

A Relevância do Estudo Multidisciplinar dos Transtornos do Desenvolvimento:

o Modelo da Síndrome de Williams

Ana Alexandra Caldas Osório

Maria Cristina Triguero Veloz Teixeira

Como citar: OSÓRIO, A. A. C.; TEIXEIRA, M. C. T. V. A Relevância do Estudo Multidisciplinar dos Transtornos do Desenvolvimento: o Modelo da Síndrome de Williams. *In* : GIACHETI, C. M. (org.). **Avaliação da fala e da linguagem** : perspectivas interdisciplinares. Marília: Oficina Universitária; São Paulo: Cultura Acadêmica, 2016. p.51-72. DOI: <https://doi.org/10.36311/2016.978-85-7983-782-1.p51-72>



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).

A RELEVÂNCIA DO ESTUDO MULTIDISCIPLINAR DOS TRANSTORNOS DO DESENVOLVIMENTO: O MODELO DA SÍNDROME DE WILLIAMS

Ana Alexandra Caldas OSÓRIO

Maria Cristina Triguero Veloz TEIXEIRA

INTRODUÇÃO

Estimativas recentes nos Estados Unidos indicam que cerca de uma em cada 6 crianças dos 3 aos 17 anos apresentam algum tipo de Transtorno do Desenvolvimento (TD), ou seja, uma ou mais condições caracterizadas por alterações cognitivas, sociais, emocionais, comportamentais e/ou motoras¹. Embora não existam dados semelhantes no Brasil, estudos sugerem que entre 7% e 12% das crianças e adolescentes brasileiros apresentam problemas de saúde mental que necessitam de tratamento²⁻³, incluindo-se, provavelmente, nesta percentagem os TD. Os TD manifestam-se desde idades precoces, com consequências duradouras em nível de saúde, educação e cidadania, acarretando importantes custos individuais, familiares e sociais. Assim, é evidente a necessidade de rastrear, diagnosticar e intervir de forma atempada nos TD.

Três linhas de ação são fundamentais para atingir este objetivo⁴. Em primeiro lugar, importa estudar aspectos epidemiológicos como incidência e prevalência dos diferentes transtornos do desenvolvimento. Para o efeito, é necessário levantar e sistematizar dados sobre a quantidade de pessoas com um determinado transtorno, como esse número se altera ao

longo do tempo (aumentando, diminuindo ou permanecendo estável), bem como as características socioeconômicas e demográficas das crianças e famílias afetadas. Isso contribuirá para clarificar quais as populações em maior risco de virem a apresentar o transtorno – por exemplo, quais as idades em que é mais comum o diagnóstico, se existem diferenças entre sexos ou entre etnias, entre outros aspectos. Este levantamento, por sua vez, informará uma segunda linha de ação – a identificação de fatores de risco e causas. O papel da pesquisa científica na procura de fatores que aumentem a probabilidade de ocorrência de um TD, bem como das suas causas, é determinante para o desenvolvimento de esforços de prevenção e intervenção dirigidos a quem mais precisa. Finalmente, no seguimento natural da pesquisa sobre fatores de risco e etiológicos dos TD, surge a melhoria na identificação precoce de alterações no desenvolvimento, proporcionando às crianças e suas famílias o apoio social, educacional e de saúde necessário, da forma mais precoce possível. Nesta linha, a Academia Americana de Pediatria (2001)⁵ determinou o período entre o nascimento e a idade pré-escolar como crítico na identificação de sinais precoces de TD, antes mesmo da presença de um diagnóstico formal. É precisamente no segundo e terceiro pontos que se centra o presente capítulo, no qual argumentamos a favor da necessidade de uma visão interdisciplinar na procura de fatores etiológicos e de risco para os TD, bem como de uma detalhada caracterização dos seus sintomas.

Nesta linha, uma vaga recente de estudos tem procurado aliar uma caracterização detalhada dos TD, por meio das clássicas abordagens desenvolvimentistas e comportamentais, a uma exploração dos fatores biológicos e ambientais que contribuem para tais transtornos. Com este objetivo em mente, cientistas de áreas tão distintas, como a Psicologia, a Educação, a Neurociência ou a Genética, têm unido esforços no sentido de proporcionar informação relevante sobre as complexas inter-relações entre genes, cérebro, ambiente e comportamento. Nesta linha, o objetivo do presente capítulo é apresentar evidência atual e relevante sobre dados comportamentais e de neuroimagem de uma síndrome genética, classificada como doença rara, com importante impacto no neurodesenvolvimento – a Síndrome de Williams (SW) - a partir de uma visão interdisciplinar congregando as áreas da saúde, educação e psicologia. Essa sín-

drome genética, amplamente estudada pelo Programa de Pós-Graduação em Distúrbios do Desenvolvimento (Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Presbiteriana Mackenzie), servirá de modelo para iluminar como a interface entre distintas disciplinas poderá oferecer frutos a vários níveis: desde a pesquisa básica e aplicada, ao aprimoramento de estratégias de rastreio, diagnóstico e intervenção e, a um nível macro, da definição de políticas públicas.

A SW tem uma causa genética conhecida e bem delimitada, resultando da deleção homozigótica de, aproximadamente, 28 genes do cromossomo 7q11.23, incluindo o gene da Elastina⁶. É considerada uma doença rara, uma vez que apresenta uma incidência estimada de um a cada 7.500 nascidos vivos, afetando de forma equivalente homens e mulheres⁷. Os primeiros relatos da síndrome, publicados no início dos anos de 1960, detalhavam um conjunto de problemas cardíacos – nomeadamente estreitamento da aorta - associados a atrasos cognitivos e de crescimento⁸⁻⁹. Para além dos problemas cardiovasculares acima citados, os indivíduos apresentam características faciais distintivas (ex. bochechas proeminentes, pálpebras superiores caídas, boca grande com dentes pequenos e espaçados)¹⁰, bem como uma série de alterações cognitivas, socioemocionais e comportamentais, que passamos a descrever com maior detalhe.

PRINCIPAIS ACHADOS COGNITIVOS

Alterações em indicadores globais de desenvolvimento têm sido reportadas em indivíduos com SW desde idades precoces. Os principais são na aquisição de habilidades de linguagem, atraso nas respostas de balbuciar, comprometimentos em habilidades motoras grossa e fina, especialmente nos movimentos de pinça, dificuldades na manipulação de objetos, atrasos na aquisição e execução de movimentos de pronação e supinação no primeiro ano de vida, atrasos na formação do esquema corporal em relação ao ambiente e percepção do espaço, como também alterações em movimentos posturais de equilíbrio¹¹⁻¹⁴.

O perfil cognitivo de pessoas com SW é heterogêneo. Atribuem-se a ele déficits e habilidades relativamente preservadas, que configuram um conjunto de contrastes quando comparadas entre si, fundamentalmen-

te entre as habilidades de raciocínio verbal e habilidades de raciocínio não verbal ou de execução^{11, 15-16}. Mervis¹⁷ cunhou esse fenômeno como ‘perfil de picos e vales’ (*peak and valley profile*).

Um dos domínios amplamente estudados no padrão cognitivo é a inteligência, que pode ser entendida como a capacidade de resolver problemas, ter habilidades de raciocínio, solucionar problemas, planejar atividades, ter pensamento abstrato e capacidade para efetuar julgamentos, assim como capacidades para aprender a partir de experiências do dia a dia¹⁸⁻¹⁹. De acordo com testes padronizados de inteligência, pessoas com SW apresentam prejuízos globais em habilidades cognitivas avaliadas a partir do quociente de inteligência (QI). Os achados apontam para graus variados de rebaixamento intelectual entre leve e severo, com valores médios de QI, que oscilam em testes de inteligência entre 55 e 65 pontos¹¹. Quando comparado o QI global com o QI referente a habilidades visuoespaciais, comprova-se que os maiores prejuízos são nestas últimas¹². São reportados, também, casos sem a condição de rebaixamento intelectual^{15,20}. Entretanto, mesmo que o QI se encontre nos limites da normalidade, são constatados comprometimentos sociais, comportamentais e adaptativos em níveis variados de severidade²⁰⁻²¹.

Outro componente importante da cognição são as habilidades visuoespaciais. De maneira geral, estas se referem à capacidade de produzir, registrar e lembrar estímulos, transformar imagens e sensações visuais²²⁻²³. São verificados em indivíduos com SW déficits em habilidades relacionadas à cognição visuoespacial, seja em tarefas que demandam a percepção de objetos no ambiente, como em relação ao próprio indivíduo²⁴. Evidências apontam que os prejuízos no desempenho em tarefas que demandam essas habilidades parecem estar associados ao atraso na formação do esquema corporal²⁴. Estudos têm reportado os maiores prejuízos em tarefas como desenhar, montar quebra-cabeças, armar objetos, construção com blocos e arranjo de figuras²⁵⁻²⁶. Essas alterações na cognição visuoespacial prejudicam o funcionamento adaptativo e realização de atividades da vida diária que demandam uma adequada orientação visual no espaço para as mesmas serem executadas com sucesso.

Outro domínio da cognição amplamente estudado na SW é o controle executivo, um fenômeno complexo e multidimensional que se refere a um conjunto de funções e processos cognitivos de ordem supe-

rior que participam da realização de atividades voluntárias independentes, possibilitando ao indivíduo se auto-organizar, antecipar, iniciar ou inibir comportamentos, assim como alterar o comportamento diante de novas situações²⁷. As bases neurológicas do controle executivo encontram-se no córtex pré-frontal, especialmente no córtex pré-frontal lateral e no giro cingulado anterior^{25,28}. Os componentes mais estudados relacionados ao controle executivo têm sido memória de trabalho, controle inibitório e flexibilidade cognitiva²⁹. Quando esses componentes estão alterados, prejuízos em correlatos comportamentais de autocontrole, autorregulação e de funcionamento adaptativo são observados.

Os componentes mais estudados na SW são a memória de trabalho e o controle inibitório. A memória de trabalho define-se como um sistema de capacidade limitada capaz de armazenar e manipular informações. Participam da memória de trabalho os seguintes ciclos: ciclo fonológico, responsável pelo armazenamento de informações acústicas ou ligadas à fala; ciclo visuoespacial, responsável pelo armazenamento de informações visuais e espaciais dos objetos; ciclo executivo central, responsável pelo processamento cognitivo ligado ao ciclo fonológico e à área de armazenamento visual³⁰. Indivíduos com SW apresentam déficit de habilidades de memória de trabalho comprovados em testes padronizados, se comparados com indivíduos com desenvolvimento típico pareados por idade cronológica²⁹. Entretanto, também nessa habilidade, podem ser verificados os mesmos contrastes descritos por Mervis¹⁷, em termos do *peak and valley profile*. O seu desempenho em tarefas que demandam habilidades de memória verbal tende a ser melhor se comparado ao desempenho em tarefas que exigem habilidades de memória visuoespacial²⁹. No endofenótipo desse contraste tem sido discutida a influência de comprometimentos em níveis variados dos ciclos fonológico e visuoespacial da memória de trabalho³¹.

O controle inibitório refere-se à habilidade de inibir comportamentos inapropriados e controlar o foco atencional e pensamento perante estímulos³². Gradativamente, ao longo do desenvolvimento, as crianças se tornam mais capazes para focalizar e concentrar a atenção nas tarefas do dia a dia, o que lhes possibilita ser menos vulneráveis à distração, menos impulsivas e mais capazes de exercer autocontrole³³. A maior parte dos estudos sobre controle inibitório na SW tem sido desenvolvida mediante uso de testes

neuropsicológicos ou de inventários ou checklists que são baseados no relato de informantes³⁴. Déficits em habilidades de atenção sustentada e seletiva, categorização, memória de trabalho, planejamento e inibição de respostas são verificadas em crianças e adolescentes com SW, comprometendo expressivamente o funcionamento adaptativo dessas pessoas³⁵.

Outras evidências mostram que, especialmente crianças com SW, podem apresentar prejuízos mais acentuados de controle inibitório na presença de outras condições psiquiátricas sobrepostas, como o Transtorno de Déficit de Atenção/Hiperatividade (TDAH)^{15,34,36}. Estudos experimentais que compararam crianças com desenvolvimento típico e crianças com SW pareadas por faixa etária reportam que, em testes neuropsicológicos, crianças com SW cometem um número maior de erros por omissão, de respostas perseverativas e apresentam maiores déficits de flexibilidade cognitiva³⁷. No estudo de Foti et al. (2015)²⁵, relacionado a alguns indicadores de desempenho global em tarefas que avaliam flexibilidade cognitiva, não se constatou diferença estatisticamente significativa entre o grupo de crianças com SW e o grupo com desenvolvimento típico pareadas por idade, por exemplo, no número de ensaios para solucionar a tarefa. Os autores levantam a hipótese de que, provavelmente, as maiores diferenças entre os grupos estivessem associadas a déficits de memória de curto prazo, muito mais do que a um comprometimento no processamento de informações visuoespaciais. Mais recentemente, um estudo procurou comparar o padrão de associações entre o funcionamento executivo - memória de trabalho, controle inibitório e flexibilidade cognitiva - e o QI, em uma amostra de indivíduos com SW e um grupo de indivíduos com desenvolvimento típico da mesma idade cronológica. Em primeiro lugar, o estudo revelou associações de maior magnitude entre as diferentes funções executivas no grupo SW, confirmando um comprometimento global a este nível. Por outro lado, embora em ambos os grupos a memória de trabalho tenha mostrado a associação mais forte com o QI, a magnitude das associações entre as três funções executivas e a medida de inteligência foi substancialmente maior para a SW³⁸.

Em relação às habilidades de linguagem, podem ser constatados também alguns contrastes e assimetrias³⁹. Em idades precoces de desenvolvimento, podem ser observadas habilidades expressivas de linguagem relativamente preservadas (aprendem palavras, mesmo antes de poder

associá-las a objetos concretos)⁴⁰. Na fala, verificam-se alterações sintático-pragmáticas e estruturais na formação de sentenças, disfluências e dificuldades para segmentar palavras^{16,39,41}. Em testes padronizados para avaliação de linguagem receptiva, crianças com SW em idade pré-escolar podem ter desempenhos semelhantes ao de crianças com desenvolvimento típico⁴²⁻⁴³. Na medida em que aumenta a idade, essas diferenças se acentuam podendo ser confirmados déficits em habilidades receptivas e expressivas de linguagem. Braga (2013)⁴² e Lima (2015)⁴⁴ avaliaram indicadores de habilidades de linguagem receptiva em dois momentos distintos em um grupo de crianças com SW (aos quatro-cinco anos e aos seis-sete anos, com a entrada no primeiro ano de escolarização). Neste grupo, algumas crianças que tinham indicadores de habilidades receptivas de linguagem preservadas aos quatro-cinco anos de idade⁴², mediante uso do Teste de Vocabulário por Imagem Peabody, mostraram prejuízos quando avaliados novamente aos seis-sete anos⁴⁴.

PRINCIPAIS ACHADOS COMPORTAMENTAIS E CONDIÇÕES PSIQUIÁTRICAS

São características do fenótipo comportamental de crianças com SW alterações comportamentais e emocionais, como, por exemplo, agitação motora, impulsividade, comportamentos disruptivos, estereotipias corporais (balançar o corpo e a cabeça, predominantemente), estereotipias gestuais (maneirismos com as mãos) e estereotipias verbais (uso repetido de clichés); podem apresentar, também, comportamentos autoagressivos como cutucar diferentes partes do corpo^{11,41}. Em idade adulta, algumas características associadas à agitação motora e comportamentos disruptivos se amenizam, predominando os problemas de comportamento de tipo estereotipado cuja frequência e severidade associam-se com o grau de rebai-xamento intelectual⁴⁵.

Há mais de uma década, tem sido comprovada a predisposição que pessoas com SW têm para a hypersociabilidade⁴⁶. As principais características do fenótipo social da SW são a responsividade emocional e social e uma hipersletividade atencional a faces. A SW tem servido como modelo para testar a relação entre características do fenótipo social desta e genes imbricados em funções sócio-emocionais, assim como a participação de sistemas

neurais alterados, especialmente aqueles encarregados do controle da oxitocina e vasopressina⁴⁷. Crianças e adolescentes em geral apresentam uma responsividade emocional excessiva, tornando a sociabilidade destes especialmente aumentada e com pouca seletividade nos contatos interpessoais (inclusive com pessoas estranhas ao convívio familiar e/ou social rotineiro⁴⁷⁻⁴⁸. Contudo essa hipersociabilidade apresenta diversas peculiaridades quando são avaliados os domínios da comunicação e da cognição social. Verificam-se nessas especificidades que algumas delas são compartilhadas entre pessoas com SW e pessoas com Transtorno do Espectro Autista (TEA), sendo este um dos transtornos do neurodesenvolvimento em que a afetação desses domínios é cardinal para o estabelecimento do diagnóstico¹⁹.

O solapamento de alguns dos sinais clínicos de TEA no fenótipo comportamental de indivíduos com SW tem motivado a realização de estudos para verificação de possíveis casos de SW com o fenótipo comportamental típico de autismo. Estudo realizado com 9 indivíduos entre 4 e 37 anos, com diagnóstico clínico de SW e critérios clínicos de TEA, confirmou que, tanto nos primeiros 4-5 anos de vida como no momento da avaliação, foram verificadas alterações nos 3 domínios principais de TEA⁴⁹. Esses domínios foram a comunicação social, a interação social recíproca e os comportamentos repetitivos e interesses restritos. Essa verificação foi feita mediante uso dos instrumentos '*Autism Diagnostic Interview/ADI-R*' e '*Autism Diagnostic Observation Schedule/ADOS*'⁴⁹. Dentre as principais alterações identificadas pelos pais, inclusive no primeiro ano de vida dos filhos, estavam o isolamento, déficits de contato visual e de sorriso social e dificuldades na expressão facial e vocalizações dirigidas a outras pessoas. Outras alterações identificadas entre quatro e cinco anos com uso da ADI-R indicaram déficits graves em indicadores da cognição social, especialmente a atenção compartilhada.

Klein-Tasman et al. (2009)⁵⁰ também verificaram, em um grupo de 30 crianças entre 2^{1/2} e 5^{1/2} anos de idade, déficits nos domínios da interação social recíproca, comportamentos repetitivos, interesse restrito e jogo simbólico. Características do fenótipo do autismo na SW também têm sido identificadas em indivíduos nos quais o mecanismo gerou uma duplicação e não uma deleção. Neste caso, é a síndrome da duplicação 7q11.23 ou '7q11.23, 'duplication syndrome'. Estudo de Mervis et al. (2015)⁵¹ reportou também diversos sintomas de TEA nesta síndrome.

Por exemplo: habilidades sociais pobres, interesses restritos, prejuízos na atenção compartilhada e jogo simbólico e déficits de repertórios comportamentais adequados a interações sociais. Outras condições psiquiátricas, como o Transtorno Generalizado de Ansiedade, Fobias específicas e, predominantemente, o Transtorno do Déficit de Atenção/Hiperatividade, são verificadas em crianças, adolescentes e adultos com a síndrome⁵².

PRINCIPAIS ACHADOS NEUROIMAGIOLÓGICOS

O comportamento e cognição humanos, nas suas distintas dimensões, são simultaneamente localizados e distribuídos por redes neuronais⁵³. Assim, e à semelhança das constelações sintomáticas que as caracterizam, as alterações cerebrais encontradas nos TD são geralmente múltiplas e difusas, e resultam de trajetórias atípicas precoces do desenvolvimento anatômico e funcional do cérebro⁵⁴.

Nesta linha, as atuais técnicas de neuroimagem – globalmente seguras e cada vez menos invasivas – são de grande utilidade para os pesquisadores interessados em analisar os processos neuronais subjacentes ao desenvolvimento típico e atípico. Tratam-se de técnicas que permitem, de forma direta ou indireta, conhecer a anatomia e a função do cérebro humano e podem ser divididas em duas grandes categorias: estruturais e funcionais.

A neuroimagem estrutural oferece informação anatômica estática e, quando aplicada ao estudo dos TD, permite a identificação de alterações em regiões cerebrais específicas – seja em forma, volume ou densidade das mesmas. Uma das principais técnicas de neuroimagem estrutural diz respeito à Ressonância Magnética (RM). É um método amplamente usado em pesquisa na medida em que oferece imagens com elevada resolução espacial e em múltiplos planos⁵⁴. Ao contrário de outras técnicas, como a Tomografia Computadorizada, a RM não implica o uso de radiação ionizante (como Raio-X), sendo assim considerada bastante segura e, portanto, mais favorável para uso em pesquisa. O princípio geral da RM é que diferentes tecidos – como, por exemplo, substância branca, substância cinzenta ou osso do crânio – respondem de forma distinta à estimulação eletromagnética. Assim, a administração dessa estimulação “devolve” padrões de ressonância que permitem criar mapas detalhados da citoarquitetura cerebral.

Por seu lado, a neuroimagem funcional tem dado um contributo determinante à Neurociência do Desenvolvimento na medida em que fornece dados fisiológicos dinâmicos associados ao desempenho de tarefas específicas. A neuroimagem funcional pode ser organizada em técnicas diretas e indiretas. As técnicas diretas (por vezes chamadas também de eletrofisiológicas) permitem a medição de atividade elétrica decorrente do disparo de grupos de neurônios, e incluem uma das mais antigas formas de avaliação do funcionamento cerebral – a Eletroencefalografia, ou EEG⁵⁵. O princípio básico da EEG é que a atividade elétrica de populações de neurônios é detectável no escalpo. Trata-se de uma técnica de amplo uso em pesquisa, pois apresenta inúmeras vantagens, tais como: excelente resolução temporal (medições em tempo real da atividade cerebral); não é invasiva; e implica um custo relativamente baixo. Já as técnicas indiretas (também chamadas de hemodinâmicas) permitem a avaliação de alterações regionais de fluxo sanguíneo e de atividade metabólica no cérebro. Uma das técnicas mais difundidas resulta de uma adaptação da RM – a RM funcional (RMf). O princípio base da RMf é que o sangue mais oxigenado (que afluí às áreas cerebrais recrutadas durante a execução de tarefas específicas) possui uma ressonância magnética distinta de sangue menos oxigenado. Assim, a aplicação de campos magnéticos permite a avaliação de mudanças na proporção de sangue mais ou menos oxigenado nas regiões de interesse, resultantes de atividade neuronal. Em comparação com a EEG, a RMf oferece uma resolução espacial superior, permitindo informação detalhada sobre as regiões de maior atividade neuronal. No entanto, na medida em que a resposta hemodinâmica surge alguns segundos após a ativação neuronal que a origina, a RMf apresenta uma resolução temporal inferior à EEG.

Desse modo, o uso de técnicas de neuroimagem apresenta o potencial de oferecer importantes contributos ao estudo do desenvolvimento típico e atípico.

Descrevemos, a seguir, os principais achados estruturais e funcionais na SW. Salientamos que não pretendemos apresentar de forma exaustiva toda a evidência disponível (para o efeito, sugerimos a consulta dos trabalhos de Jackowski et al. (2009)⁵⁶ e Martens, Wilson e Reutens (2008)¹⁶, mas antes proporcionar uma visão global das principais evidên-

cias de alterações estruturais e funcionais e suas potenciais implicações para os padrões de funcionamento cognitivo e comportamental na SW.

ALTERAÇÕES ESTRUTURAIS

Diversos estudos indicam uma redução significativa de volume cerebral total na SW em comparação com indivíduos com desenvolvimento típico – entre 13% e 18% - que parece derivar principalmente de uma redução desproporcionada de substância branca^{31,57-58}. Ademais, a forma cerebral parece estar alterada nesta síndrome, com evidências de redução volumétrica de regiões parieto-occipitais (mas relativa preservação de regiões frontais), bem como corpo caloso mais curto e com curvatura menos pronunciada⁵⁹⁻⁶⁰. Curiosamente, estudos recentes têm demonstrado que o cerebelo – estrutura tradicionalmente implicada no funcionamento motor, mas que se comprovou ter também um importante papel no funcionamento socioemocional⁶¹ – se encontra relativamente aumentado na SW, e que isso talvez se deva a uma proporção mais equilibrada de substância branca e cinzenta nesta região, em contraste com a significativa redução de substância branca no cérebro⁵⁶.

Em um detalhado estudo neuroanatômico, Reiss et al. (2004)⁶² observaram a presença de anomalias estruturais em áreas relevantes para as habituais alterações cognitivas e comportamentais da SW. Por exemplo, mesmo após controlarem o efeito do reduzido volume cerebral global, os autores verificaram reduções de substância cinzenta no tálamo e no lobo occipital, bem como densidade reduzida de substância cinzenta em várias regiões do sistema visuoespacial. Foram também reportados aumentos de volume e densidade da substância cinzenta de áreas como amígdala, córtex orbitofrontal e pré-frontal medial, cíngulo anterior, ínsula e circunvolução temporal superior - áreas associadas ao processamento de emoções e de rostos.

Na mesma linha, vários outros estudos corroboraram a existência de alterações neuroanatômicas consistentes com dois dos domínios mais significativamente atípicos na SW. Por um lado, Meyer-Lindenberg et al. (2004)⁶³ reportaram reduções de volume de substância cinzenta no sulco intraparietal, enquanto⁶⁴ encontraram um padrão de maior girificação nas regiões do cúneo, pré-cúneo e regiões occipitais. As regiões identifica-

das por ambos os estudos são reconhecidamente recrutadas em tarefas de construção visuoespacial. No que diz respeito a áreas associadas ao funcionamento socioemocional, Meyer-Lindenberg et al. (2005)⁶⁵ identificaram reduções de volume de substância cinzenta no córtex orbitofrontal, enquanto diversos outros estudos reportaram a preservação ou até o aumento relativo de volume amigdalár na SW em comparação com o desenvolvimento típico⁶⁶⁻⁶⁸.

Em suma, diversos autores atestam que a morfologia do cérebro dos indivíduos com SW estará relacionada com o seu perfil cognitivo e comportamental¹⁶. De forma geral, a relativa preservação de estruturas límbicas (ex. Reiss et al., 2000⁵⁸), em contraste com significativas reduções volumétricas nas regiões parieto-occipitais⁶⁹, poderá estar na base do comportamento desinibido e hipersociável, bem como das dificuldades visuoespaciais apresentadas pelas pessoas com SW¹⁶. A importância do estudo dos correlatos neuroanatômicos na SW é inegável, porém o estudo dos padrões de funcionamento cerebral decorrentes do processamento de estímulos oferece dados essenciais para a melhor compreensão das alterações cognitivas e comportamentais do transtorno.

ALTERAÇÕES FUNCIONAIS

No que concerne ao funcionamento cerebral, começaremos por elencar alguns dos principais dados obtidos por meio de EEG, para então avançar resultados obtidos com RMf. Na medida em que os estudos funcionais têm como objetivo explorar padrões dinâmicos de funcionamento do cérebro em resposta a um determinado estímulo, iremos apresentar estudos em duas importantes áreas de funcionamento, reconhecidamente alteradas nesta síndrome: processamento de informação socioemocional e visuoespacial.

Estudos com EEG têm demonstrado padrões alterados de processamento de rostos humanos na SW. Por exemplo: Mills et al (2013)⁷⁰ verificaram que, enquanto adultos clinicamente saudáveis apresentavam potenciais relacionados a eventos (avaliados via EEG) distintos no reconhecimento de rostos na posição normal em comparação com rostos na posição invertida, a sua amostra de adultos com SW parecia processar de

forma idêntica rostos nas duas posições. Por outro lado, estudos dedicados ao processamento de informação visual de natureza não social têm relatado alterações ao nível do processamento de informação global versus local. Key e Dykens (2011)⁷¹ verificaram que a sua amostra de SW não apresentava os padrões esperados de resposta neuronal à informação local. O estudo sugere que indivíduos com SW têm tendência a processar predominantemente a configuração global dos estímulos, apresentando dificuldade no processamento de detalhes locais.

Estudos com EEG demonstraram também uma organização atípica da atividade cerebral relativa ao processamento de estímulos auditivos e de linguagem. Por exemplo: quando comparados com indivíduos controle e com autismo, indivíduos com SW apresentaram um efeito de integração semântica superior relativamente a finais de frase incongruentes⁷². Por seu lado, Pinheiro et al. (2011)⁷³ procuraram caracterizar a resposta eletrofisiológica à prosódia neutra, feliz e zangada (com ou sem conteúdo semântico e sintático) na SW, tendo observado padrões atípicos de processamento auditivo em componentes de processamento precoce de informação emocional vocal, em comparação com o desenvolvimento típico.

Para além de estudos com EEG, cada vez mais grupos de pesquisa têm procurado expandir o conhecimento sobre o funcionamento cerebral da SW – nomeadamente sobre as áreas ativadas durante determinadas tarefas - fazendo uso de RMf. Em seguida, sintetizamos os principais resultados obtidos por meio desta técnica.

Relativamente a estudos centrados em áreas recrutadas em tarefas visuais, a evidência disponível aponta para um prejuízo da função da rota dorsal, mas uma relativa preservação da rota ventral na SW, congruente com dados comportamentais de forte prejuízo na percepção visuoespacial, mas bom desempenho em tarefas de reconhecimento de rostos^{56,63,74}. O processamento neuronal de informação visual segue duas rotas principais: a rota ventral, que une áreas occipitais a áreas temporais e é responsável pela identificação e reconhecimento dos elementos visuais (como objetos e rostos) – *O quê/ Quem*; e a rota dorsal, em que a informação segue da região occipital para a parietal e está relacionada com o processamento de informação sobre a localização espacial e movimentos dos elementos – *Onde/Como*⁷⁵. Nesta linha, o estudo de Meyer-Lynderberg et al. (2004)⁶³, realizado com uma amostra

de indivíduos com SW (de alto funcionamento), encontrou hipoativação da região parietal da rota dorsal, bem como ativação ventral normal durante a execução de tarefas de processamento visual, oferecendo confirmação empírica à hipótese de déficit da rota dorsal acima descrita.

No que concerne a aspectos socioemocionais, dados de RMf sugerem uma dissociação entre processamento de ameaça social e não social, consistente com dados comportamentais que mostram que indivíduos com SW tendem a apresentar elevada ansiedade em resposta a estímulos não sociais (ex. ruídos fortes), mas desinibição exagerada em resposta a estímulos sociais (ex. pessoas desconhecidas)^{52, 76-78}. Nesta linha, o estudo de Meyer-Linderberg et al. (2005)⁶⁵ verificou que, quando expostos a cenas ameaçadoras, indivíduos com SW apresentavam maiores níveis de ativação da amígdala do que a amostra de controles clinicamente saudáveis. Porém o inverso ocorreu em resposta à visualização de rostos ameaçadores, verificando-se uma redução da ativação amigdalar na SW. A amígdala é uma região cerebral fortemente recrutada na avaliação de pistas ambientais, nomeadamente de ameaça, e o seu funcionamento parece estar alterado na SW. Efetivamente, os mesmo autores verificaram padrões atípicos de conectividade entre a amígdala e a região do córtex orbitofrontal, que poderão estar na base da dissociação entre ansiedade social e não social nesta síndrome.

CONCLUSÕES

No presente capítulo buscou-se apresentar evidência recente e relevante acerca dos perfis cognitivos, comportamentais, neuroanatômicos e neurofuncionais da SW. Tratando-se de um transtorno de causa genética bem delimitada, o seu estudo oferece uma oportunidade inigualável para o esclarecimento de como alterações no genoma se expressam no desenvolvimento da cognição, comportamento e cérebro dos indivíduos afetados¹⁶. Porém tal objetivo apenas poderá ser satisfatoriamente perseguido através de uma visão interdisciplinar que congregue diversas disciplinas. Consideramos que áreas tão distintas, como a Psicologia, a Educação, a Linguística, a Genética, a Neurologia, a Biologia, a Engenharia ou as Ciências da Computação, poderão, em conjunto, dar um contributo lar-

gamente superior ao estudo da Neurociência do Desenvolvimento do que cada uma isoladamente. Considerando os efeitos sinérgicos observados pela evidência que se vêm acumulando, estudos futuros na área do desenvolvimento humano e seus transtornos poderão implementar ativamente o diálogo interdisciplinar, gerando novo conhecimento mais rico e completo e, conseqüentemente, com maior potencial de impacto no diagnóstico e atendimento aos pacientes com TD e suas famílias.

REFERÊNCIAS

1. Boyle CA, Boulet S, Schieve LA, Cohen RA, Blumberg SJ, Yeargin-Allsopp M, et al. Trends in the prevalence of developmental disabilities in US children, 1997-2008. *Pediatrics*. 2011; 127(6):1034-42. doi: 10.1542/peds.2010-2989.
2. Paula CS, Duarte CS, Bordin IA. Prevalence of mental health problems in children and adolescents from the outskirts of Sao Paulo City: treatment needs and service capacity evaluation. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007; 29(1):11-7. doi: 10.1590/S1516-44462006005000012.
3. Paula CS, Lauridsen-Ribeiro E, Wissow L, Bordin IA, Evans-Lacko S. How to improve the mental health care of children and adolescents in Brazil: actions needed in the public sector. *Rev Bras Psiquiatr*. 2012; 34(3):334-51. doi 10.1016/j.rbp.2012.04.001
4. Centers for Disease Control and Prevention. Developmental disabilities [homepage in the internet]. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention; 2015 [cited 2015 nov 5]. Available from: <http://www.cdc.gov/ncbddd/developmentaldisabilities/about.html#ref>
5. Committee on Children With Disabilities. Developmental surveillance and screening of infants and young children. *Pediatrics*. 2001; 108(1):192-6.
6. Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P, et al. Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet*. 1993; 5(1):11-6. doi:10.1038/ng0993-11.
7. Strømme P, Bjørnstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol*. 2002; 17(4):269-71. doi: 10.1177/088307380201700406.
8. Beuren AJ, Apitz J, Harmjanz D. Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation*. 1962; 26(6):1235-40. doi: 10.1161/01.CIR.26.6.1235.

9. Williams JCP, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation*. 1961;24(6):1311-8. doi: 10.1161/01.CIR.24.6.1311.
10. Morris CA, Mervis CB. Williams syndrome and related disorders. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2000; 1:461-84. doi: 10.1146/annurev.genom.1.1.461.
11. 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. doi: 10.1044/lle18.3.98.
12. 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.
13. Almeida MM, Formiga CKMR. Avaliação da motricidade ampla e fina na Síndrome de Williams: relato de caso. *Motriz: Rev Educ Fis*. 2010; 16(4):913-9. doi: 10.5016/1980-6574.2010v16n4p913.
14. Masataka N. Why early linguistic milestones are delayed in children with Williams syndrome: late onset of hand banging as a possible rate-limiting constraint on the emergence of canonical babbling. *Dev Sci*. 2001; 4(2):158-64. doi 10.1111/1467-7687.00161.
15. Van Herwegen J. Williams syndrome and its cognitive profile: the importance of eye movements. *Psychol Res Behav Manag*. 2015; 8:143-51. doi: 10.2147/PRBM.S63474.
16. Martens MA, Wilson SJ, Reutens DC. Research review: Williams syndrome: a critical review of the cognitive, behavioral, and neuroanatomical phenotype. *J Child Psychol Psychiatry*. 2008; 49(6):576-608.
17. Mervis CB. Williams syndrome: 15 years of psychological research. *Dev Neuropsychol*. 2003; 23(1/2):1-12.
18. Mansur-Alves M, Flores-Mendoza C. Working memory training does not improve intelligence: evidence from brazilian children. *Psicol Reflex Crít*. 2015; 28(3):474-82. doi: 10.1590/1678-7153.201528306.
19. American Psychiatric Association. *Diagnostic and statistical manual of mental health disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington: American Psychiatric; 2013. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596.
20. Teixeira MCTV, Baraldi GS, Emerich DR, Miklos MLW, Silva NA, Marino RLF, et al. Indicadores sócio emocionais do espectro do autismo em pessoas com síndrome de Williams. *Psicol Teor Prát*. 2016; 18(1):prelo.
21. Levy Y, Smith J, Tager-Flusberg H. Word reading and reading-related skills in adolescents with Williams syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*. 2003; 44(4):576-87. doi: 10.1111/1469-7610.00146.

22. Primi R. Inteligência: avanços nos modelos teóricos e nos instrumentos de medida. *Aval Psicol.* 2003; 2(1):67-77.
23. Schelini PW. Teoria das inteligências fluida e cristalizada: início e evolução. *Estud Psicol.* 2006; 11(3):323-32. doi: 10.1590/S1413-294X2006000300010.
24. Farran EK, Jarrold C, Gathercole SE. Block design performance in the Williams syndrome phenotype: a problem with mental imagery? *J Child Psychol Psychiatry.* 2001; 42(6):719-28. doi: 10.1111/1469-7610.00768.
25. Foti F, Sdoia S, Menghini D, Mandolesi L, Vicari S, Ferlazzo F, et al. Are the deficits in navigational abilities present in the Williams syndrome related to deficits in the backward inhibition? *Front Psychol.* 2015; 6:287. doi: 10.3389/fpsyg.2015.00287.
26. Nunes MM, Honjo RS, Dutra RL, Amaral VS, Amaral VAS, Oh HK, et al. Assessment of intellectual and visuo spatial abilities in children and adults with Williams syndrome. *Univ Psychol.* 2013; 12(2):581-9. doi:10.11144/Javeriana.UPSY12-2.aiva.
27. Toplak ME, West RF, Stanovich KE. Practitioner review: do performance-based measures and ratings of executive function assess the same construct? *J Child Psychol Psychiatry.* 2013; 54(2):131-43. doi: 10.1111/jcpp.12001.
28. Capovilla AGS. Desenvolvimento e validação de instrumentos neuropsicológicos para avaliar funções executivas. *Aval Psicol.* 2006; 5(2):239-41.
29. Carney DP, Brown JH, Henry LA. Executive function in Williams and Down syndromes. *Res Dev Disabil.* 2013; 34(1):46-55. doi: 10.1016/j.ridd.2012.07.013.
30. Primi R. Inteligência fluida: definição fatorial, cognitiva e neuropsicológica. *Paidéia.* 2002; 12(23):57-75. doi: 10.1590/S0103-863X2002000200005.
31. Sampaio A, Sousa N, Fernández M, Vasconcelos C, Shenton ME, Gonçalves OF. MRI assessment of superior temporal gyrus in Williams syndrome. *Cogn Behav Neurol.* 2008; 21(3):150-6. doi: 10.1097/WNN.0b013e31817720e4.
32. Sebastian A, Jung P, Krause-Utz A, Lieb K, Schmahl C, Tüscher O. Frontal dysfunctions of impulse control—a systematic review in borderline personality disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Front Hum Neurosci.* 2014; 8:698. doi: 10.3389/fnhum.2014.00698.
33. Mourão Junior CA, Melo LBR. Integração de três conceitos: função executiva, memória de trabalho e aprendizado. *Psicol Teor Pesq.* 2011; 27(3):309-14. doi: 10.1590/S0102-37722011000300006.
34. Hocking DR, Reeve J, Porter MA. Characterising the profile of everyday executive functioning and relation to iq in adults with williams syndrome: is

- the brief adult version a valid rating scale? PLoS One. 2015; 10(9):e0137628. doi: 10.1371/journal.pone.0137628.
35. Menghini D, Addona F, Costanzo F, Vicari S. Executive functions in individuals with Williams syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2010; 54(5):418-32. doi:10.1111/j.1365-2788.2010.01287.x.
 36. Reilly C, Senior J, Murtagh L. ASD, ADHD, mental health conditions and psychopharmacology in neurogenetic syndromes: parent survey. *J Intellect Disabil Res.* 2015; 59(4):307-18. doi: 10.1111/jir.12147.
 37. Foti F, Sdoia S, Menghini D, Vicari S, Petrosini L, Ferlazzo F. Out with the Old and in with the New--Is Backward Inhibition a Domain-Specific Process? *PLoS One.* 2015; 10(11):e0142613. doi: 10.1371/journal.pone.0142613.
 38. Osório A, Cruz R, Sampaio A, Garayzábal E, Martínez-Regueiro R, Gonçalves ÓF, et al. How executive functions are related to intelligence in Williams syndrome. *Res Dev Disabil.* 2012; 33(4):1169-75. doi: 10.1016/j.ridd.2012.02.003.
 39. Fidler DJ, Philofsky A, Hepburn SL. Language phenotypes and intervention planning: bridging research and practice. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev.* 2007; 13(1):47-57.
 40. Mervis CB, Robinson BF. Expressive vocabulary ability of toddlers with Williams syndrome or Down syndrome: a comparison. *Dev Neuropsychol.* 2000; 17(1):111-26. doi: 10.1207/S15326942DN1701_07.
 41. Teixeira MC, Monteiro CR, Velloso RL, Kim CA, Carreiro LR. Behavioral and cognitive phenotype of children and adolescents with Williams-Beuren Syndrome. *Pro Fono.* 2010; 22(3):215-20. doi: 10.1590/S0104-56872010000300010.
 42. Braga AC. Perfil neuropsicológico e comportamental, indicadores de desenvolvimento e funcionamento adaptativo de crianças com síndrome de Williams em idade pré-escolar [dissertação]. São Paulo (SP): Universidade Presbiteriana Mackenzie; 2013.
 43. Volterra V, Caselli MC, Capirci O, Tonucci F, Vicari S. Early linguistic abilities of Italian children with Williams syndrome. *Dev Neuropsychol.* 2003; 23(1/2):33-58. doi: 10.1080/87565641.2003.9651886.
 44. Lima SFB. Treino de consciência fonológica e intervenção comportamental em ambientes familiar e escolar de crianças com Síndrome de Williams [dissertação]. São Paulo (SP): Universidade Presbiteriana Mackenzie; 2015.
 45. Gagliardi C, Martelli S, Tavano A, Borgatti R. Behavioural features of Italian infants and young adults with Williams-Beuren syndrome. *J Intellect Disabil Res.* 2011; 55(2):121-31. doi: 10.1111/j.1365-2788.2010.01376.x.

46. Ng R, Järvinen A, Bellugi U. Characterizing associations and dissociations between anxiety, social, and cognitive phenotypes of Williams syndrome. *Res Dev Disabil.* 2014; 35(10):2403-15. doi: 10.1016/j.ridd.2014.06.010.
47. Järvinen A, Korenberg JR, Bellugi U. The social phenotype of Williams syndrome. *Curr Opin Neurobiol.* 2013; 23(3):414-22. doi: 10.1016/j.conb.2012.12.006.
48. Egger JI, Wingbermühle E, Verhoeven WM, Dijkman M, Radke S, de Bruijn ER, et al. Hypersociability in the behavioral phenotype of 17q21.31 microdeletion syndrome. *Am J Med Genet A.* 2013; 161A(1):21-6. doi:10.1002/ajmg.a.35652.
49. Tordjman S, Anderson GM, Botbol M, Toutain A, Sarda P, Carlier M, et al. Autistic disorder in patients with Williams-Beuren syndrome: a re-consideration of the Williams-Beuren syndrome phenotype. *PLoS One.* 2012;7(3):e30778. doi: 10.1371/journal.pone.0030778.
50. Klein-Tasman BP, Phillips KD, Lord C, Mervis CB, Gallo FJ. Overlap with the autism spectrum in young children with Williams syndrome. *J Dev Behav Pediatr.* 2009; 30(4):289-99. doi: 10.1097/DBP.0b013e3181ad1f9a.
51. 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.
52. Leyfer OT, Woodruff-Borden J, Klein-Tasman BP, Fricke JS, Mervis CB. Prevalence of psychiatric disorders in 4 to 16-year-olds with Williams syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006; 141B(6):615-22.
53. Mesulam MM. Large-scale neurocognitive networks and distributed processing for attention, language, and memory. *Ann Neurol.* 1990; 28(5):597-613.
54. Frank Y, Pavlakis SG. Brain imaging in neurobehavioral disorders. *Pediatr Neurol.* 2001; 25(4):278-87. doi: 10.1016/S0887-8994(01)00282-X.
55. Bunge SA, Kahn I. Cognition: an overview of neuroimaging techniques. In: Squire LR, ed. *Encyclopedia neuroscience.* Philadelphia: Elsevier; 2009. v.2. p.1063-7.
56. Jackowski AP, Rando K, Araújo CM, Del Cole CG, Silva I, Lacerda ALT. Brain abnormalities in Williams syndrome: a review of structural and functional magnetic resonance imaging findings. *Eur J Paediatr Neurol.* 2009; 13(4):305-16. doi: 10.1016/j.ejpn.2008.07.002.
57. Osório A, Soares JM, Prieto MF, Vasconcelos C, Fernandes C, Sousa S, et al. Cerebral and cerebellar MRI volumes in Williams syndrome. *Res Dev Disabil.* 2014; 35(4):922-8. doi: 10.1016/j.ridd.2013.12.014.

58. Reiss AL, Eliez S, Schmitt JE, Straus E, Lai Z, Jones W, Bellugi U. IV. Neuroanatomy of Williams syndrome: a high-resolution MRI study. *J Cogn Neurosci*. 2000; 12(Suppl 1):65-73
59. Sampaio A, Bouix S, Sousa N, Vasconcelos C, Fernández M, Shenton ME, et al. Morphometry of corpus callosum in Williams syndrome: shape as an index of neural development. *Brain Struct Funct*. 2013; 218(3):711-20. doi: 10.1007/s00429-012-0423-4.
60. Schmitt JE, Eliez S, Warsofsky IS, Bellugi U, Reiss AL. Corpus callosum morphology of Williams syndrome: relation to genetics and behavior. *Dev Med Child Neurol*. 2001; 43(3):155-9.
61. Stoodley CJ, Schmahmann JD. Evidence for topographic organization in the cerebellum of motor control versus cognitive and affective processing. *Cortex*. 2010; 46(7):831-44. doi: 10.1016/j.cortex.2009.11.008.
62. Reiss AL, Eckert MA, Rose FE, Karchemskiy A, Kesler S, Chang M, et al. An experiment of nature: brain anatomy parallels cognition and behavior in Williams syndrome. *J Neurosci*. 2004; 24(21):5009-15.
63. Meyer-Lindenberg A, Kohn P, Mervis CB, Kippenhan JS, Olsen RK, Morris CA, et al. Neural basis of genetically determined visuospatial construction deficit in Williams syndrome. *Neuron*. 2004; 43(5):623-31. doi: 10.1016/j.neuron.2004.08.014.
64. Gaser C, Luders E, Thompson PM, Lee AD, Dutton RA, Geaga JA, et al. Increased local gyrification mapped in Williams syndrome. *Neuroimage*. 2006; 15;33(1):46-54. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.06.018.
65. Meyer-Lindenberg A, Hariri AR, Munoz KE, Mervis CB, Mattay VS, Morris CA, et al. Neural correlates of genetically abnormal social cognition in Williams syndrome. *Nat Neurosci*. 2005; 8(8):991-3. doi: 10.1038/nn1494.
66. Capitão L, Sampaio A, Sampaio C, Vasconcelos C, Fernández M, Garayzabal E, et al. MRI amygdala volume in Williams syndrome. *Res Dev Disabil*. 2011; 32(6):2767-72. doi: 10.1016/j.ridd.2011.05.033.
67. Chiang MC, Reiss AL, Lee AD, Bellugi U, Galaburda AM, Korenberg JR, et al. 3D pattern of brain abnormalities in Williams syndrome visualized using tensor-based morphometry. *Neuroimage*. 2007; 36(4):1096-109. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.04.024.
68. Martens MA, Wilson SJ, Dudgeon P, Reutens DC. Approachability and the amygdala: insights from Williams syndrome. *Neuropsychologia*. 2009; 47(12):2446-53. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.04.017.
69. Schmitt JE, Eliez S, Bellugi U, Reiss AL. Analysis of cerebral shape in Williams syndrome. *Arch Neurol*. 2001; 58(2):283-7. doi: 10.1001/archneur.58.2.283

70. Mills DL, Dai L, Fishman I, Yam A, Appelbaum LG, St George M, et al. Genetic mapping of brain plasticity across development in Williams syndrome: ERP markers of face and language processing. *Dev Neuropsychol.* 2013; 38(8):613-42. doi: 10.1080/87565641.2013.825617.
71. Key AP, Dykens EM. Electrophysiological study of local/global processing in Williams syndrome. *J Neurodev Disord.* 2011; 3(1):28-38. doi: 10.1007/s11689-010-9064-1.
72. Fishman I, Yam A, Bellugi U, Lincoln A, Mills D. Contrasting patterns of language-associated brain activity in autism and Williams syndrome. *Soc Cogn Affect Neurosci.* 2011; 6(5):630-8. doi: 10.1093/scan/nsq075.
73. Pinheiro AP, Galdo-Álvarez S, Rauber A, Sampaio A, Niznikiewicz M, Gonçalves OF. Abnormal processing of emotional prosody in Williams syndrome: an event-related potentials study. *Res Dev Disabil.* 2011; 32(1):133-47. doi: 10.1016/j.ridd.2010.09.011.
74. Atkinson J, Braddick O, Anker S, Curran W, Andrew R, Wattam-Bell J, et al. Neurobiological models of visuospatial cognition in children with Williams syndrome: measures of dorsal-stream and frontal function. *Dev Neuropsychol.* 2003; 23(1/2):139-72.
75. Goodale MA, Milner AD. Separate visual pathways for perception and action. *Trends Neurosci.* 1992; 15(1):20-5. doi:10.1016/0166-2236(92)90344-8.
76. Capitão L, Sampaio A, Fernández M, Sousa N, Pinheiro A, Gonçalves ÓF. Williams syndrome hypersociability: a neuropsychological study of the amygdala and prefrontal cortex hypotheses. *Res Dev Disabil.* 2011; 32(3):1169-79. doi: 10.1016/j.ridd.2011.01.006.
77. Dykens EM. Anxiety, fears, and phobias in persons with Williams syndrome. *Dev Neuropsychol.* 2003; 23(1/2):291-316.
78. Jones W, Bellugi U, Lai Z, Chiles M, Reilly J, Lincoln A, et al. II. Hypersociability in Williams syndrome. *J Cogn Neurosci.* 2000; 12(Suppl 1):30-46.

