



## COMUNICAZIONE TECNICO-SCIENTIFICA

### LA SINDROME DI WILLIAMS

#### *Aspetti clinici e valutazione medico legale in ambito assistenziale*

La Sindrome di Williams è una malattia genetica rara, con incidenza stimata di 1/10000 nati, causata da una microdelezione a livello del braccio lungo del Cromosoma 7, regione 7q11.23, che coinvolge 28-30 geni. Il meccanismo patogenetico del fenotipo della SW è il deficit di "dose genica" cioè l'aploinsufficienza dei geni compresi nell'intervallo deleto. Centrale è la carenza di Elastina, proteina strutturale del connettivo prodotta dal gene ELN, che assicura ai tessuti il ripristino della forma originaria dopo contrazione o allungamento. L'ubiquitarità della Elastina rende ragione dell'interessamento fenotipo multisistemico della SW. La tabella sottostante riporta i segni riscontrati nella SW e la loro frequenza relativa:

Basso peso alla nascita	80%
Microcefalia	70%
<b>DISMORFISMI FACCIALI</b>	<b>100%</b>
<b>(facies tipica )</b>	
<b>Sopracciglia rade</b>	<b>80%</b>
<b>Radice naso infossata</b>	<b>70%</b>
<b>Epicanto/pienezza palpebrale</b>	<b>55%</b>
<b>Iride stellata</b>	<b>70%</b>
<b>Ipoplasia mascellare</b>	<b>55%</b>
<b>Narici anteverse</b>	<b>77%</b>
<b>Labbra carnose</b>	<b>90%</b>
<b>Microdontia/distanziamento</b>	<b>55%</b>
<b>RITARDO PSICO-MOTORIO -COMPORAMENTO CARATTERISTICO</b>	<b>100%</b>
<b>CARDIOPATIA CONGENITA</b>	<b>80%</b>
Malformazioni vie urinarie	20%
strabismo	45%

Voce roca	80%
Ernia inguinale	40%
Cifosi/scoliosi	30%

I sintomi/segni caratterizzanti sono:

**1) Facies caratteristica:**

naso infossato, epicanto, pienezza palpebrale, iride stellata particolarmente visibile in soggetti con occhi chiari, ipoplasia mascellare, narici anteroverse, filtro lungo (il segmento che va dal naso al labbro superiore), labbra carnose con labbro inferiore prominente, denti piccoli e spaziati;

**2) Deficit cognitivo e del comportamento:**

presente nel 100% dei casi, mostra "picchi e valli" caratteristici. E' presente, infatti, un ritardo mentale tra il lieve e il moderato con buone performances verbali e cadute nelle capacità esecutive come la pianificazione, l'attenzione e la memoria di lavoro e nelle capacità visuo-spaziali. E' presente, inoltre, iperloquacità, iperaffettività e notevole empatia con stile definito da "cocktail party".

Deficit cognitivo	QI medio: 58
Comportamento	Ecolalia, loquacità, atteggiamento da "cocktail party"
Deficit attenzione iperattività	
Capacità visuo-motoria	Deficit delle capacità visuo-spaziali
linguaggio	Vocabolario di solito ampio
Predisposizione alla musica	

Deve essere precisato che l'ipersocialità e l'empatia in realtà non corrispondono a elevate capacità adattive. Il fenotipo descritto, caratterizzato da un deficit intellettivo di grado lieve/medio associato a ipersocialità, non è infatti funzionale dal punto di vista adattivo, anche negli individui adulti.

Un recente studio sulla traiettoria longitudinale di persone adolescenti e adulte con SW depone per una stabilità del funzionamento intellettivo ma non delle capacità adattive; in altri termini, si osservano due traiettorie longitudinali divergenti: a fronte di una relativa stabilità del funzionamento intellettivo, decrescono le abilità adattive.

E' interessante notare come lo studio suggerisca che un più elevato livello cognitivo corrisponderebbe a un più elevato funzionamento adattivo solo in un



primo tempo mentre si accompagnerebbe, con il progredire dell'età, a un maggior declino delle capacità adattive.

La nozione di variabilità in senso peggiorativo del comportamento adattivo nel passaggio infanzia/adolescenza-età adulta, induce a ritenere che siano necessarie ampie riflessioni in tema di politiche assistenziali; la rete delle politiche assistenziali deve estendersi necessariamente all'età adulta.

### 3) **Cardio-arteriopatie congenite:**

La carenza dell'elastina, sostituita da tessuto fibroso, rende ragione della disorganizzazione della tunica media delle pareti vascolari e della loro rigidità. Particolarmente frequente risulta la stenosi sopralvalvolare aortica, spesso associata ad anomalie delle cuspidi aortiche che aumentano il rischio di ischemia miocardica per ostacolo all'afflusso a livello degli osti coronarici. Può richiedere correzione chirurgica.

Meno frequente la stenosi dell'arteria polmonare che, a differenza della stenosi aortica, è spesso suscettibile di trattamento con angioplastica.

Relativamente frequente la stenosi dell'arteria renale associata ad ipertensione.

Stenosi sopralvalvolare aortica	76%
Stenosi polmonare	35%
Stenosi dell'arteria renale con ipertensione	47%
Coartazione aortica	7%
DIV	9%
DIA	4%
Prolasso mitralico	7%

A tali manifestazioni cliniche "tipiche" possono accompagnarsi, in relazione alla multisistemicità del difetto connettivale, sintomi e segni a carico di ogni apparato:

#### **Anomalie endocrinologiche:**

Molti bambini con SW presentano basso peso alla nascita e un deficit accrescitivo nei primi anni di vita. In letteratura è segnalato una sorta di scatto in fase prepuberale (pubertà anticipata) con un transitorio recupero dello scarto di accrescimento rispetto alla popolazione generale. In ogni caso la statura finale si colloca intorno al 3° percentile. Frequenti le anomalie della funzionalità tiroidea con ipotiroidismo subclinico (elevati valori di TSH con FT4 normale) e il riscontro di ipercalcemia (come segnalato nella prima storica osservazione. Nell'età adulta è significativamente aumentato il rischio di diabete.



Via Ciriaco De Mita, 21

00144 Roma

tel +39 06 5905 7368

[CoordinamentoGeneraleMedicoLegale@inps.it](mailto:CoordinamentoGeneraleMedicoLegale@inps.it)

### **Apparato gastrointestinale:**

Sono segnalate disturbi di tipo funzionale, quali dolori addominali, vomito e stipsi e patologie di tipo organico come ernia inguinale (38%), reflusso gastro-esofageo, celiachia (8%), diverticolosi (12%), malassorbimento. I disturbi funzionali sono correlati all'ipercalcemia mentre il deficit di elastina rende ragione delle ernie inguinali e ombelicali e della diverticolosi. La condizione più frequente dopo la prima infanzia (43%) è la stipsi cronica che deve essere adeguatamente trattata perché può facilitare lo sviluppo di diverticoli.

### **Aspetti audiofonologici:**

I bambini con SW possono presentare otiti medie ricorrenti (38%). Un fenomeno caratteristico è quello dell'iperacusia, con sensibilità abnorme ai rumori, associata a voce tipicamente roca e profonda.

### **Patologie oculari:**

Frequente la presenza di strabismo (50%), per lo più convergente e di ipermetropia (24%) ma anche di vizi refrattivi e tortuosità dei vasi retinici.

### **Patologie uro-genitali:**

Frequenti sono le infezioni urinarie (29%). Sono descritti: malformazioni e asimmetrie renali, nefrocalcolosi, stenosi ureterali, reflusso vescico-ureterale, diverticoli vescicali ed enuresi.

### **Patologie scheletriche:**

Frequente risultano le deformità della colonna a tipo scoliosi (38%), cifosi (21%) o lordosi (38%). Possono instaurarsi ipermobilità articolari o, al contrario, blocchi articolari dovuti a sinostosi, tipicamente a livello radio-ulnare, o a contratture. È descritta una brachiclinodattilia del V° dito della mano.

### **Patologia psichiatrica:**

Si è detto del profilo comportamentale caratteristico. È altresì descritta una comorbilità di tipo psichiatrico: sintomi ansiosi (54%), depressione (11-14%), ADHD-Disturbo da Deficit di Attenzione Iperattività- (11-20%), disturbi psicotici (11%).

La comorbilità psichiatrica può ripercuotersi in modo importante sul funzionamento globale della persona con SW soprattutto nell'età adulta.



Via Ciriaco De Mita, 21

00144 Roma

tel +39 06 5905 7368

[CoordinamentoGeneraleMedicoLegale@inps.it](mailto:CoordinamentoGeneraleMedicoLegale@inps.it)

## **VALUTAZIONE MEDICO LEGALE IN AMBITO ASSISTENZIALE**

### **VALUTAZIONE IN INVALIDITA' CIVILE**

#### **Nel minore**

La Commissione medica superiore ritiene che la sintomatologia fondamentale sopra descritta, con particolare riguardo al deficit cognitivo e alle turbe comportamentali e al complessivo impegno terapeutico, riabilitativo e assistenziale, perfezioni in ogni caso nel minore con SW la condizione di necessità di assistenza continua per compiere gli atti quotidiani della vita.

Tutto ciò in coerenza con quanto stabilito dalla Corte di Cassazione in tema di indennità di accompagnamento nei minori allorché si realizzi un carico assistenziale eccezionale rispetto allo standard di un coetaneo in buona salute (cfr. Sentenza della Corte di Cassazione n. 11239 del 7.6.1991).

#### **In età adulta**

Le persone con SW in età adulta dovranno essere valutate, in tema di diritto all'indennità di accompagnamento, con particolare riferimento al funzionamento adattivo e alla comorbilità psichiatrica e all'iperglicemia. Si ribadisce allo scopo che l'incapacità ad attendere autonomamente agli atti quotidiani della vita non deve essere stimata unicamente sulla mera esecuzione autonoma di attività basali ma deve avere riguardo *"... alla incapacità di rendersi conto della portata dei singoli atti, alla incapacità di comprendere la rilevanza di condotte volte a migliorare o, quanto meno, a stabilizzare o non aggravare il proprio stato patologico... e alla incapacità di valutare la pericolosità di comportamenti suscettibili di arrecare danni a sé o ad altri..."*. (Corte Di Cassazione - Sezione Lavoro - Sentenza 21 Gennaio 2005, n. 1268).

### **VALUTAZIONE DELLA CONDIZIONE DI DISABILITA' PSICOFISICA**

Si ritiene che la costellazione di segni e sintomi della SW comporti un impegno terapeutico, riabilitativo e assistenziale tale da configurare, in ogni caso e in ogni età, le condizioni previste dall'art 3 comma 3 della Legge 104/1992.

### **REVISIONI**

In primo luogo occorre sottolineare che la SW presenta un'incidenza tale da farla rientrare nel novero della malattie rare. Sono pertanto valide le raccomandazioni contenute nelle Linee Guida delle Malattie rare in tema di previsione di rivedibilità. Nella fattispecie devono essere evitate previsioni di rivedibilità fino ai 18 anni. Per ogni approfondimento in merito ai complessi aspetti assistenziali della SW, si rinvia alla lettura delle linee guida formulate nell'ambito del progetto europeo DYSCERNE.



Via Ciriaco De Mita, 21

00144 Roma

tel +39 06 5905 7368

[CoordinamentoGeneraleMedicoLegale@inps.it](mailto:CoordinamentoGeneraleMedicoLegale@inps.it)

## BIBLIOGRAFIA

1. M. H. FISHER et AL. , *Longitudinal trajectories of intellectual and adaptive functioning in adolescents and adults with Williams Syndrome*, *Journal of Intellectual Disability Research*, October 2016; V 60, part 10, pagg. 920-932;
2. COLLEEN A. MORRIS et AL., *7q11.23 Duplication Syndrome: Physical Characteristics and Natural History*, *Am J Med Genet A.*, December 2015; 167 A(12): 2916-2935;
3. M. JABBI et AL., *Variation in the Williams Syndrome GTF2I gene and anxiety proneness interactively affect prefrontal cortical response to aversive stimuli*, August 2015; *Transl Psychiatry*, 5 , e622;
4. B.J. CRISPI et AL, *Cognitive-behavioral phenotypes of Williams Syndrome are associated with genetic variation in the GTF2I gene, in a healthy population*, *BMC Neuroscience*, 2014, 15: 127;
5. ANNA JARVINEN et AL. , *The Social Phenotype of Williams Syndrome*, *Curr Opin Neurobiol* , June 2013; 23 (3): 414-422;
6. BRUNO DALLAPICCOLA e STEFANO VICARI, *LA SINDROME DI WILLIAM. Genetica, clinia e riabilitazione*, Milano 2012, Ed. Franco Angeli;
7. CAROLYN B. MERVIS et AL., *Cognitive and Behavioral Characteristics of Children with Williams Syndrome: Implications for Intervention Approaches*, May 2010, *AM J Med Genet C Semin Med Genet*, 15; 154C (2) : 229-248;
8. ANGELA E. LIN et AL., *Adults with Genetic Syndromes and Cardiovascular Abnormalities: Clinical History and Management*, *Genet Med* , July 2008; 10 (7): 469-494;

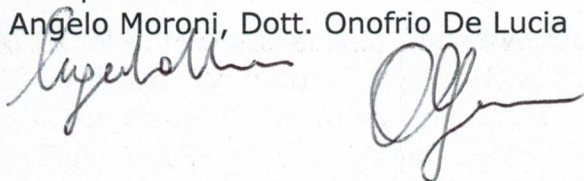
## SITOGRAFIA

1. <https://www.aisw.it/>
2. [https://www.inps.it/docallegatiNP/Mig/Allegati/linee\\_guida\\_malattie\\_rare.pdf](https://www.inps.it/docallegatiNP/Mig/Allegati/linee_guida_malattie_rare.pdf)

## LA COMMISSIONE MEDICA SUPERIORE INPS

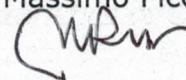
I Vicepresidenti

Dott. Angelo Moroni, Dott. Onofrio De Lucia



Il Presidente

Prof. Massimo Piccioni



Via Ciriaco De Mita, 21

00144 Roma

tel +39 06 5905 7368

[CoordinamentoGeneraleMedicoLegale@inps.it](mailto:CoordinamentoGeneraleMedicoLegale@inps.it)