

Crianças com Síndrome de Williams (Deleção do 7Q11.23) ou Síndrome da Duplicação do 7Q11.23:

Cognição, Linguagem, Fala e Psicopatologia

Carolyn B. Mervis

Cláudia Cardoso-Martins

Como citar: MERVIS, C. B.; CARDOSO-MARTINS, C. Crianças com Síndrome de Williams (Deleção do 7Q11.23) ou Síndrome da Duplicação do 7Q11.23: Cognição, Linguagem, Fala e Psicopatologia. *In*: GIACHETI, C. M. (org.). **Avaliação da fala e da linguagem** : perspectivas interdisciplinares. Marília: Oficina Universitária; São Paulo: Cultura Acadêmica, 2016. p.19-50. DOI: <https://doi.org/10.36311/2016.978-85-7983-782-1.p19-50>



All the contents of this work, except where otherwise noted, is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo o conteúdo deste trabalho, exceto quando houver ressalva, é publicado sob a licença Creative Commons Atribuição-NãoComercial-SemDerivações 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

Todo el contenido de esta obra, excepto donde se indique lo contrario, está bajo licencia de la licencia Creative Commons Reconocimiento-No comercial-Sin derivados 4.0 (CC BY-NC-ND 4.0).

CRIANÇAS COM SÍNDROME DE WILLIAMS (DELEÇÃO DO 7Q11.23) OU SÍNDROME DA DUPLICAÇÃO DO 7Q11.23: COGNIÇÃO, LINGUAGEM, FALA E PSICOPATOLOGIA

Carolyn B. MERVIS

Cláudia CARDOSO-MARTINS

INTRODUÇÃO

A síndrome de Williams (SW) é um transtorno raro do neurodesenvolvimento causado por uma microdeleção de 26 a 28 genes no cromossoma 7q11.23. Embora sua prevalência seja atualmente estimada em um para cada 7.500 nascimentos vivos¹, no final dos anos 1980, quando os primeiros estudos sobre linguagem e cognição em indivíduos com SW começaram a aparecer na literatura, estimava-se que sua prevalência era de um para cada 25 mil nascimentos vivos². Com uma prevalência tão baixa, era óbvio que a obtenção de participantes de pesquisa com essa síndrome seria muito difícil. Como então explicar a determinação dos pesquisadores em estudar a SW? A resposta a esta pergunta pode ser encontrada no trabalho seminal de Ursula Bellugi e seus colegas³, que argumentaram que a SW oferecia forte evidência da independência entre a linguagem e a cognição. Em particular, esses pesquisadores sugeriram que, a despeito de dificuldades cognitivas significativas, indivíduos com SW possuíam habilidades normais de linguagem. Esses argumentos foram defendidos de forma ainda mais acentuada por estudiosos da linguagem e da cognição não envolvidos em pesquisa com essa população. Por exemplo: em um artigo publicado na revista *Nature*, Piattelli-Palmarini (p.887)⁴ afirmou: “Com

efeito, crianças com SW apresentam níveis muito baixos de inteligência e necessidade constante de supervisão familiar; não obstante, apresentam um domínio extraordinário da sintaxe e do vocabulário”. Desde então, pesquisadores de ambos os lados do debate sobre a modularidade da linguagem têm focado a SW. Seus estudos eventualmente deram origem à visão atual e consideravelmente mais atenuada (Mervis; John 2010⁵, [para uma revisão]) discutida neste capítulo.

Desde que foi determinado que a deleção que resulta na SW é causada por uma recombinação homóloga não alélica, suspeitou-se da existência de uma síndrome causada pela duplicação (i.e., uma cópia extra) dos mesmos 26 a 28 genes. A primeira descrição de um indivíduo com a síndrome da duplicação 7q11.23 (Dup7) foi publicada em 2005⁶. Nos dez anos que se seguiram ao aparecimento desse trabalho, as publicações sobre a Dup7 limitaram-se quase inteiramente a estudos de caso ou de séries de casos ([ver sumários] Mervis et al. 2015; Morris et al. 2015)⁷⁻⁸, em parte devido à dificuldade de identificar indivíduos com essa síndrome. O estudo de indivíduos com Dup7, no entanto, é importante não apenas em si mesmo, mas também porque a comparação entre crianças com SW e crianças com Dup7 fornecerá a base para uma melhor compreensão dos efeitos de diferentes dosagens de genes específicos na região da SW (em interação com outros genes e com o ambiente) no desenvolvimento da cognição, fala, linguagem, personalidade (incluindo a psicopatologia) e do autismo.

Este capítulo está dividido em três seções. A primeira apresenta um resumo da pesquisa conduzida recentemente no Laboratório de Ciências do Neurodesenvolvimento da Universidade de Louisville com crianças com SW, com ênfase nos resultados sobre linguagem, fala e habilidades cognitivas, e em aspectos psicopatológicos que podem afetar o desenvolvimento da linguagem. A segunda seção descreve os resultados de estudos realizados recentemente nesse mesmo laboratório com crianças com Dup7. Uma seção breve final apresenta uma comparação entre as duas síndromes e discute as implicações desses resultados.

A SÍNDROME DE WILLIAMS DESENVOLVIMENTO INICIAL

Esta seção começa com uma descrição do perfil intelectual de crianças com SW no início do desenvolvimento, seguida por uma consideração do desenvolvimento lexical, gramatical e das habilidades de comunicação.

HABILIDADES COGNITIVAS E LINGUÍSTICAS: FORÇAS E FRAQUEZAS RELATIVAS

A comparação entre habilidades de linguagem e habilidades cognitivas requer um instrumento que as avalie. Uma vez que a SW está associada à deficiência intelectual, os instrumentos de avaliação deveriam, idealmente, ser normatizados até, pelo menos, quatro desvios padrão (DPs) abaixo da média da população geral. Dessa maneira, escalas baseadas em escores padronizados (EPs), com média populacional geral igual a 100 e DP igual a 15, seriam normatizadas até 40 ou abaixo de 40; escalas baseadas em escores T, com média populacional geral igual a 50 e DP igual a 10, seriam normatizadas até 10 ou abaixo de 10. Infelizmente, inexistente um instrumento que atenda a esses critérios para a avaliação de crianças nos primeiros anos de vida.

Em inglês, o instrumento mais apropriado para a avaliação de crianças com SW nos primeiros anos de vida é constituído pelas Escalas Mullen de Aprendizagem Inicial (MSEL)⁹. Este instrumento inclui quatro escalas: a escala de recepção visual enfoca o raciocínio não verbal, incluindo itens que avaliam a compreensão da permanência do objeto e das relações meio/fim, e habilidades de percepção, categorização e memória visual; a escala motora fina enfoca a coordenação visomotora e a construção visoespacial, incluindo as habilidades de desenho/cópia e construção com blocos; a escala de linguagem receptiva enfoca a compreensão de nomes de objetos, ações e adjetivos (e.g., cores, tamanhos) e a habilidade de seguir instruções com múltiplos passos; a escala de linguagem expressiva enfoca a produção de sons (itens iniciais), a nomeação de objetos ou figuras, as combinações de palavras, a memória verbal e a habilidade de descrever o que deveria ser feito em situações apresentadas pelo examinador. Em cada escala, o escore T mais baixo é 20 (3 DPs abaixo da média) e o EP total (denominado “in-

dice de aprendizagem inicial”) mais baixo é 49 (3,4 DPs abaixo da média). Infelizmente, não existem normas brasileiras para as escalas Mullen.

As escalas Mullen foram administradas a 229 crianças com SW entre 18 e 48 meses de idade por membros do Laboratório de Ciências do Neurodesenvolvimento. Conforme indicado na Tabela 1, o EP total médio localizou-se no intervalo correspondente a um atraso leve do desenvolvimento. No topo da distribuição, 1,3% das crianças apresentaram escores no intervalo médio para a população geral. No outro extremo, 18% obtiveram o EP mais baixo possível, indicando que as escalas Mullen não foram normatizadas de forma a capturar acuradamente as variações existentes entre crianças com atrasos mais severos do desenvolvimento. Considerando as quatro escalas, um padrão consistente foi encontrado: os escores T, em média, ficaram entre o topo do intervalo correspondente a um atraso leve e o piso da região fronteira nas escalas de recepção visual, linguagem receptiva e linguagem expressiva, com 24% a 34% apresentando escores no piso do teste (atraso moderado a severo), e uma percentagem semelhante com escores no intervalo médio-inferior ou médio. Por outro lado, 79% obtiveram escores no piso da escala motora fina, indicando um atraso moderado ou severo; apenas 3% obtiveram escores no intervalo médio-inferior; e nenhuma criança obteve escores no intervalo médio nessa escala. Conforme será descrito, esse padrão de dificuldades severas na construção visoespacial em relação à linguagem e ao raciocínio não verbal é observado ao longo de toda a infância e adolescência.

Tabela 1 - Estatísticas Descritivas: Desempenho na Escala Mullen de Aprendizagem Inicial em Crianças de 18 – 48 meses com Síndrome de Williams (N = 229) ou Síndrome da Duplicação 7q11.23 (N = 18)

Componente da Escala	Síndrome de Williams		Síndrome da Duplicação 7q11.23	
	Média (DP)	Varição	Média (DP)	Varição
Índice de Aprendizagem Inicial	61,77 (11,44)	49 – 96	79,89 (17,44)	49 – 110
Percepção visual score-T	30,30 (10,69)	20 – 63	44,72 (11,89)	20 – 68
Motora fina score-T	21,90 (4,53)	20 – 44	35,22 (11,06)	20 – 58
Linguagem receptiva score-T	29,35 (9,73)	20 – 55	44,22 (13,71)	20 – 63
Linguagem expressiva score-T	32,57 (9,62)	20 – 53	32,06 (11,16)	20 – 54

DP = desvio padrão

Nota: Para o Índice de Aprendizagem Inicial, média = 100, DP = 15 para a população geral; menor score padrão possível = 49. Para os escores T, média = 50, DP = 10 para a população geral; menor score padrão possível = 20.

DESENVOLVIMENTO LEXICAL

A maioria das crianças com SW começa a falar mais tarde do que as crianças com desenvolvimento típico (DT). De modo geral, as primeiras palavras aparecem entre os 15 e 36 meses de idade, embora algumas crianças apresentem um atraso ainda maior, começando a falar apenas aos 48 meses ou até mesmo mais tarde. Uma vez que a aquisição do vocabulário expressivo tem início, seu padrão de crescimento assemelha-se em geral ao padrão apresentado por crianças com DT¹⁰.

O instrumento mais frequentemente utilizado para avaliar as habilidades iniciais de linguagem de crianças com SW é o Inventário MacArthur-Bates de Desenvolvimento Comunicativo (CDI)¹¹, uma medida de relato parental. Existem duas versões do CDI. Em inglês americano, o CDI palavras & gestos inclui uma lista de 396 palavras. Solicita-se à mãe e/ou pai que indique as palavras que sua criança compreende e as palavras que ela compreende e produz espontaneamente (não apenas como imitação ou repetição de algo dito por outra pessoa ou de parte de uma canção). Seções adicionais avaliam a compreensão e a produção de gestos comunicativos e habilidades simbólicas e de brincadeira de faz-de-conta. Existem normas para crianças entre 8 e 18 meses. A CDI palavras & sentenças inclui uma lista de 680 palavras. Novamente, a mãe e/ou pai devem indicar as palavras que a criança produz espontaneamente. Seções adicionais avaliam as habilidades gramaticais. Existem normas para crianças entre 16 e 30 meses de idade. O CDI já foi adaptado para mais de 50 línguas, incluindo o português do Brasil¹².

Uma análise de correlação entre o tamanho do vocabulário expressivo no CDI e a idade cronológica (IC), para 213 crianças com SW, cuja idade variava entre 18 e 48 meses por ocasião da primeira avaliação no Laboratório de Ciências do Neurodesenvolvimento, indicou uma relação forte entre o tamanho do vocabulário expressivo e a IC: $r = 0,63$ ($p < .0001$). Essa correlação é pelo menos tão grande quanto aquela que seria esperada para crianças com DT. No entanto, um exame dos dados obtidos para 128 crianças entre 18 e 30 meses de idade (as idades incluídas nas normas do CDI palavras e sentenças) revelou que o vocabulário expressivo era consideravelmente mais limitado do que o de crianças com DT da mesma idade. Em particular, a mediana para a amostra com SW correspondeu

ao 1º percentil, e apenas 2% das crianças obtiveram escores acima do 20º percentil.

Com o objetivo de obter informação mais precisa sobre o vocabulário expressivo de crianças com SW, examinaram-se os dados obtidos para as crianças com 18, 24 e 30 meses de idade. Em cada uma dessas idades, pelo menos 45 crianças contribuíram para a análise. Para as crianças com 18 meses, o vocabulário expressivo variou entre 0 e 32 palavras (25º percentil: uma palavra, 50º percentil: 3 palavras, 75º: 12 palavras). Para as crianças com 24 meses, o vocabulário expressivo variou entre 0 e 177 palavras (25º percentil: 7 palavras; 50º: 19 palavras; 75º: 51 palavras); para as crianças com 30 meses, o vocabulário expressivo variou entre 0 e 439 palavras (25º percentil: 18 palavras, 50º: 75 palavras, 75º: 208 palavras). Em comparação, com base nas normas do CDI palavras & sentenças, a mediana do vocabulário expressivo para crianças com DT é de 86 palavras aos 18 meses, 297 palavras aos 24 meses e 548 palavras aos 30 meses.

Outra abordagem utilizada para examinar o tamanho do vocabulário expressivo de crianças com SW nos anos iniciais do desenvolvimento consiste em determinar a idade em que vocabulários de 10, 50 e 100 palavras são alcançados. Com base nas normas do CDI, 14 meses é a idade mediana em que um vocabulário expressivo de 10 palavras é alcançado; a idade mediana é 16 a 17 meses para um vocabulário expressivo de 50 palavras; e 19 meses para um vocabulário expressivo de 100 palavras. Para determinar as idades correspondentes para crianças com SW, foram usados os dados de 31 crianças cujos pais haviam completado o CDI mensalmente. A idade mediana em que as crianças com SW alcançaram um vocabulário expressivo de 10 palavras foi 22,2 meses (percentil 25º: 18,8 meses, 75º: 30,0 meses, intervalo: 15,6 – 53,0). A idade mediana em que se alcançou um vocabulário expressivo de 50 palavras foi 28,5 meses (25º percentil: 23,8 meses, 75º: 41,9 meses, intervalo: 20,8 – 70,0). A idade mediana em que as crianças alcançaram um vocabulário expressivo de 100 palavras foi 30,7 meses (percentil 25º: 27,6 meses, 75º: 45,2 meses, intervalo: 22,0 – >75,0).

A aquisição inicial do vocabulário é um forte preditor do desenvolvimento posterior de crianças com SW. Por exemplo: a idade em que as crianças com SW atingiram um vocabulário expressivo de 10 palavras

correlacionou-se estreitamente com a idade em que atingiram um vocabulário expressivo de 50 ou de 100 palavras e com a idade em que começaram a produzir enunciados novos (i.e., que não são imitados ou aprendidos de cor) de 2 palavras espontaneamente. Além disso, a idade em que as crianças com SW atingiram vocabulários expressivos de 10, 50 e 100 palavras correlacionou-se estreitamente com o QI verbal e o QI não verbal aos 4 anos de idade¹³.

DESENVOLVIMENTO GRAMATICAL

O desenvolvimento gramatical inicia-se mais tardiamente em quase todas as crianças com SW. No entanto, semelhante ao que ocorre com a maioria de crianças com DT, as primeiras combinações novas de 2 palavras por crianças com SW são geralmente observadas quando seu vocabulário expressivo inclui de 50 a 100 palavras. Para as 31 crianças com SW mencionadas acima, a idade mediana em que as primeiras combinações novas de palavras apareceram foi 30,4 meses (percentil 25º: 25,4 meses; 75º: 45,2 meses, intervalo: 18,0 – 75,0 meses). Essas idades são um pouco inferiores àquelas em que as crianças alcançaram um vocabulário expressivo de 100 palavras. Uma vez iniciado o desenvolvimento gramatical, seu ritmo acompanha o ritmo do desenvolvimento lexical. Na amostra de crianças com 30 meses de idade descrita anteriormente, 51% haviam começado a produzir combinações novas de palavras espontaneamente e 22% haviam começado a produzir morfemas flexionais no final das palavras (tipicamente, o morfema “s” para marcar o plural nos substantivos regulares, o possessivo final “s” nos substantivos, ou o presente progressivo “ing” nos verbos). Aos 48 meses, 83% haviam começado a produzir combinações novas de palavras e 78% haviam começado a produzir morfemas de flexão no final das palavras. No entanto, as habilidades gramaticais nessa idade variaram tremendamente, abrangendo desde crianças que não haviam ainda começado a produzir combinações de palavras ou morfemas flexionais no final das palavras até crianças que produziam frases complexas e, quase sempre, gramaticalmente corretas. Como ocorre entre crianças com DT, as habilidades gramaticais correlacionaram-se estreitamente com as habilidades lexicais¹³.

DESENVOLVIMENTO DA COMUNICAÇÃO

Desde a mais tenra idade, crianças com SW evidenciam habilidades relativamente fortes de atenção compartilhada diádica. Nos dois primeiros anos de vida, elas tendem a olhar consideravelmente mais para outras pessoas do que crianças com DT da mesma idade cronológica ou crianças com DT mais jovens com o mesmo nível de desenvolvimento, e seu olhar também tende a ser muito mais intenso¹⁴. Como tem sido observado por pais e também por pesquisadores, os bebês com SW excedem-se no sorriso social; seus sorrisos são frequentemente descritos como “iluminando o ambiente”. Adicionalmente, há evidência de que os bebês com SW gostam de interações diádicas (e.g., gostam que lhes façam cócegas) e, em geral, solicitam ativamente (com gestos ou palavras isoladas) a continuação dessas interações¹⁵⁻¹⁶.

Por outro lado, as crianças com SW têm consideravelmente mais dificuldade com a atenção compartilhada triádica. Um dos indicadores mais fortes dessa dificuldade envolve o comportamento de seguir com o olhar os gestos de apontar de seus parceiros comunicativos e o comportamento de apontar referencialmente. De maneira geral, as crianças começam a compreender e a produzir gestos referenciais antes de começarem a usar a linguagem referencialmente. Esse padrão é observado não apenas entre crianças com DT, mas também entre crianças com síndrome de Down (SD) e crianças com atraso severo do desenvolvimento¹⁷. Por outro lado, a maioria das crianças com SW começa a falar muito antes de compreender ou produzir gestos referenciais de apontar^{10,17}. Mesmo depois de começarem a compreender e a produzir gestos, as crianças com SW demonstram essas habilidades menos assiduamente do que crianças com DT com o mesmo nível de desenvolvimento e, por conseguinte, mais novas e com vocabulários mais limitados¹⁶ ou crianças com SD da mesma IC e com um atraso mais sério do desenvolvimento¹⁸. A maioria das crianças com SW também apresenta atrasos consideráveis na aquisição de outras manifestações da atenção compartilhada triádica (e.g., comportamento de mostrar ou dar objetos para outras pessoas), e atrasos consideráveis no desenvolvimento da brincadeira simbólica ou de faz-de-conta¹⁵.

SUMÁRIO

Em síntese, nos primeiros anos de vida, as crianças com SW evidenciam um padrão característico de forças (raciocínio não verbal, linguagem) e fraquezas (habilidades motoras finas, incluindo a construção visoespacial) relativas. O início da linguagem é quase sempre atrasado, e o ritmo do desenvolvimento gramatical correlaciona-se estreitamente com o ritmo do desenvolvimento lexical. As habilidades comunicativas triádicas (apontar, mostrar, dar) são inferiores ao esperado com base nas habilidades de linguagem. Há muita variação na idade em que as crianças adquirem um vocabulário expressivo de 50 palavras, e a idade em que esse marco é atingido correlaciona-se estreitamente com o QI verbal e não verbal aos 4 anos de idade.

CRIANÇAS EM IDADE ESCOLAR

Nesta seção, descreve-se o perfil intelectual apresentado por crianças com SW em idade escolar. O vocabulário, as habilidades gramaticais e pragmáticas, a fala e, finalmente, aspectos psicopatológicos que podem influenciar o desenvolvimento da fala ou da linguagem são considerados.

FORÇAS E FRAQUEZAS INTELECTUAIS

Para crianças com SW entre 4 e 17 anos de idade, falantes do inglês, as Escalas de Habilidades Diferenciais-II (DAS-II)¹⁹ constituem o instrumento mais apropriado para avaliar as habilidades intelectuais. Esse instrumento foi elaborado para identificar forças e fraquezas intelectuais de crianças com uma ampla gama de habilidades. O DAS-II inclui seis subtestes principais divididos em três áreas: verbal, raciocínio não verbal e espacial. Os subtestes foram normatizados até quatro DPs abaixo da média da população geral. Os EPs em cada uma das áreas foram normatizados até 4,4 – 4,67 DPs abaixo da média; o EP para a Habilidade Conceitual Geral (GCA, semelhante ao QI total) foi normatizado até 6,67 DPs abaixo da média; e EPs normatizados até 5 DPs abaixo da média estão disponíveis para as idades compreendidas entre 9,0 e 17,99 anos. Infelizmente, não existem normas brasileiras para o DAS-II.

O DAS-II foi administrado a 221 crianças com SW, cuja idade variava entre 4 e 17,99 anos de idade, por membros do Laboratório de Ciências do Neurodesenvolvimento. As estatísticas descritivas para os EPs do DAS-II são apresentadas na Tabela 2, indicando que o nível médio de habilidade conceitual geral se localizou no intervalo correspondente às dificuldades intelectuais leves. No extremo superior, 2,3% das crianças apresentaram escores correspondentes aos escores médios para a população geral; no extremo inferior, 5,9% apresentaram escores indicadores de deficiência intelectual severa. A habilidade conceitual geral, no entanto, mascarou diferenças grandes e significativas entre as três áreas principais. O desempenho médio localizou-se na região fronteira na área verbal, com 14,9% das crianças apresentando escores no intervalo médio e 6,8% no intervalo de deficiência intelectual severa. O nível médio de desempenho também localizou-se na região fronteira na área de raciocínio não verbal, com 19,9% das crianças no intervalo médio, 0,9% no intervalo acima da média e apenas 0,5% no intervalo de deficiência intelectual severa. Em marcante contraste, o nível médio de desempenho na área espacial localizou-se no intervalo de deficiência intelectual moderada. Nenhuma criança apresentou escore no intervalo médio e apenas 3,2% apresentaram escores no intervalo médio-inferior. Por outro lado, 16,7% apresentaram escores no intervalo de deficiência intelectual severa. Até mesmo na área espacial, apenas 2,3% das crianças apresentaram escores no piso, indicando que, diferentemente das escalas Wechsler de QI (e.g., WISC, WAIS), o DAS-II é capaz de capturar de forma adequada as habilidades intelectuais de quase todas as crianças com SW, mesmo daquelas com deficiências intelectuais pronunciadas.

Tabela 2 - Estatísticas Descritivas: Desempenho na Escala de Habilidades Diferenciais-II em Indivíduos de 4 – 17 anos com Síndrome de Williams (N = 221) ou Síndrome da Duplicação 7q11.23 (N = 63)

Componentes da DAS-II	Síndrome de Williams		Síndrome da Duplicação 7q11.23	
	Média (DP)	Varição	Média (DP)	Varição
GCA (“QI”)	63,54 (13,53)	31 - 96	82,05 (17,66)	33 – 118
Área verbal (EP)	72,85 (17,51)	30 - 106	84,14 (15,38)	30 – 120
Área de raciocínio não-verbal (EP)	77,02 (15,38)	37 - 114	86,64 (15,38)	39 – 127
Área espacial (EP)	54,28 (13,39)	32 - 86	83,02 (18,28)	34 – 115

DAS-II = Escala de Habilidades Diferenciais-2a ed. GCA = *General Conceptual Ability* (Habilidade conceitual geral) EP = escore padrão.

Nota 1: Para a população geral, a média no DAS-II = 100, DP = 15. Menor valor possível do EP = 30 para o GCA e área verbal, 31 para a área de raciocínio não-verbal e 32 para a área espacial. Os dados relatados para as crianças com Síndrome da Duplicação 7q11.23 são de Mervis et al. (2015).

Nota 2 : Mervis CB, Klein-Tasman BP, Huffman MJ, Velleman SL, Pitts CH, Henderson DR, et al. Children with 7q11.23 duplication syndrome: psychological characteristics. *Am J Med Genet A*. 2015; 167(7):1436-50. doi: 10.1002/ajmg.a.37071.

O padrão geral de forças e fraquezas evidenciado por crianças com SW no DAS-II foi semelhante ao padrão evidenciado por crianças muito mais jovens nas escalas de Mullen, indicando que esse padrão é consistente ao longo do desenvolvimento. Para 86% das crianças com SW, o EP na área verbal e/ou de raciocínio não verbal foi significativamente superior ao EP na área espacial. De modo interessante, para 2% das crianças, o EP na área espacial foi significativamente superior ao EP na área verbal. Apenas 12% das crianças com SW não evidenciaram diferenças significativas entre seus EPs nas três áreas principais do DAS-II. Dessa forma, para 88% das crianças com SW, o escore geral não foi o melhor indicador de suas habilidades intelectuais. Em outras palavras, a descrição das habilidades intelectuais de crianças com SW deve necessariamente enfatizar o padrão característico de forças e fraquezas relativas característico dessa síndrome⁵.

VOCABULÁRIO

Dois testes têm sido utilizados para avaliar as habilidades lexicais de crianças com SW no Laboratório de Ciências do Neurodesenvolvimento: o Teste Peabody de Vocabulário de Figuras-4 (PPVT-4)²⁰ tem sido utilizado na avaliação do vocabulário receptivo; e o Teste de Vocabulário Expressivo-2 (EVT-2)²¹, normatizado na mesma amostra, tem sido utilizado na avaliação do vocabulário expressivo. Ambos avaliam principalmente o vocabulário concreto (nomes de objetos, ações e adjetivos). O PPVT-4 e o EVT-2 são normatizados até 5,33 DPs abaixo da média da população geral. As estatísticas descritivas referentes ao desempenho das 221 crianças com SW mencionadas no início desta seção são apresentadas na Tabela 3. O EP médio no PPVT-4 foi maior do que o EP médio em qualquer dos outros testes administrados. O desempenho médio localizou-se no intervalo médio-inferior; 1,3% das crianças apresentaram escores acima da média e 32% no intervalo correspondente à média da população geral; apenas 2,1% apresentaram escores indicativos de uma deficiência severa. No EVT-2, o nível médio de desempenho localizou-se na região fronteira, com 0,08% das crianças apresentando escores acima da média, 21,5% na média e apenas 2,5% no intervalo correspondente a uma deficiência severa.

Tabela 3 - Estatísticas Descritivas: Desempenho na Avaliação da Linguagem e da Fala em Crianças com Síndrome de Williams ou Síndrome da Duplicação 7q11.23

Avaliação	Faixa etária	Síndrome de Williams			Síndrome da Duplicação 7q11.23		
		N	Média (DP)	Varição	N	Média (DP)	Varição
Teste Peabody de Voc. Receptivo-4 EP	4 - 17	239	82,01 (16,06)	20 - 115	63	91,51 (19,73)	20 - 120
Teste de Vocabulário Expressivo - 2 EP	4 - 17	237	78,88 (15,58)	20 - 113	63	87,21 (23,17)	20 - 118
Teste de Conceitos Relacionais EP	5 - 7	205	54,37 (22,63)	25 - 115	---	---	---
Avaliação Clínica dos Fundamentos da Linguagem							
CELF Pré-escolar-2 Ling. Nuclear EP	4 - 6	41	74,05 (14,15)	45 - 106	28	74,14 (16,60)	45 - 96
CELF-4 Linguagem Nuclear EP	7 - 17	72	58,49 (14,83)	40 - 97	36	71,83 (23,21)	40 - 109
CELF Pré-escolar-2 Receptiva EP	4 - 6	41	66,20 (12,75)	45 - 92	28	74,11 (15,78)	45 - 103

CELF-4 Receptiva EP	7 – 17	72	61,74 (11,44)	45 - 92	36	77,17 (17,88)	45 – 119
CELF Pré-escolar-2 Expressiva EP	4 – 6	41	72,37 (14,43)	45 - 96	28	68,32 (17,98)	45 – 104
CELF-4 Expressiva EP	7 – 17	72	61,75 (14,39)	45 - 98	36	73,14 (21,88)	45 – 116
CELF-4 Estrutura de linguagem EP	4 – 8	64	65,20 (15,39)	45 - 96	37	67,97 (16,32)	45 – 105
Teste Goldman-Fristoe de Articul.-2 EP	4 – 8	57	81,00 (18,86)	<40 - 110	17	63,06 (18,26)	<40 - 95

EP = escore padrão CELF = Avaliação Clínica dos Fundamentos da Linguagem Voc.= Vocabulário Ling.= Linguagem Articul. = Articulação

Nota 1: Para todas as avaliações: Média = 100, DP = 15. Menor EP possível: 20 para o Teste Peabody de Vocabulário Receptivo-4 e para o Teste de Vocabulário Expressivo-2; 25 para o Teste de Conceitos Relacionais; <40 para o Teste Goldman-Fristoe de Articulação-2; 40 para a Linguagem Nuclear e a Estrutura de Linguagem do CELF-4; 45 para a Linguagem Receptiva e a Linguagem Expressiva do CELF-4, e para todos os EPs do CELF Pré-escolar-2. Os dados para crianças com Síndrome da Duplicação 7q11.23 no Teste Peabody de Vocabulário Receptivo-2 e no Teste de Vocabulário Expressivo-4 são de Mervis et al. (2015).

Nota 2 : Mervis CB, Klein-Tasman BP, Huffman MJ, Velleman SL, Pitts CH, Henderson DR, et al. Children with 7q11.23 duplication syndrome: psychological characteristics. *Am J Med Genet A*. 2015; 167(7):1436-50. doi: 10.1002/ajmg.a.37071.

Em contraste com seu vocabulário concreto relativamente forte, crianças com SW apresentam dificuldade considerável em testes que avaliam o conhecimento de termos relacionais ou que expressam relações. Com o objetivo de avaliar o vocabulário relacional das crianças com SW, o Teste de Conceitos Relacionais (TRC)²² foi administrado às crianças com 5 a 7,99 anos de idade. O TRC avalia a compreensão de quatro tipos de conceitos relacionais: adjetivos comparativos (e.g., menor, maior), termos espaciais (e.g., sob, sobre), termos temporais (e.g., antes, depois) e termos quantitativos (e.g., mais, menos). Como pode ser visto na Tabela 3, o EP médio no TRC foi 28 pontos inferior ao EP médio no PPVT-4. O nível médio de desempenho no TRC localizou-se no intervalo de deficiência moderada, com apenas 1% das crianças apresentando escores acima da média e 3,4% no intervalo médio; 37,7% apresentaram escores no intervalo de deficiência severa. Apesar de o TRC ser normatizado até 5 DPs abaixo da média da população geral, 12,2% das crianças apresentaram escores no piso do teste. Para crianças com SW, o EP médio no TRC é quase idêntico ao EP médio no subteste de Construção de Padrões das Escalas de Habilidades Diferenciais²³; e o EP no TRC correlaciona-se fortemente

com o EP no subteste de Construção de Padrões²⁴. Em outras palavras, a habilidade de linguagem relacional (o aspecto mais fraco da habilidade de vocabulário) está fortemente correlacionada com a habilidade de construção visoespacial (a habilidade intelectual mais prejudicada na SW). Essa relação não é surpreendente; há evidência de que o sistema de magnitude subjacente ao processamento espacial, temporal e quantitativo está localizado no lobo parietal inferior²⁵. Meyer-Lindenberg et al.²⁶ observaram que uma anormalidade estrutural nessa região nos cérebros de adultos com SW de alto funcionamento dificulta o fluxo de informação no sistema dorsal.

HABILIDADES GRAMATICAIAS

A Avaliação Clínica dos Fundamentos da Linguagem (CELF), elaborada com o objetivo de avaliar as habilidades de linguagem necessárias para um bom desempenho na escola, foi utilizada na avaliação das habilidades gramaticais das crianças com SW mencionadas anteriormente. A CELF pré-escolar-2²⁷ foi usada para crianças entre 4 e 6,99 anos de idade, e a CELF-4²⁸, para crianças entre 7 e 17,99 anos. Quatro índices relacionados foram examinados: linguagem nuclear (concebido com o propósito de determinar o risco de a criança apresentar uma dificuldade de linguagem), linguagem receptiva, linguagem expressiva e linguagem estrutural (disponível apenas para as idades entre 4 e 8,99 anos). Na CELF-4, o EP para a linguagem nuclear e o EP para a linguagem estrutural estão normatizados até 4 DPs abaixo da média da população geral; o EP para a linguagem nuclear na CELF-2 e os demais índices em ambas as versões são normatizados até 3,67 DPs abaixo da média. De acordo com os autores do teste, EPs abaixo de 85 indicam a existência de uma dificuldade de linguagem. A CELF-4 foi recentemente adaptada para o português brasileiro para crianças entre 7 e 10 anos de idade²⁹.

Como indicado na Tabela 3, as crianças com SW têm mais dificuldade nos componentes da linguagem avaliados pela CELF do que naqueles avaliados pelo PPVT-4 ou pelo EVT-2. Além disso, em média, os EPs foram bem mais baixos na CELF-4 do que na CELF pré-escolar-2, muito provavelmente em função do maior número de habilidades linguísticas abstratas avaliadas na CELF-4 em comparação com a CELF pré-escolar-2. A maior

parte das crianças com SW apresentou escores no intervalo de dificuldade de linguagem. Entre as crianças que completaram a CELF pré-escolar-2, apenas 14,6% (linguagem receptiva, estrutura de linguagem) e 26,8% (linguagem nuclear) apresentaram escores acima do intervalo de dificuldade de linguagem nos índices individuais; e apenas 4,9% apresentaram escores acima do intervalo de dificuldade de linguagem em todos os quatro índices. Na CELF-4, as crianças tiveram ainda mais dificuldade: 4,2% (linguagem receptiva, estrutura de linguagem) e 9,7% (linguagem expressiva) apresentaram escores acima do intervalo de dificuldade de linguagem nos índices individuais; e 4,2% apresentaram escores acima do intervalo de dificuldade de linguagem em todos os índices administrados.

PRAGMÁTICA

As habilidades pragmáticas (incluindo as de comunicação não verbal) de crianças com SW têm sido estudadas com o *Checklist* de Comunicação Infantil-2 (CCC-2)³⁰. Trata-se de uma medida de relato parental que avalia o desenvolvimento de várias habilidades de linguagem, incluindo as pragmáticas. De acordo com Philofsky et al.³¹, as crianças com SW apresentam dificuldades nas escalas pragmáticas do CCC-2. Este resultado foi replicado em uma amostra de 76 crianças com SW avaliadas no Laboratório de Ciências do Neurodesenvolvimento. Os itens que se revelaram particularmente problemáticos incluíam “falar com outras pessoas com excessiva prontidão”, “permanecer muito próximo/a de seus interlocutores”, “contato ocular inconsistente ao conversar com outras pessoas”, “falar repetitivamente sobre tópicos alheios ao interesse de seus interlocutores”, “persistir em fazer a mesma pergunta mesmo depois de a resposta ter sido dada”, “dificuldade em compreender piadas ou ironias”, “mostrar-se confuso/a quando uma palavra é usada com um sentido diferente do sentido usual”, e “interpretar incorretamente uma frase por considerar apenas algumas de suas palavras”. Esses problemas afetam a habilidade de fazer e manter amizades.

FALA

Em inglês, a qualidade da fala é comumente avaliada pelo Teste Goldman Frisroe de Articulação (GFTA-2)³². Esse teste avalia a produção de consoantes em posição inicial, medial e final e encontros consonantais em posição inicial. O GFTA-2 é normatizado até 4 DPs abaixo da média da população geral. O GFTA-2 foi administrado a 57 crianças com SW de 4 a 8 anos de idade por membros do Laboratório de Ciências do Neurodesenvolvimento. EPs abaixo de 85 sugerem a presença de uma dificuldade da fala. Como indicado na Tabela 3, o EP médio localizou-se no topo do intervalo correspondente a uma dificuldade leve, com 50,9% das crianças apresentando escores no intervalo médio. Apenas 1,8% apresentaram escores no piso do teste. O EP no GFTA-2 correlacionou-se fortemente com o EP no PPVT-4 e com o EP no EVT-2, e o escore bruto no GFTA-2 correlacionou-se estreitamente com o tamanho médio dos enunciados produzidos pelas crianças. O padrão de aquisição dos sons consonantais exibido pelas crianças com SW é consistente com o padrão encontrado em crianças com DT.

PSICOPATOLOGIA

O Formulário de Entrevista de Transtornos da Ansiedade – Pais (ADIS-P)³³ foi administrado aos pais de 211 crianças com SW entre 4 e 17 anos de idade pelos membros do Laboratório de Ciências do Neurodesenvolvimento. O ADIS-P é uma entrevista semiestruturada usada no diagnóstico de transtornos de ansiedade e também de transtornos afetivos e transtornos externalizantes, como o Transtorno de *Deficit* de Atenção e Hiperatividade (TDAH), o Transtorno Desafiador Opositor e o Transtorno de Conduta. A proporção de crianças com SW com cada um desses diagnósticos está indicada na Tabela 4. Diagnósticos de fobias específicas (64, 9%) e TDAH (61,1%) foram muito comuns.

Tabela 4 - Percentagem de Crianças com Síndrome de Williams (N = 211) ou Síndrome da Duplicação 7q11.23 (N = 63) Diagnosticadas com Transtornos do DSM-IV Avaliados pelo Formulário de Transtornos de Ansiedade-Pais

Síndrome	Distúrbios internalizantes ^a							
	Ansiedade de separação	Fobia social	Fobia especif.	TAG	Mudez seletiva	TDAH	TDO	TCD-NE
Síndrome de Williams	1,4	1,9	64,9	6,2	0,0	61,1	7,1	0,9
Síndrome da duplicação 7q11.23	12,9	50,0	53,2	6,5	29,0	35,5	16,1	8,1

TAG = Distúrbio de ansiedade generalizada TDAH = Transtorno de *Deficit* de Atenção e Hiperatividade TDO = Transtorno Desafiador Opositivo
TCD-NE = Transtorno de Comportamento Disruptivo – Sem Especificação

Nota 1: Os dados para a amostra do Dup7 são de Mervis et al. (2015).

Nota 2 : Mervis CB, Klein-Tasman BP, Huffman MJ, Velleman SL, Pitts CH, Henderson DR, et al. Children with 7q11.23 duplication syndrome: psychological characteristics. *Am J Med Genet A*. 2015; 167(7):1436-50. doi: 10.1002/ajmg.a.37071.

Nota 3 : ^aAdicionalmente, duas crianças com Dup7 (3.2%) e duas com WS (0,9%) foram diagnosticadas com Transtorno Obsessivo Compulsivo, uma criança com Dup7 (1,6%) foi diagnosticada com Transtorno Depressivo Maior, uma criança com WS (0,5%) foi diagnosticada com Transtorno Distímico e uma criança com Dup7 (1,6%) foi diagnosticada com Transtorno de Ajustamento Misto de Ansiedade e Humor Depressivo.

Os pais de 110 crianças com SW que participaram de pesquisas no Laboratório de Ciências do Neurodesenvolvimento completaram a Escala de Responsividade Social-2 (SRS-2)³⁴. O SRS-2 averigua a presença de características associadas com os transtornos do espectro autista (TEA) em ambientes naturalísticos. Além de um escore T geral (total), escores T (média = 50, DP=10, escores mais elevados indicam mais dificuldade) estão disponíveis para 5 subescalas e uma escala abreviada de Comunicação Social & Interação. O SRS-2 é normatizado até >5 DPs acima da média da população geral, com T escores igual ou maior do que 66, indicando uma dificuldade moderada ou severa. Estatísticas descritivas para o SRS-2 aparecem na Tabela 5. Como indicado na tabela, os escores T médios localizaram-se no intervalo de dificuldade moderada (ou perto dele) para todas as medidas, com exceção da motivação social. Uma grande percentagem

de crianças apresentou escores no intervalo moderado e severo: 50,0% em consciência social; 56,4% em cognição social, 39,1% em comunicação social; 52,7% em interesses restritos e comportamento repetitivo; 35,5% na escala abreviada de comunicação social & interação; e 41,8% no SRS-2 total. Notavelmente, o escore T médio na escala de motivação social é muito similar ao da população geral, refletindo o grande interesse de crianças com SW em interagir com outras pessoas. Apenas 8,2% das crianças apresentaram escores no intervalo de dificuldade moderada a severa nessa escala.

SUMÁRIO

Em suma, crianças em idade escolar com SW continuam a evidenciar o mesmo padrão de forças (habilidades verbais e habilidades de raciocínio não verbal) e fraquezas intelectuais relativas (habilidades de construção visoespacial) encontrado entre crianças de 18-24 meses de idade. Adicionalmente, um padrão paralelo de força e fraqueza relativa foi encontrado para as habilidades lexicais, com o vocabulário concreto consideravelmente mais forte do que o vocabulário relacional, e as habilidades de linguagem relacional estreitamente relacionadas às habilidades de construção visoespacial. Embora em torno de 6 anos de idade a maior parte das crianças com SW se expresse através de frases e evidencie habilidades articulatórias normais ou levemente debilitadas, a maioria apresenta limitações de linguagem que afetam sua chance de sucesso escolar³⁵. Apesar de sua ânsia de interagir com outras pessoas, as crianças com SW apresentam dificuldades significativas de comunicação verbal e não verbal, e de consciência social e cognição social, resultando em problemas no estabelecimento e manutenção de amizades com os colegas. Embora a maioria das crianças com SW não tenha TEA, elas apresentam muitas características em comum com as crianças que têm TEA.

SÍNDROME DE DUPLICAÇÃO 7Q11.23

Em contraste com o número elevado e crescente de estudos de grupos com crianças com SW, existem poucos estudos com crianças com Dup7 e, com exceção de dois⁷⁻⁸, todos são relatos de casos isolados ou de séries de casos. Ao mesmo tempo, a alta prevalência de atraso/transtorno

severo da fala e/ou atraso/transtorno de linguagem indica a importância de serviços de fala-linguagem para crianças com Dup7, muitas das quais não tiveram seu DNA examinado e, portanto, ainda não foram diagnosticadas. Nesta seção, as habilidades intelectuais e de linguagem e fala de crianças com Dup7 são brevemente consideradas. Finalmente, aspectos psicopatológicos que provavelmente afetam a fala e/ou linguagem serão abordados.

DESENVOLVIMENTO INICIAL

Esta seção inicia-se com uma descrição do padrão de forças e fraquezas relativas apresentado por crianças de 2 a 4 anos de idade com Dup7. O desenvolvimento lexical e comunicativo são, então, considerados brevemente.

HABILIDADES COGNITIVAS E DE LINGUAGEM: FORÇAS E FRAQUEZAS RELATIVAS

O MSEL foi administrado a 18 crianças com Dup7, entre 18 e 48 meses, por membros do Laboratório de Ciências do Neurodesenvolvimento. Estatísticas descritivas sobre seu desempenho aparecem na Tabela 1. Esta tabela indica que o nível médio de desempenho geral localizou-se entre o topo da região fronteira e o piso do intervalo médio-inferior, com 5,6% das crianças apresentando escores acima da média e 16,7% no intervalo médio, e apenas 5,6% apresentando escores no piso do teste (atraso moderado a severo). O nível médio de desempenho nas escalas de recepção visual (raciocínio não verbal) e de linguagem receptiva situou-se no intervalo médio, com 11,1% a 16,7% apresentando escores acima da média e 50% a 55,6% no intervalo médio, e apenas 5,6% a 16,7% no piso. Em contraste, na Escala Motora Fina, o nível médio de desempenho situou-se na região fronteira, com 5,6% das crianças no intervalo acima da média, 22,2% no intervalo médio e 16,7% no piso do teste. O desempenho mais fraco foi observado na escala de linguagem expressiva. O nível médio de desempenho localizou-se na região fronteira, com 16,7% das crianças no intervalo médio e 33,3% no piso. De modo geral, entre os 2 e 4 anos de idade, as crianças com Dup7 apresentam habilidades relativamente fortes de linguagem receptiva e raciocínio não verbal e habilidades relativamente fracas de linguagem expressiva.

DESENVOLVIMENTO LEXICAL E COMUNICATIVO

Pouco se sabe a respeito do desenvolvimento inicial da linguagem e da comunicação de crianças com Dup7, em parte porque a maioria das crianças com essa síndrome é atualmente diagnosticada após os 24 meses de idade⁸. Das 7 crianças com 24 a 28 meses de idade, avaliadas no Laboratório de Ciências do Neurodesenvolvimento, 6 apresentaram atraso de linguagem. Uma criança de 22 meses não havia ainda começado a falar. Todas as 7 crianças apresentavam atraso ou transtorno da fala. Como um grupo, as crianças evidenciaram forças relativas nos gestos não verbais (e.g., o gesto de apontar com intenção referencial) e na brincadeira simbólica e de faz-de-conta.

CRIANÇAS EM IDADE ESCOLAR

HABILIDADES INTELECTUAIS

O DAS-II foi administrado a 63 crianças de 4 a 17 anos de idade com Dup7 por membros do Laboratório de Ciências em Neurodesenvolvimento⁷. Estatísticas descritivas são apresentadas na Tabela 2. O nível de desempenho geral médio (GCA) localizou-se no intervalo médio-inferior, com 3,2% das crianças acima da média e 31,7% no nível médio; 17,5% apresentaram escores no intervalo de deficiência intelectual (ID), incluindo 4,8% no intervalo de deficiência severa. O nível médio de desempenho também situou-se no intervalo médio-inferior nas áreas verbal, de raciocínio não verbal e espacial. Na área verbal, 4,8% das crianças apresentaram escores no intervalo médio-superior ou superior à média e 41,3% apresentaram escores no intervalo médio; 14,3% apresentaram escores no intervalo de DI, incluindo 6,3% no intervalo de deficiência severa. Na área de raciocínio não verbal, 6,3% apresentaram escores no intervalo médio-superior ou superior. 9,5% tiveram escores no intervalo de DI, incluindo 1,6% no intervalo correspondente a uma deficiência severa. Na área espacial, 1,6% apresentaram escores acima da média e 39,7% apresentaram escores no intervalo médio; 20,6% apresentaram escores no intervalo de DI, incluindo 6,3% no intervalo de deficiência severa. Embora uma grande variedade de padrões de forças e fraquezas relativas tenha sido evidenciada entre as crianças com Dup7 no nível in-

dividual, o padrão mais comum (presente em 36% dos casos) foi o de um perfil uniforme, sem diferenças significativas entre os EPs nas áreas verbal, de raciocínio não verbal e espacial.

HABILIDADES LEXICAIS

Estatísticas descritivas para o desempenho no PPVT-4 e no EVT-2 são apresentadas na Tabela 3. No PPVT-4, o nível médio de desempenho situou-se no intervalo médio, com 14,3% das crianças obtendo EPs acima da média e 49,2% no intervalo médio; 3,2% das crianças com escores no intervalo de deficiência severa apresentaram escores no piso do teste. No EVT-2, o nível médio de desempenho localizou-se no intervalo médio-inferior: 11,1% com escores no intervalo acima da média e 65,1% no intervalo médio; 7,9% das crianças obtiveram escores no intervalo de deficiência severa, 4,8% das quais no piso do teste.

HABILIDADES GRAMATICAIS

Como pode ser visto na Tabela 3, a maioria das crianças com Dup7 apresentou consideravelmente mais dificuldade na CELF do que no PPVT-4 e no EVT-2. Em cada componente da CELF, uma grande proporção de crianças atingiu o critério de deficiência de linguagem indicado pelos autores do teste. Na CELF pré-escolar-2, apenas 17,9% apresentaram escores acima do intervalo de deficiência de linguagem na estrutura de linguagem; 21,4% na linguagem expressiva; 28,6% na linguagem receptiva; e 32,1% na linguagem nuclear. Na CELF-4, 30,6% apresentaram escores acima do intervalo de deficiência na linguagem nuclear; 30,9% na linguagem expressiva; e 33,3% na linguagem receptiva. Embora nenhuma criança com Dup7 tenha apresentado escores acima do intervalo de deficiência em todos os índices da CELF pré-escolar, 27,8% o fizeram na CELF-4, sugerindo que, relativamente a crianças da mesma IC, as habilidades de linguagem são mais fortes entre crianças mais velhas com Dup7 do que entre crianças mais jovens.

HABILIDADES DE FALA

Os membros do laboratório de Ciências do Neurodesenvolvimento administraram o GFTA-2 em 17 crianças com Dup7, de 4 a 8 anos de idade. Como indicado na Tabela 3, o EP médio localizou-se no intervalo correspondente a uma deficiência moderada da fala, segundo os autores do teste. Apenas 17,6% das crianças apresentaram escores no intervalo médio; 41,2% apresentaram escores no intervalo correspondente a uma deficiência severa, incluindo 11,8% com escores no piso do teste.

Os problemas de fala associados à Dup7 vão bem além das dificuldades de produção de sons consonantais avaliadas pelo GFTA-2. Das 62 crianças entre 4 e 17 anos de idade que realizaram uma avaliação completa da fala, 51 (82,3%) foram diagnosticadas como portadoras de Transtorno do Som da Fala segundo o DSM-5⁷. Todas as 25 crianças mais jovens (4,01 a 6,78 anos de idade) foram diagnosticadas com o Transtorno do Som da Fala; embora a prevalência desse transtorno tenha sido menor entre as crianças mais velhas, ainda assim foi elevada (41,7% para as crianças de 13,89 a 17,55 anos). O EP médio no GCA do DAS-II foi 14 pontos mais baixo para as crianças com Dup7 com Transtorno do Som da Fala do que para aquelas sem esse transtorno⁸.

Diagnósticos formais de tipos específicos de Transtorno do Som da Fala foram feitos para 33 crianças: 52% atingiram o critério pleno para Apraxia Infantil da Fala com um adicional de 42% apresentando sintomas; e 21% atingiram o critério pleno para Disartria com um adicional de 58% evidenciando sintomas⁷.

PSICOPATOLOGIA

O ADIS-P foi administrado aos pais de 63 crianças de 4 a 17 anos de idade com Dup7. A Tabela 4 indica a percentagem de crianças que receberam vários diagnósticos do DSM-IV³³. Como é evidente nessa tabela, transtornos de ansiedade foram muito comuns. Por exemplo, 53% apresentaram fobia específica. Os transtornos de ansiedade que têm o maior impacto são a fobia social (ansiedade social severa), que afetou 50%, e o mutismo seletivo (recusa de falar em alguns contextos, mais comumente na escola ou em outros contextos públicos), que afetou 29%. O transtorno

de ansiedade de separação foi também muito comum, especialmente entre as crianças mais novas. Em alguns casos, esses transtornos (especialmente o mutismo seletivo) podem afetar a disposição da criança de participar de terapias da fala/linguagem. Nessas situações, é possível que um tratamento psicoterápico auxilie a criança a participar mais efetivamente do tratamento da fala/linguagem.

Transtornos externalizantes são também comuns entre crianças com Dup7. Em particular, 35,5% foram diagnosticadas com TDAH e 24,2% foram diagnosticadas com Transtorno Desafiador Opositor ou com Transtorno de Comportamento Disruptivo—sem especificação.

Os pais de 46 crianças com Dup7 de 4 a 17 anos de idade completaram o SRS-2. Conforme indicado na Tabela 5, os escores T médios estão dentro ou próximos do intervalo de deficiência moderada em todos os indicadores, com exceção da cognição social. Uma grande percentagem apresentou escores no intervalo de deficiência moderada e severa: 60,9% na consciência social; 37,0% na cognição social; 65,2% na comunicação social; 56,5% na motivação social; 47,8% em interesses restritos e comportamento repetitivo; 69,6% na escala abreviada de comunicação & interação social; e 55,2% no SRS-2 total.

Tabela 5 - Escores médios (DPs) na Escala de Responsividade Social-2 para Indivíduos de 4 – 17 anos com Síndrome de Williams (N = 110) ou Síndrome da Duplicação 7q11.23 (N = 46)

Síndrome	Consciência Social	Cognição Social	Comunicação Social	Motivação Social	Interesses Restritos & Comp. Repetitivos	Comunicação & Interação Social	Total
Síndrome de Williams	64.92 (9.81)	67.98 (9.16)	63.57 (8.92)	51.65 (9.82)	66.25 (10.87)	63.67 (8.24)	64.60 (8.51)
Síndrome da duplicação 7q11.23	65.83 (9.97)	62.89 (10.33)	69.30 (9.09)	70.74 (13.89)	66.93 (13.36)	69.54 (9.67)	69.61 (10.22)

Abreviações: Comp. = comportamento

Nota: Para todas as escalas SRS-2, a média para escores T = 50, DP = 10 Para a população geral. Escores T maiores indicam maior comprometimento.

SUMÁRIO

Em resumo, as crianças com Dup7 comumente evidenciam habilidades intelectuais no intervalo médio inferior. O padrão de forças e fraquezas relativas parece sofrer mudanças com a idade⁷. No início dos anos pré-escolares, as crianças tipicamente evidenciam forças relativas no raciocínio não verbal e na linguagem receptiva. Embora exista muita variação entre as crianças em idade escolar, o perfil mais comum é relativamente uniforme, com níveis semelhantes de habilidade não verbal, verbal e espacial. Na idade adulta, as habilidades não verbais (raciocínio não verbal, habilidade espacial) são com frequência significativamente mais fortes do que as habilidades verbais. As crianças com Dup7 evidenciam dificuldades consideráveis na produção da fala. A maioria atingiu os critérios necessários para o diagnóstico do Transtorno do Som da Fala, e o QI das crianças com esse diagnóstico foi significativamente inferior ao QI das crianças sem ele. O Transtorno do Som da Fala mais comum foi a Apraxia Infantil da Fala. Transtornos de ansiedade que afetam o funcionamento social (fobia social e mutismo seletivo) foram muito comuns, e aproximadamente metade das crianças apresentou dificuldades acentuadas no que diz respeito à responsividade social. Essas dificuldades coincidem, em parte, com as dificuldades observadas em crianças com TEA e, embora a maioria das crianças com Dup7 não tenha TEA⁷, as crianças com Dup7 são significativamente mais propensas a apresentar esse transtorno do que as crianças na população geral³⁶.

SÍNDROME DE WILLIAMS E SÍNDROME DA DUPLICAÇÃO 7Q11.23: UMA COMPARAÇÃO

A SW e a Dup7 são causadas por variações no número de cópias do mesmo conjunto de 26-28 genes no cromossoma 7q11.23. Indivíduos com SW têm uma cópia a menos desses genes (uma cópia, em vez das duas cópias que os indivíduos na população geral possuem) e indivíduos com Dup7 têm uma cópia a mais (três cópias, em vez de duas). Essas alterações no número de cópias causam padrões de deficiências significativas, resultando na necessidade de terapia da fala e/ou da linguagem para as crianças com ambas as síndromes. O padrão específico de alterações varia

em função da síndrome. Nesta seção, esses padrões são considerados brevemente (Mervis et al. 2015; Morris et al. 2015 [para uma discussão mais detalhada])⁷⁻⁸.

Variações no número de cópias do 7q11.23 afetam de forma negativa a habilidade intelectual geral. Esse efeito é maior na SW do que na Dup7, sendo a média no índice de aprendizagem inicial do Mullen ou no índice de habilidade conceitual geral do DAS-II em torno de 18 pontos a mais para as crianças com Dup7 em comparação com as crianças com SW. A diferença entre os dois grupos de crianças é maior para as habilidades espaciais (em torno de 29 pontos na área espacial do DAS-II), o domínio mais vulnerável na SW.

Embora variações no número de cópias tenham efeitos claros nas habilidades de linguagem e fala na SW e na Dup7, o padrão de relações é mais complexo. O efeito no desenvolvimento inicial da linguagem expressiva é moderado e similar nas duas síndromes (os escores T médios na escala de linguagem expressiva do Mullen são praticamente idênticos). Por outro lado, o efeito no desenvolvimento inicial da linguagem receptiva, de acordo com as normas das Escalas Mullen de Aprendizagem Inicial, é relativamente pequeno na Dup7, mas moderado na SW. Na idade escolar, tanto as crianças com SW quanto aquelas com Dup7 evidenciam forças relativas no vocabulário de palavras concretas, embora os EPs médios sejam aproximadamente 9 pontos mais altos para as crianças com SW. Consistente com suas dificuldades espaciais, o vocabulário de palavras relacionais das crianças com SW é consideravelmente mais limitado do que o vocabulário de palavras concretas. Em ambas as síndromes, as crianças apresentaram muita dificuldade em uma medida *omnibus* das habilidades de linguagem consideradas necessárias para o desempenho bem sucedido na escola (CELF). Entre as crianças mais jovens, aquelas com SW e Dup7 evidenciaram EPs semelhantes nos índices de linguagem nuclear e de estrutura de linguagem, com o índice médio na linguagem expressiva levemente mais alto entre as crianças com SW do que entre as crianças com Dup7, e o índice médio de linguagem receptiva um pouco maior entre as crianças com Dup7 do que entre as crianças com SW. No entanto, entre as crianças mais velhas, o desempenho divergiu entre as duas síndromes. Para as crianças com Dup7, os EPs médios entre as crianças mais velhas foram

semelhantes ou superiores aos encontrados entre as crianças mais jovens, com 28% das crianças mais velhas não apresentando evidência de uma deficiência de linguagem no CELF. No grupo com SW, por outro lado, os EPs médios foram consideravelmente mais baixos entre as crianças mais velhas do que entre as mais jovens e, com exceção de 5%, todas as crianças mais velhas apresentaram evidência de uma deficiência de linguagem, muito provavelmente em função de suas dificuldades com a linguagem mais abstrata da CELF-4. No que diz respeito à fala, o padrão divergiu novamente, mas na direção oposta. Embora os escores médios no GFTA-2 tenham sido significativamente inferiores à média da população geral em ambas as síndromes, o EP médio no grupo com SW foi 18 pontos maior do que o EP médio no grupo com Dup7. Além disso, a maioria das crianças no grupo com Dup7 atingiu os critérios do DSM-5 para o diagnóstico do Transtorno do Som da Fala, mais comumente a Apraxia Infantil da Fala, o que raramente ocorre entre crianças com SW.

Quando os transtornos internalizantes e externalizantes são considerados, várias diferenças em relação às expectativas baseadas na população geral são identificadas. Para as crianças com SW, a fobia específica (65%) foi consideravelmente mais comum do que para as crianças na população geral, e o mesmo ocorreu para o TDAH (61%). As crianças com Dup7 também apresentaram uma alta prevalência de fobia específica (53%) e de TDAH (36%). Entretanto, os transtornos mais sérios de ansiedade encontrados no grupo de crianças com Dup7 foram encontrados muito raramente no grupo de crianças com SW: a fobia social foi diagnosticada em 50% das crianças com Dup7, mas em apenas 2% das crianças com SW (semelhante à prevalência encontrada na população geral e na DI)³⁷; o mutismo seletivo foi diagnosticado em 29% das crianças com Dup7, mas em 0% das crianças com SW. Além disso, a prevalência de transtornos disruptivos do comportamento (24%) foi consideravelmente mais elevada entre as crianças com Dup7 do que entre aquelas com SW (8%).

Características associadas ao TEA foram frequentemente encontradas em ambas as síndromes. De maneira geral, os T escores médios para as crianças com SW no SRS-2 localizaram-se no intervalo de deficiência moderada ou muito próximo dele. A única exceção ocorreu para a motivação social. Para as crianças com Dup7, os escores T médios localizaram-se

no intervalo de deficiência moderada em todos os componentes, com exceção da cognição social. O contraste mais acentuado entre as duas síndromes foi na motivação social: enquanto o escore T médio para as crianças com SW foi muito próximo ao escore médio da população geral, o escore T médio para as crianças com Dup7 localizou-se no intervalo de deficiência moderada, um padrão consistente com a frequência elevada de fobia social nessa síndrome. Em geral, os resultados do SRS-2 para as crianças com SW são consistentes com suas dificuldades de comunicação verbal e não verbal identificadas previamente. Embora a maior parte das crianças com SW ou Dup7 não tenha TEA, e os estudos necessários para determinar a prevalência do TEA nessas síndromes não tenham sido relatados, os resultados publicados indicam que a prevalência é consideravelmente maior do que na população em geral^{8,15,36,38}.

Em conclusão, as comparações de crianças com SW e crianças com Dup7 e entre elas e a população geral sugerem fortemente que um ou mais genes na região da SW no cromossoma 7q11.23 desempenham um papel importante (em interação com outros genes e com o ambiente) no desenvolvimento da habilidade intelectual geral e de diversas habilidades específicas, como a construção visoespacial, a linguagem e a fala, e características associadas à ansiedade social, ao mutismo seletivo e ao TEA. Pesquisas futuras explorando as correlações genótipo/fenótipo através da comparação entre os fenótipos de indivíduos com deleções ou duplicações parciais específicas na região da SW e os fenótipos de indivíduos com deleção ou duplicação da região da SW clássica serão cruciais para a elucidação do papel de genes específicos na região. Por sua vez, novos estudos comportamentais sobre a fala, a linguagem, a cognição, a psicopatologia (e.g., características autistas, fobia social e mutismo seletivo) e suas inter-relações são necessários para avaliar as explicações teóricas propostas para essas relações. Esses estudos contribuirão também para o desenvolvimento de intervenções efetivas para crianças com SW ou Dup7. Os resultados de vários estudos indicam a importância da intervenção precoce para o desenvolvimento da linguagem/fala. Por exemplo: a idade em que crianças com SW adquirem um vocabulário expressivo de 50 palavras correlaciona-se estreitamente com seu QI aos 4 anos¹³; e crianças que aprendem a ler através de métodos fônicos, em vez de métodos globais, tornam-se leitores

mais proficientes e evidenciam melhor compreensão leitora³⁹. A importância da intervenção precoce e intensiva da fala/linguagem para crianças com Dup7 também tem sido documentada; crianças em idade escolar que receberam intervenção precoce e intensiva apresentaram habilidades lexicais e gramaticais consideravelmente mais fortes do que crianças que receberam serviços mais limitados de intervenção⁴⁰.

Até o presente momento, a pesquisa comportamental com grupos grandes de crianças com SW tem sido realizada principalmente nos Estados Unidos e na Europa, e o único estudo de grupo com crianças com Dup7 foi realizado nos Estados Unidos. Estudos com amostras grandes de crianças da América do Sul e da Ásia são necessários. Finalmente, existem poucas comparações transculturais de crianças com SW⁴¹⁻⁴² e nenhuma de crianças com Dup7. Tais comparações são cruciais para a identificação de efeitos culturais nos aspectos fenotípicos específicos que caracterizam essas síndromes.

Agradecimentos: Agradecemos às famílias que participaram da pesquisa relatada neste capítulo. Sua participação contribuiu para acelerar o progresso na compreensão das características de indivíduos com a Síndrome de Williams ou com a Síndrome da Duplicação 7q11.23, fornecendo uma base sólida para a recomendação de intervenções capazes de auxiliar as crianças com essas síndromes a alcançar seu pleno potencial. Agradecemos também a Collen Morris, M.D., Bonnie Klein-Tasman, Ph.D., Shelley Velleman, Ph.D., e Lucy Osborne, Ph.D., que colaboraram em grande parte da pesquisa relatada neste capítulo, e aos membros atuais e antigos do Laboratório de Ciências do Neurodesenvolvimento da Universidade de Louisville. A pesquisa e/ou preparação deste capítulo foi apoiada por financiamentos do “National Institutes of Health” (dotações R37 HD29957 e R01 NS35102), da “Simons Foundation” (dotação SFARI 238896), e da “Williams Syndrome Association” (dotação WSA 0104) a Carolyn Mervis.

REFERÊNCIAS

1. Strømme P, Bjørnstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol.* 2002; 17(4):269-71.
2. Bellugi U, Lichtenberger L, Jones W, Lai Z, St George M. I. The neuro-cognitive profile of Williams Syndrome: a complex pattern of strengths and weaknesses. *J Cogn Neurosci.* 2000; 12(Suppl 1):7-29.
3. Bellugi U, Marks S, Bihrlé A, Sabo H. Dissociation between language and cognitive functions in Williams syndrome. In: Bishop D, Mogford K, editors. *Language development in exceptional circumstances.* Edinburgh: Churchill Livingstone; 1988. p.177-89.
4. Piattelli-Palmarini, M. Speaking of learning: how do we acquire our marvellous facility for expressing ourselves in words? *Nature.* 2001; 411:887-8. doi: 10.1038/35082123.
5. Mervis CB, John AE. Cognitive and behavioral characteristics of children with Williams syndrome: implications for intervention approaches. *Am J Med Genet C Semin Med Genet.* 2010; 154C(2):229-48. doi: 10.1002/ajmg.c.30263.
6. Somerville MJ, Mervis CB, Young EJ, Seo EJ, del Campo M, Bamforth S, et al. Severe expressive-language delay related to duplication of the Williams-Beuren locus. *N Engl J Med.* 2005; 353(16):1694-701. doi: 10.1056/NEJMoa051962.
7. Mervis CB, Klein-Tasman BP, Huffman MJ, Velleman SL, Pitts CH, Henderson DR, et al. Children with 7q11.23 duplication syndrome: psychological characteristics. *Am J Med Genet A.* 2015; 167(7):1436-50. doi: 10.1002/ajmg.a.37071.
8. Morris CA, Mervis CB, Paciorkowski AP, Abdul-Rahman O, Dugan SL, Rope AF, et al. 7q11.23 duplication syndrome: physical characteristics and natural history. *Am J Med Genet A.* 2015; 167(12):2916-35. doi: 10.1002/ajmg.a.37340.
9. Mullen EM. *Mullen scales of early learning.* Circle Pines: American Guidance Service; 1995.
10. Mervis CB, Becerra AM. Language and communicative development in Williams syndrome. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007; 13(1):3-15. doi: 10.1002/mrdd.20140.
11. Fenson L, Marchman VA, Thal DJ, Dale PS, Reznick JS, Bates E. *MacArthur-Bates communicative development inventories: user's guide and technical manual.* 2nd ed. Baltimore: Brookes; 2007.

12. Teixeira ER. A adaptação dos Inventários MacArthur de Desenvolvimento Comunicativo (CDI's) para o português brasileiro [CD-ROM]. In: Anais do II Congresso Nacional da ABRALIN; 2000; Florianópolis, SC. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2000. p. 479-87.
13. Mervis CB, John AE. Precursors to language and early language development in Williams syndrome. In: Farran EK, Karmiloff-Smith A, editors. Neurodevelopmental disorders across the lifespan: a neuroconstructivist approach. Oxford: Oxford University; 2012. p. 187-204.
14. Mervis CB, Morris CA, Klein-Tasman BP, Bertrand J, Kwitny S, Appelbaum LG, et al. Attentional characteristics of infants and toddlers with Williams syndrome during triadic interactions. *Dev Neuropsychol.* 2003; 23(1/2):243-68. doi: 10.1080/87565641.2003.9651894
15. Klein-Tasman BP, Mervis CB, Lord C, Phillips KD. Socio-communicative deficits in young children with Williams syndrome: performance on the Autism Diagnostic Observation Schedule. *Child Neuropsychol.* 2007; 13(5):444-67. doi: 10.1080/09297040601033680.
16. Laing E, Butterworth G, Ansari D, Gsodl M, Longhi E, Panagiotaki G, et al. Atypical development of language and social communication in toddlers with Williams syndrome. *Dev Sci.* 2002; 5(2):233-46. doi: 10.1111/1467-7687.00225.
17. Mervis CB, Bertrand J. Developmental relations between cognition and language: evidence from Williams syndrome. In: Adamson LB, Romski MA, editors. Communication and language acquisition: discoveries from atypical development. New York: Brookes; 1997. p. 75-106.
18. John AE, Mervis CB. Comprehension of the communicative intent behind pointing and gazing gestures by young children with Williams syndrome or Down syndrome. *J Speech Lang Hear Res.* 2010; 53(4):950-60. doi: 10.1044/1092-4388(2009/08-0234).
19. Elliott CD. Differential ability scales. 2nd ed. San Antonio: Psychological Corporation; 2007.
20. Dunn LE, Dunn DM. Peabody picture vocabulary test. 4th ed. Minneapolis: Pearson Assessments; 2007.
21. Williams KT. Expressive vocabulary test. 2nd ed. Minneapolis: Pearson Assessments; 2007.
22. Edmonston NK, Litchfield Thane N. TRC: test of relational concepts. Austin: Pro0Ed; 1988.
23. Elliott CD. Differential ability scales. San Antonio: Psychological Corporation; 1990.

24. Mervis CB, John AE. Vocabulary abilities of children with Williams syndrome: strengths, weaknesses, and relation to visuospatial construction ability. *J Speech Lang Hear Res.* 2008; 51(4):967-82. doi: 10.1044/1092-4388(2008/071).
25. Walsh V. A theory of magnitude: common cortical metrics of time, space and quantity. *Trends Cogn Sci.* 2003; 7(11):483-8. doi: doi:10.1016/j.tics.2003.09.002.
26. Meyer-Lindenberg A, Mervis CB, Berman KF. Neural mechanisms in Williams syndrome: a unique window to genetic influences on cognition and behaviour. *Nat Rev Neurosci.* 2006; 7(5):380-93. doi:10.1038/nrn1906.
27. Semel E, Wiig EH, Secord WA. Clinical evaluation of language fundamentals preschool. 2nd ed. San Antonio: Harcourt Assessment; 2004.
28. Semel E, Wiig EH, Secord WA. Clinical Evaluation of language fundamentals. 4th ed. San Antonio: Harcourt Assessment; 2003.
29. Bento-Gaz AC, Befi-Lopes DM. Adaptation of Clinical evaluation of language functions - 4th edition to Brazilian portuguese. *Codas.* 2014; 26(2):131-7. doi: 10.1590/2317-1782/2014488IN.
30. Bishop D. The children's communication checklist. 2nd ed. London: Psychological Corporation; 2003.
31. Philofsky A, Fidler DJ, Hepburn S. Pragmatic language profiles of school-age children with autism spectrum disorders and Williams syndrome. *Am J Speech Lang Pathol.* 2007; 16(4):368-80. doi:10.1044/1058-0360(2007/040).
32. Goldman R, Fristoe M. Goldman-Fristoe test of articulation. 2nd ed. Circle Pines: American Guidance Service; 2000.
33. Silverman WK, Albano AM. The anxiety disorders interview schedule for DSM-IV: parent interview schedule. San Antonio: Graywind Publications; 1996.
34. Constantino JN. Social responsiveness scale. 2nd ed. Los Angeles: Western Psychological Services; 2012.
35. Mervis CB, Velleman SL. Children with Williams syndrome: language, cognitive, and behavioral characteristics and their implications for intervention. *Perspect Lang Learn Educ.* 2011; 18(3):98-107.
36. Sanders SJ, Ercan-Sencicek AG, Hus V, Luo R, Murtha MT, Moreno-DeLuca D, et al. Multiple recurrent de novo CNVs, including duplications of the 7q11.23 Williams syndrome region, are strongly associated with autism. *Neuron.* 2011; 70(5):863-85. doi:10.1016/j.neuron.2011.05.002.
37. Leyfer O, Woodruff-Borden J, Mervis CB. Anxiety disorders in children with williams syndrome, their mothers, and their siblings: implications for

- the etiology of anxiety disorders. *J Neurodev Disord.* 2009; 1(1):4-14. doi: 10.1007/s11689-009-9003-1.
38. Tordjman S, Anderson GM, Botbol M, Toutain A, Sarda P, Carlier M, et al. Autistic disorder in patients with Williams-Beuren syndrome: a reconsideration of the Williams-Beuren syndrome phenotype. *PLoS One.* 2012; 7(3):e30778. doi:10.1371/journal.pone.0030778.
 39. Mervis CB. Language and literacy development of children with Williams syndrome. *Top Lang Disord.* 2009; 29(2):149-69. 40. Velleman SL, Mervis CB. Children with 7q11.23 duplication syndrome: speech, language, cognitive, and behavioral characteristics and their implications for intervention. *Perspect Lang Learn Educ.* 2011; 18(3):108-116.
 40. Pérez-García D, Brun-Gasca C, Pérez-Jurado L, Mervis CB. Behavioral profiles of 6-14 year-old children with Williams-Beuren syndrome from Spain and the United States: cross-cultural similarities and differences. *Am J Intellect Dev Disabil.* In press 2016.
 41. Zitzer-Comfort C, Doyle T, Masataka N, Korenberg J, Bellugi U. Nature and nurture: Williams syndrome across cultures. *Dev Sci.* 2007; 10(6):755-62. doi: 10.1111/j.1467-7687.200