K. (2008). Síndrome de Rett: Del reconocimiento al diagnóstico y la intervención terapéutica. *Expert Review of Endocrinology and Metabolism*, 3(3), 327-336. Recuperado el 1º de abril de 2010 de <http://www.expert-reviews.com/doi/abs/10.1586/17446651.3.3.327>
- Pérez Jurado, L. A. (1997). Síndrome de Williams, del fenotipo al genotipo. *Anales Españoles de Pediatría*, 47, 212-227.
- Plissart, L., Borghgraef, M. & Fryns, J. P. (1996). Temperament in Williams syndrome. *Genetic Counseling*, 7, 41-46.
- Plissart, L., Borghgraef, M., Volcke, P., Van den Berghe, H. & Fryns, J. P. (1994). Adults with Williams syndrome: Evaluation of the medical, psychological and behavioral aspects. *Clinical Genetics*, 46, 161-167.
- Reis, S. M., Schader, R., Milne, H. & Stephens, R. (2003). Minds music: Using a talent development approach for young adults with Williams syndrome. *Exceptional Children*, 69(3), 293-314.
- Reilly, J., Klima, E. & Bellugi, U. (1991). Once more with feeling: Affect and language in atypical populations. *Developmental Psychopathology*, 2, 367-391.
- Riby, D. M. & Hancock, P. J. (2008). Viewing it differently social scene perception in Williams syndrome and autism. *Neuropsychology*, 46(11), 2855-2860.
- Rubia, F. J. (2007). El síndrome de Williams. *Anales de la Real Academia Nacional de Medicina*, 2, 349-360.
- Sacks, O. (May 1995). Musical ability. *Science*, 268 (5211), 621-622.
- Schiber, B. (2000). *Fulfilling dreams: A handbook for parents of children with Williams syndrome*. Clawson, MI: Williams Syndrome Association.
- Semel, E. & Rosner, S. R. (2003). *Understanding Williams syndrome: Behavioral patterns and intervention*. Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Association.
- Sotillo, M. & Navarro, J. F. (1999). Aspectos psicológicos y cognitivos del síndrome de Williams. *Escritos de Psicología*, 3, 38-52.
- Tarjan, I., Balaton, G., Balaton, P., Varbiro S. & Vajo, Z. (2003). Facial and dental appearance of Williams syndrome. *American Journal on Mental Retardation*, 39, 336-338.
- Temple, C. (2003). Deep dyslexia in Williams syndrome. *Journal of Neurolinguistics*, 16, 457-488.
- Temple, C., Almazan, M. & Sherwood, S. (2002). Lexical skills in Williams syndrome: A cognitive neuropsychological analysis. *Journal of Neurolinguistics*, 15, 463-495.
- Tosi, B., Maestro, S. & Marcheschi, M. (1995). Cognitive and affective characteristics of children with malformation syndrome. *Minerva Pediatrica*, 47, 385-392.
- Udwin, O. (1990). A survey of adults with Williams syndrome and idiopathic infantile hypercalcemia. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 32, 129-141.
- Udwin, O., Davies, M. & Howlin, P. (1996). A longitudinal study of cognitive abilities and educational attainment

- in Williams syndrome. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 38, 1020-1029.
- Van Strien, J. W., Lagers-Van Haselen, G. C., Van Hagen, J. M., De Coo, I. F., Frens, M. A. & Van Der Geest, J. N. (2005). Increased prevalence of left-handedness and left-eye sighting dominance in individuals with Williams-Beuren syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 27(8), 967-976.
- Vicari, S., Bates, E., Caselli, M. C., Pasquatelli, P., Gagliardi, C., Tunucci, F., Volterra, V. (2004). Neuropsychological profile of Italians with Williams syndrome: An example of dissociation between language and cognition. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 10(6), 852-876.
- Vicari, S., Brizzolara, D., Carlesimo, G. A., Pezzini, G. & Volterra, V. (1996). Memory abilities in children with Williams syndrome. *Cortex*, 32, 503-514.
- Vicari, S., Calesimo, G., Brizzolara, D. & Pezzini, G. (1996). Short-term memory in children with Williams syndrome: A reduced contribution of lexical-semantic knowledge to Word span. *Neuropsychologia*, 34, 919-925.
- Volterra, V., Capirci, O., Pezzini, G., Sabbadini, L. & Vicari, S. (1996). Linguistic abilities in Italian children with Williams syndrome. *Cortex*, 32, 663-677.
- Wang, P. & Bellugi, U. (1993). Williams syndrome, Down syndrome, and cognitive neuroscience. *American Journal of Diseases of Children*, 147, 1246-1251.
- Wang, P. P. & Bellugi, U. (1994). Evidence from two syndromes for dissociation between verbal and visuospatial short-term memory. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 16(2), 317-322.
- Williams, J. C. P., Barrat-Boyes, B. G. & Lowe, J. B. (1961). Supravalvular aortic stenosis. *Circulation*, 24, 1311-1318.