



## Doença cardiovascular na Síndrome de Williams

R. Thomas Collins II

*Circulation*. 2013; 127: 2125-2134 doi: 10.1161 / CIRCULATIONAHA. 112.000064  
*Circulation* é publicado pela Associação Americana de Cardiologia, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231  
Copyright © 2013 American Heart Association, Inc. Todos os direitos reservados.  
Impressão ISSN: 0009-7322. ISSN on-line: 1524-4539

A versão on-line deste artigo, juntamente com informações e serviços atualizados, está localizada na World Wide Web em:

<http://circ.ahajournals.org/content/127/21/2125>

**Autorizações:** Solicitações de autorização para reproduzir imagens, tabelas ou partes de artigos originalmente publicados em *Circulation* podem ser obtidos via RightsLink, um serviço do Copyright Clearance Center, e não do departamento editorial. Quando a versão on-line do artigo publicado, para o qual a autorização está sendo solicitada, for localizada, clique em solicitar autorizações na coluna do meio da página web sob serviços. Informações adicionais sobre este processo estão disponíveis no documento de [pergunta e resposta sobre autorizações e direitos](#).

Reimpressões: informações sobre reimpressões podem ser encontradas on-line em:  
<http://www.lww.com/reprints>

**Assinaturas:** Informações de como subscrever o jornal *Circulation* se encontra on-line em:  
<http://circ.ahajournals.org/subscriptions/>

## Doença cardiovascular na Síndrome de Williams

R. Thomas Collins II, MD

**W**A síndrome de Williams (SW), também conhecida como síndrome de Williams-Beuren (herança on-line Mendeliana em Man, 194050), é uma doença congênita e multissistêmica que envolve os sistemas cardiovascular, conjuntivo e nervoso central.<sup>1</sup> SW ocorre em aproximadamente 1 entre 10.000 nascimentos<sup>2</sup> como resultado da deleção de novo de aproximadamente 1,55 a 1,83 Mb no cromossomo 7q11.23.<sup>3</sup> Casos familiares podem ocorrer, mas são muito menos comuns do que novos casos.<sup>4</sup> A deleção envolve 26 a 28 genes, incluindo o gene *ELN*, o qual codifica a proteína elastina.<sup>5</sup> A hemiziosidade do gene *ELN*, o qual codifica a elastina, demonstrou ser responsável pela patologia vascular na SW.<sup>6</sup> Os restantes genes excluídos 25 a 27 contribuem para os resultados fenotípicos em pacientes com SW e recentemente foram revistos detalhadamente em outros lugares.<sup>5</sup>

Em 1961 Williams et al<sup>7</sup> relataram suas experiências com<sup>4</sup> pacientes com estenose aórtica supra valvular (EASV), retardo mental e características faciais anormais. No ano seguinte Beuren et al<sup>8</sup> relataram experiências semelhantes com 5 pacientes e posteriormente relataram dados cardíacos e angiográficos detalhados de 10 pacientes.<sup>9</sup> Suas descobertas, combinadas com outras características, levaram ambos os grupos a teorizar que uma síndrome não reconhecida anteriormente era a origem provável, uma teoria que levou ao nome Síndrome de Williams-Beuren.

### Diagnóstico

Após a publicação dos relatos de Williams et al<sup>7</sup> assim como Beuren et al<sup>8</sup>, a presença de uma constelação de características fenotípicas distintas foi a base para o diagnóstico da SW. A análise genética naquela época limitou-se essencialmente à cariotipagem e à inspeção microscópica dos cromossomos individuais relatados por Beuren et al<sup>9</sup> em três dos seus pacientes. Com melhores técnicas de diagnóstico genético molecular, Ewart et al<sup>10</sup> utilizaram a hibridização fluorescente *in situ* para demonstrar a hemiziosidade do *ELN* locus em pacientes com SW. Este método é agora utilizado como padrão para estabelecer o diagnóstico de SW (Imagem 1).

### Manifestações clínicas

Como resultado do tamanho da deleção na SW, as características fenotípicas vistas em comum são numerosas, e uma discussão completa delas está além do âmbito deste artigo. No entanto várias características clássicas são dignas de atenção.

Antes dos relatos de Williams et al<sup>7</sup> e Beuren et al<sup>8</sup> e colegas, vários autores relataram em pequenos grupos de pacientes com características faciais élficas a hipercalcemia, retardo mental e incapacidade de se desenvolver.<sup>11</sup> Isso deu origem ao apelido de

"síndrome de fâcias élficas", pelo qual a SW foi denominada. Um exame cuidadoso das características faciais de dois pacientes relatados por Bongiovanni et al<sup>12,13</sup> é coerente com o diagnóstico da SW. A constelação de características faciais freqüentemente vistas na SW inclui uma testa larga, plenitude periorbital, um padrão estrelado da íris, uma ponte nasal achatada com um nariz arrebitado, um filtro labial longo com uma boca larga e lábios cheios, bochechas altas e arredondadas e um queixo pontudo (Imagem 2).

Além das características faciais típicas, os pacientes com SW têm um perfil característico de personalidade extrovertida e alegre, que é classicamente denominado como uma personalidade festiva. Pacientes com SW são extremamente sociais e comunicativos. Possuem uma forma de comunicação verbal relativa que desmente um QI médio de 50 a 60<sup>13</sup>. Embora suas habilidades de comunicação verbal sejam relativamente boas, 50% a 90% dos pacientes apresentam sintomas de ansiedade, déficit de atenção, hiperatividade ou fobias.<sup>5</sup>

Hipercalcemia, que foi uma característica proeminente no relato de Bongiovanni et al<sup>11</sup>, se apresentou em até 50% dos pacientes com SW<sup>14</sup>. Esse diagnóstico é mais comum ser visto nos primeiros anos de vida e geralmente se resolve durante a infância.<sup>12</sup>

### Características cardiovasculares da Síndrome de Williams

Os problemas cardiovasculares são a causa mais comum de morte em pacientes com SW.<sup>5</sup> Anormalidades cardiovasculares estruturais ocorrem em aproximadamente 80% de todos os pacientes com SW<sup>15</sup> e estão presentes em até 93% dos pacientes com SW durante o primeiro ano de vida<sup>16</sup>. Embora um número de anormalidades cardiovasculares seja comum na SW, a maioria consiste em alguma forma de estenose arterial.<sup>15</sup>

### Fisiopatologia das Estenoses Arteriais

A elastina constitui aproximadamente 50% do peso seco da aorta normal<sup>17</sup> e é o produto de monômeros de tropoelastina amplamente interligados. A elastina é caracterizada por um alto grau de distensibilidade reversível, incluindo a fácil capacidade de se deformar significativamente.<sup>18</sup> No sistema arterial, essa característica permite o armazenamento de energia na forma de distensão arterial durante a sístole, e a liberação subsequente da energia armazenada por meio do recolhimento vascular durante a diástole, um princípio conhecido como efeito Windkessel, que melhora muito a eficiência do sistema cardiovascular.<sup>19</sup>

Na árvore arterial, as células musculares lisas produzem a grande maioria da elastina, sendo algumas também produzidas

Do Hospital Infantil de Arkansas e da Universidade de Arkansas para Ciências Médicas, Little Rock, AR.

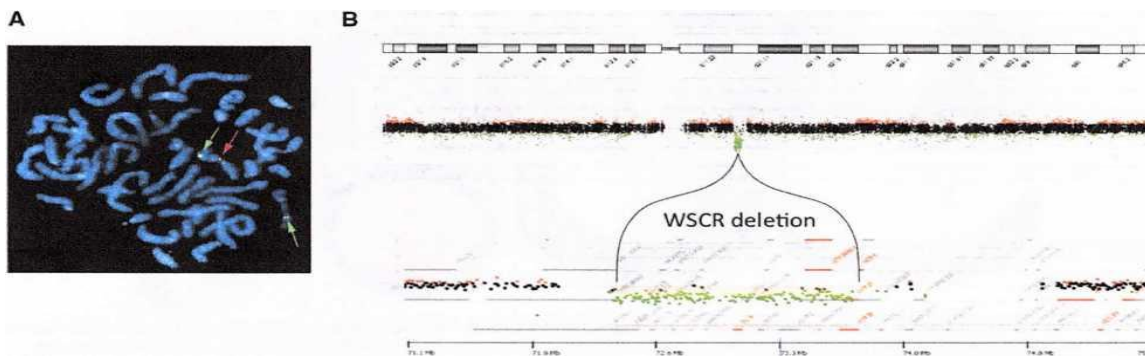
Correspondência para R. Thomas Collins II, médico, Hospital Infantil de Arkansas, 1 Children's Way, Mail Slot 512-3, Little Rock, AR 72202. E-mail: rcollins@uams.edu

*Circulation*. 2013; 127: 2125-2134.)

© 2013 American Heart Association, Inc.

*Circulation* está disponível em <http://circ.ahajournals.org> DOI: 10.1161 / CIRCULATIONAHA.112.000064

Frente baixada <http://circ.ahaj3i3Sils.org/> por hóspede em 28 de maio de 2013



**Imagem 1.** Diagnóstico laboratorial da Síndrome de Williams. Hibridização fluorescente in situ (A) demonstra 1 cromossomo normal 7 com 2 sinais de hibridação. A presença do gene da elastina (*ELN*) é marcado por um sinal fluorescente vermelho (seta vermelha). O segundo cromossomo 7 não mostra evidências de *ELN*. Os sinais fluorescentes verdes em cada cromossomo 7 são genes de controle (setas verdes). Um esquema do cromossomo 7 (B) de um microarray Agilent 244K demonstra um aglomerado de hibridização verde, que consiste na perda de aproximadamente 1,5 Mb da região crítica da síndrome de Williams (WSCR). Reimpresso por Pober<sup>5</sup> com autorização do editor. Todos os direitos reservados © 2010 Massachusetts Medical Society.

pelas células endoteliais e pelos fibroblastos adventícios.<sup>18</sup> Os polímeros de elastina formam fibras elásticas dispostas em anéis concêntricos de lamelas elásticas ao redor do lúmen arterial. Cada lamela elástica alterna com um anel de músculo liso, formando uma unidade lamelar.<sup>20</sup> As lamelas elásticas permitem que uma artéria responda ao aumento do estresse hemodinâmico da sístole cardíaca e mantenha a pressão arterial suficiente durante a diástole.<sup>21</sup> Em pacientes com SW e com hemizigose de *ELN* falta a elasticidade da árvore arterial fornecida pela elastina normal, causando, portanto, o aumento da rigidez arterial.<sup>22</sup>

A elastina também serve para regular a modulação fenotípica, a proliferação e a migração vascular de células musculares lisas. Na ausência de elastina, ocorre uma migração subendotelial generalizada e uma proliferação vascular de células musculares lisas, resultando na oclusão do lúmen vascular.<sup>23</sup> Modelos de ratos com haploinsuficiência de *ELN* demonstram uma hipertrofia arterial medial acentuada e uma arteriopatia subsequente<sup>24 25</sup>



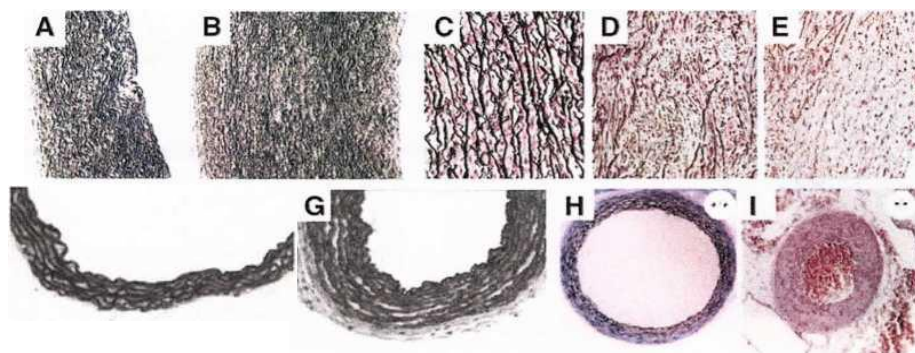
**Imagem 2.** Características faciais da Síndrome de Williams. Esta fotografia de um menino com Síndrome de Williams demonstra uma série de características faciais típicas, incluindo testa ampla, plenitude periorbitária leve, íris estrelada, nariz arrebicado, filtro labial longo, lábios carnudos, queixo pequeno e bochechas proeminentes. (O consentimento foi obtido do representante legalmente autorizado do paciente para publicar os detalhes de identificação.)

, descobertas que são surpreendentemente similares àquelas encontradas em pacientes com SW<sup>25</sup> (Imagem 3).

### Estenose Aórtica Supravalvar

A EASV foi a lesão cardiovascular relatada inicialmente por Williams et al<sup>7</sup>, e foi detectada como a anormalidade cardiovascular mais comum<sup>15</sup>. A incidência de EASV foi relatada como sendo apresentada em 45% a 75% dos casos de pacientes com SW<sup>12,15,29,30</sup>. Dois tipos de EASV são tipicamente observados em pacientes com SW: um discreto estreitamento na junção sinotubular ou uma estenose difusa de segmento longo da aorta ascendente<sup>31</sup> (Figura 4). O estreitamento na junção sinotubular (tipo ampulheta) é o tipo mais comum de EASV,<sup>33-34</sup> ocorrendo em aproximadamente 75% das crianças.<sup>35</sup> O tipo difuso de EASV geralmente está associado a estenoses dos vasos braquiocefálicos.<sup>35, 36</sup>

A história natural da EASV na SW depende da gravidade da lesão quando se é feita a apresentação ao médico ou no seguimento.<sup>13</sup> Historicamente, a EASV em pacientes com SW tem tendência a progredir, mas essa observação esperada, conforme demonstrado na Tabela 1, não está de acordo com a maioria das publicações. Uma revisão dos relatórios, que levaram à expectativa de progressão da EASV, lança dúvidas sobre a precisão da conclusão. Giddins et al<sup>37</sup> relataram inicialmente que a EASV poderia ser progressiva em uma coorte de 10 pacientes com SW em 1989. Uma amostragem significativa foi apresentada com pacientes que tinham uma EASV grave para garantir pelo menos duas cateterizações cardíacas. Em uma coorte de 32 pacientes com EASV, Eronen e colegas<sup>30</sup> relataram que a EASV tendeu a progredir. Essa é uma conclusão baseada na observação de que 3 pacientes com menos de 1 ano de idade foram submetidos à intervenção cirúrgica em comparação com 7 pacientes de 1 a 15 anos de idade que tiveram que se submeter à mesma intervenção devido à EASV. Em uma amostra incompleta de acompanhamento, Kececioglu et al<sup>31</sup> relataram a progressão da gravidade da EASV em 11 de 21 pacientes. Kim e colegas<sup>41</sup> também relataram a progressão da gravidade da EASV. No entanto, o estudo foi transversal, não longitudinal, e a conclusão foi baseada na constatação de que a gravidade da EASV foi

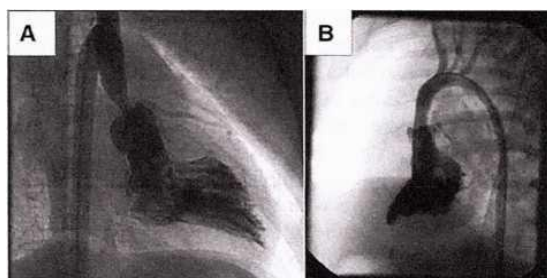


**Imagem 3.** Anormalidades arteriais na deficiência de elastina. Fotomicrografias de cortes transversais da aorta ascendente tingidos com pentacromo de Movat de uma criança saudável de 2 anos de idade (A) e uma criança de 2 anos de idade com Síndrome de Williams (B) demonstra um aumento do diâmetro da parede arterial resultante da hipertrofia medial. Aumento da ampliação da camada média da aorta revela lamelas elásticas paralelas separadas por camadas únicas de células musculares lisas em uma criança saudável de 2 anos de idade (C). Da mesma forma, aumento da ampliação das camadas medial (D) e neointimal (E) de uma região estenótica da aorta em um paciente de 2 anos de idade com Síndrome de Williams revela desorganização da túnica média com múltiplos aglomerados de células musculares lisas separadas por fibras elásticas finas e fragmentadas (D) e espessamento intimal da aorta composto por numerosas células musculares lisas circundadas por matriz extracelular pobre em elastina (E) Reimpresso por Urban et al<sup>26</sup> com a autorização do editor. Copyright © 2002, Elsevier. Modelos com camundongos com deficiência de *ELN* demonstram hipertrofia medial aórtica significativa (G) comparado com controles (F) De Hirano E, Knutsen RH, Sugitani H, Ciliberto CH, Mecham RP. Recuperação funcional da insuficiência de elastina em camundongos pelo gene da elastina humana. *Circ Res.* 2007; 101: 523-531,27 Um modelo de camundongo homocigoto para a deleção de *ELN* revela doença obstrutiva neonatal na aorta (I) em comparação com um controle (H). Reimpresso por Li et al<sup>26</sup> com a autorização do editor. Copyright © 1998, Macmillan Publishers Ltd.

maior nos pacientes mais velhos do que nos mais jovens ( $R=0,32$ ). Assim, esses estudos incluem questões metodológicas significativas que limitam sua validade científica e não estão de acordo com a maioria dos estudos. Portanto, embora a gravidade da EASV possa progredir, especialmente em pacientes com graus moderados ou graves de estenose, ela permanece estável na maioria dos pacientes.

### Resultados associados a EASV

Embora a EASV possa ocorrer isoladamente, é frequentemente associada a outras lesões cardiovasculares. Brown e colegas<sup>42</sup> relataram mais de uma anormalidade cardíaca congênita associada em 75% dos pacientes com EASV. Em seu relatório sobre 242 pacientes com SW submetidos a cateterismo cardíaco ou cirurgia, Pham et al<sup>43</sup> relataram que a EASV estava associada



**Imagem 4.** Estenose Aórtica Supravalvar A, Um angiograma de projeção anterior-posterior demonstra uma estenose discreta e grave da aorta no nível da junção sinotubular. A aorta ascendente acima da junção sinotubular é de calibre normal, compatível com a clássica forma de ampulheta da estenose aórtica supravalvar. Reimpresso por Stone et al<sup>32</sup> com a autorização do editor. Copyright © 2012, Elsevier B, A angiografia de projeção lateral demonstra uma estenose aórtica moderada supravalvar com envolvimento difuso de segmento ao longo de toda a aorta torácica. Estenose dos vasos do arco aórtico está presente.

a estenoses da artéria pulmonar ou anormalidades do arco aórtico em 58% das crianças. Anormalidades na artéria coronária, seja estenose ostial ou dilatação arterial, são observadas em até 45% dos pacientes com EASV<sup>15,34,41</sup>, e provavelmente contribuem para a morte repentina em pacientes com SW.<sup>44</sup> Anormalidades na valva aórtica também são observadas regularmente no contexto de EASV. Essas lesões são abordadas separadamente.

### Estenose Arterial Pulmonar

A estenose da artéria pulmonar (EAP) é a segunda anormalidade cardiovascular mais comum nos pacientes com SW.<sup>15</sup> A incidência de EAP nos pacientes com SW depende da idade no momento da apresentação. A EAP é mais comum em pacientes no primeiro ano de vida do que em idades mais avançadas.<sup>16</sup> A ampla incidência de EAP relatada na SW é de 37% a 75%, com a maioria dos estudos relatando uma incidência de aproximadamente 40%.<sup>15,30,33,45</sup>

As estenoses observadas na área arterial pulmonar ocorrem com mais frequência nas ramificações e nas artérias pulmonares periféricas. Embora estenoses discretas possam ser observadas, estenoses difusas envolvendo grandes segmentos da árvore arterial pulmonar são frequentemente encontradas<sup>46</sup> (Imagem 5) A estenose pulmonar supravalvar também é vista, mas é menos comum, ocorrendo em aproximadamente 12% de todos os pacientes com SW<sup>15</sup> e 20% dos que se apresentam no primeiro ano de vida.<sup>16</sup>

A história natural do EAP em SW é de melhoria, descrita em vários estudos.<sup>16,37-38</sup> Essa história natural está provavelmente relacionada à mudança na tensão arterial média que ocorre no período pós-natal. Concentrações arteriais pulmonares de elastina normalmente diminuem nos primeiros meses de vida, em um momento em que a resistência vascular pulmonar se normaliza.<sup>17</sup> Teoricamente, a diminuição da pressão arterial pulmonar reduz a tensão arterial nas artérias pulmonares, diminuindo o papel da elastina. Como resultado a melhora nas estenoses arteriais se apresenta à medida que o paciente cresce.



**Tabela 1. Resultado a longo prazo sobre a EASV na Síndrome de Williams**

Autor (ano)	Pacientes com ESVA, n	Acompanhamento, y	Piora da EASV, n (%)	EASV estável, n (%)	Melhora da EASV, n (%)
Giddins et al <sup>37</sup> (1989)	7	6.7	6(86)	1(14)	
Wren et al <sup>38</sup> (1990)	9		7(78)	2(22)	
Zalzstein et al <sup>33</sup> (1991)	35	7.1	13 (37)	22 (63)	
Kececioglu et al <sup>31</sup> (1993)	21	11	11(52)	9 (43)	1(5)
Wessel et al <sup>39</sup> (1994)	45	12.9	13(29)	32 (71)	
Wang et al <sup>39a</sup> (1999)	15	6	2 (13)	10(67)	3(20)
Collins et al <sup>40</sup> (2010)	121	8.9	12(10)	93 (77)	16(13)
Total	253		64 (25)	169 (67)	20 (8)

EASV indica estenose aórtica supravalvar.

### Anormalidades da artéria coronária na EASV

Anormalidades nas artérias coronárias são frequentemente associadas à uma EASV congênita.<sup>47</sup> Alguns pesquisadores recomendaram que todos os pacientes com EASV devem ser considerados em risco de isquemia miocárdica.<sup>48</sup> O envolvimento da artéria coronária em pacientes com SW pode se manifestar como estenose ostial coronariana, estenose da artéria coronária difusa, dilatação da artéria coronária ou obstrução até influxo da artéria coronária pela valva aórtica, crista sinotubular ou uma combinação de ambos (Imagem 6).

Na literatura médica recente, a estenose ostial coronariana é a anormalidade coronariana mais comum relatada, ocorrendo em aproximadamente 5% de todos os pacientes com SW<sup>15</sup> e se apresentando em 9% dos pacientes no primeiro ano de vida.<sup>16</sup> No entanto, estas estimativas são provavelmente abaixo da prevalência real, porque a maioria dos pacientes nesses estudos não fizeram exames das artérias coronárias, seja por imagem ou por inspeção na cirurgia. Stamm et al<sup>34</sup> relataram uma prevalência de estenose ostial coronariana de 45% na sua série de cirurgias feitas em pacientes com EASV. A estenose ostial é mais freqüente em pacientes com SW, que sofrem de graves doenças vasculares<sup>41</sup>. Nos pacientes com estenose da aorta torácica (EAT), a estenose ostial coronariana apresentava uma prevalência de aproximadamente 19%.<sup>40</sup> O diagnóstico de estenose ostial coronariana é difícil de ser feito, e geralmente é feito apenas no momento do cateterismo cardíaco ou cirurgia, quando uma sonda coronária não pode ser introduzida facilmente na artéria coronária. O uso crescente de ressonância magnética cardíaca e tomografia cardíaca computadorizada provavelmente aumentará a probabilidade do diagnóstico de estenose ostial coronariana, levando a uma prevalência real maior do que a relatada anteriormente.

A fisiopatologia dos óstios coronários pode ser complexa. O influxo para as artérias coronárias pode ser restringido pela adesão

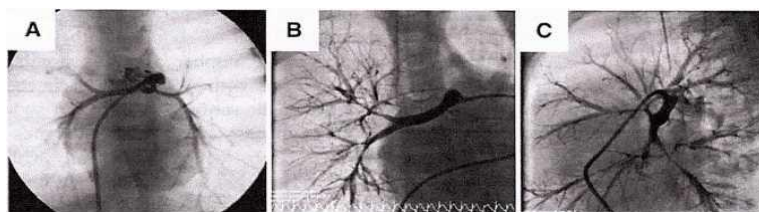
da borda do folheto aórtico à junção sinotubular estreitada.<sup>48</sup> Os óstios coronários também podem ser estreitados pelo anel valvar suspenso e estenosante,<sup>50</sup> resultando na redução do fluxo arterial coronariano diastólico.<sup>45</sup> Alternativamente, a pressão alta é transmitida para as artérias coronárias e pode resultar em displasia severa e estreitamento dessas artérias.<sup>51</sup>

Artérias coronárias dilatadas e tortuosas são vistas mais em comum em pacientes com EASV.<sup>52-54</sup> Numerosos pesquisadores relataram que a dilatação das artérias coronárias é vista com mais freqüência do que a estenose.<sup>41,55-57</sup> Van Son e colegas<sup>50</sup> relataram que a estenose ostial coronariana era mais comum do que a dilatação na artéria coronária esquerda, enquanto a dilatação era mais comum que a estenose na artéria coronária direita. Além disso, Kim et al<sup>41</sup> relataram que, nos pacientes com EASV de tipo ampulheta, 80% tinham uma dilatação arterial coronariana, enquanto aqueles com estenose de segmento longo demonstravam ter uma estenose ostial coronariana. Uma dilatação acentuada e aneurisma das artérias coronárias podem ser vistos<sup>58</sup> com o lúmen da artéria coronária proximal, sendo tão grande quanto a própria aorta.<sup>59</sup>

A fisiopatologia da dilatação arterial coronária tem sido sugerida como sendo o resultado do aumento de pressão e da turbulência, as quais as artérias coronárias são submetidas por ejeção ventricular esquerda em uma pequena câmara inconforme<sup>57</sup> (Imagem 6B).

### Outras estenoses arteriais sistêmicas

Tornou-se cada vez mais claro que a haploinsuficiência de elastina na SW resulta em uma arteriopatia sistêmica.<sup>48</sup> Essa arteriopatia sistêmica se manifesta em locais diferentes da região aórtica supravalvar e do leito vascular pulmonar em aproximadamente 20% dos pacientes<sup>12</sup>.



**Imagem 5.** Estenose arterial pulmonar periférica. **A**, Um angiograma (raio x das artérias) frontal-traseiro demonstra uma estenose grave das artérias pulmonares da direita e da esquerda, sendo a esquerda mais estenótica do que a direita. O leito vascular pulmonar distal também revela estenoses graves e difusas. **B**, Angiograma frontal-traseiro e lateral (**C**) Angiogramas de um cateter na artéria pulmonar direita demonstram estenoses graves do ramo distal das artérias pulmonares com aspecto característico de floco de neve no leito vascular pulmonar.

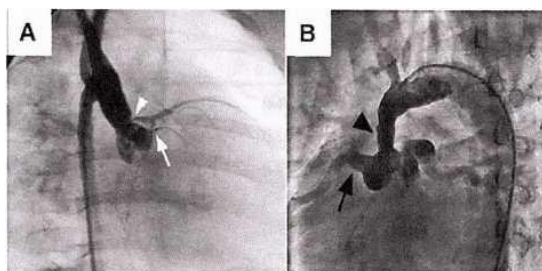


Imagem 6. Anormalidades da artéria coronária. **A**, Uma angiografia frontal-traseira demonstra uma estenose grave da origem da artéria coronária esquerda principal (ponta do triângulo branco), artérias coronárias estreitas de forma difusa e estenose grave de um ramo da artéria coronária circunflexa esquerda (seta branca). **B**, A angiografia lateral demonstra uma grave estenose aórtica supra-avalvar de segmento longo (ponta do triângulo preto) e dilatação acentuada das artérias coronárias (seta preta). Republicado por Salahuddin et al<sup>49</sup> com a autorização do editor. Copyright © 2010, BMJ Publishing Group Ltd.



Imagem 7. Estenose da aorta torácica. Um angiograma lateral demonstra uma aorta ascendente e transversal normal com uma estenose de segmento longo da aorta torácica desde a aorta proximal descendente até o diafragma.

O local mais comum dessas estenoses se apresenta na aorta torácica.<sup>15</sup>

STA, às vezes referida como síndrome aórtica média,<sup>39</sup> pode incluir uma discreta coarctação no istmo aórtico, mas também inclui um estreitamento de segmento longo que pode envolver a aorta desde a região supra-avalvar até o diafragma e indo até além. Esse é um resultado de pesquisa relatado primeiramente por Beuren et al<sup>9</sup> (Imagem 7). Não se pode dizer com certeza a frequência desta síndrome (STA), porque o intervalo de incidência de múltiplos estudos é de 2% a 70%.<sup>15,33,43,39,6,61</sup> Cerca da metade dos pacientes com STA apresentará uma doença leve, enquanto que um quarto apresenta uma estenose moderada e o restante um quarto uma estenose grave. A incidência de outras estenoses arteriais sistêmicas é maior em pacientes com STA.<sup>15-40</sup> indicando que STA é uma causa da piora da arteriopatia generalizada. A progressão da STA pode ser observada em estenoses moderadas e graves, demonstrando em alguns pacientes uma rápida progressão em curtos períodos. Esses pacientes geralmente manifestam uma progressão no primeiro ano de vida.<sup>62-63</sup>

Estenose da artéria renal (EAR) foi relatada de 7% a 58% dos pacientes com SW.<sup>12,15,61,64</sup> A EAR geralmente é encontrada na origem das artérias renais. Rose et al<sup>61</sup> demonstraram que a EAR isolada é rara e geralmente é vista em combinação com STA. Na presença de STA, a EAR ocorre em 16% dos pacientes.<sup>40</sup> Rose et al<sup>12</sup> demonstraram que aproximadamente 40% dos pacientes com SW, que têm hipertensão sistêmica, apresentam uma EAR. A hipertensão sistêmica está presente em aproximadamente 50% dos pacientes adultos com SW.

Estenoses arteriais sistêmicas podem ser verificadas em outros locais ao longo da árvore arterial. Os restantes locais mais comuns são pescoço e membros, aorta abdominal, artérias mesentéricas e vasos intracranianos.<sup>15</sup>

### Outras anormalidades cardíacas estruturais

Embora as estenoses arteriais representem a grande maioria das anormalidades cardiovasculares em pacientes com SW, várias outras anormalidades cardíacas estruturais são observadas com regularidade. Os defeitos do septo ventricular estão presentes em 4% a 9% de todos os pacientes com SW<sup>15,45</sup> e até em 21% no

primeiro ano de vida.<sup>16</sup> Os defeitos são defeitos do septo ventricular muscular em 75% das crianças, sendo o restante frequentemente conoventricular (perimembranoso).<sup>15,65</sup> Defeitos do septo ventricular no contexto de defeito completo do canal atrioventricular<sup>66</sup> e tetralogia de Fallot<sup>30,67,68</sup> foram relatados.

Anormalidades da válvula aórtica foram descritas em relatórios cirúrgicos em até 50% dos casos de EASV.<sup>48</sup> A adesão dos folhetos da válvula aórtica à junção sinotubular, que pode resultar em isquemia miocárdica em decorrência da obstrução do fluxo sanguíneo coronariano, é uma anormalidade valvular aórtica mais comum em pacientes com EASV<sup>69</sup>, ocorrendo em até metade dos pacientes.<sup>34</sup> Esta fusão, ou ligação, da válvula aórtica à junção sinotubular foi relatada em associação com morte cardíaca repentina em pacientes com SW que tiveram EASV.<sup>70</sup> A válvula aórtica pode estar espessada em até 30% dos pacientes com EASV.<sup>59</sup> A válvula aórtica bicúspide foi relatada em 25% a 39% dos pacientes com EASV<sup>71,72</sup> e em 5% a 12% dos pacientes com SW.<sup>16,65</sup>

Anormalidades da válvula mitral também são comuns em pacientes com SW. O prolapso da válvula mitral é encontrado em 9% a 27% dos pacientes<sup>45,65,57,73</sup> e é leve em 85% deles. A regurgitação mitral também ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes e é leve em 80% deles.<sup>73</sup>

Em contraste com o envolvimento da válvula mitral, a válvula tricúspide raramente se apresenta em pacientes com SW.<sup>74</sup> A anomalia de Ebstein da válvula tricúspide foi raramente relatada.<sup>75-77</sup>

### Morte cardíaca repentina

A morte cardíaca repentina em um paciente com SW foi relatada pela primeira vez por Rashkind et al.<sup>78</sup> O risco de morte cardíaca repentina é de 25 a 100 vezes maior do que na população geral.<sup>44,79</sup> Não se compreende completamente a razão deste aumento do risco de morte repentina. Um grande número de colapsos cardiovasculares e mortes em pacientes com SW têm ocorrido no âmbito periprocedural e perianestésico.<sup>80</sup> O risco de um colapso cardiovascular repentino parece ser maior na presença de uma obstrução bilateral da via de saída<sup>43</sup>, especialmente com estenose arterial coronariana.<sup>44</sup> No entanto, a morte repentina foi relatada sem evidência de autópsia da via de saída ou obstrução coronariana.<sup>43,81</sup> Mais recentemente, o prolongamento do

intervalo QT corrigido (QTc) no ECG demonstrou estar presente em 13% dos pacientes com SW, e pode contribuir para o aumento do risco de morte repentina.<sup>82</sup> Além disso, complexos ectópicos ventriculares e arritmias têm sido correlacionados com a presença de prolongamento do QTc em pacientes com SW, o que pode indicar o motivo para a isquemia microvascular no prolongamento do QTc.<sup>83</sup>

### Anormalidades do ECG

Pacientes com SW freqüentemente são submetidos a ECGs, mas os dados sobre o que se é encontrado nos ECGs nesses pacientes são limitados. Além das anormalidades da repolarização cardíaca mencionadas anteriormente, a hipertrofia ventricular é freqüentemente observada. A hipertrofia ventricular direita no ECG será encontrada em aproximadamente 60% dos pacientes, enquanto a hipertrofia ventricular esquerda no ECG é demonstrada em 40% dos pacientes.<sup>84</sup>

### Rastreamento para anormalidades cardiovasculares

Como as anormalidades cardiovasculares ocorrem em 80% dos pacientes com SW, um rastreamento cardiovascular detalhado é imperativo.<sup>15</sup> Uma vez feito o diagnóstico de SW, todos os pacientes devem ser submetidos a um exame por um cardiologista pediátrico.<sup>12</sup> Além de uma história completa e exame físico, o exame cardiológico inicial deve incluir um ECG e um ecocardiograma completo. Se forem encontradas anormalidades cardiovasculares, o acompanhamento individualizado deve ser ditado pela idade do paciente e pela gravidade da lesão. Devido ao risco aumentado de complexos ectópicos ventriculares e arritmias, deve ser considerado um rastreamento de arritmias com monitorização ambulatoria de ECG por 24 horas.<sup>83</sup>

A pressão arterial medida em quatro extremidades deve ser feita, se possível, em todos os pacientes.<sup>40</sup> No entanto, as advertências fisiológicas devem ser consideradas nesta população especial. Nos pacientes com EASV, o efeito Coanda, a tendência de um fluido em movimento permanecer unido a uma superfície e se mover ao longo dela, freqüentemente produz medidas de pressão sanguínea discrepantes, que podem imitar uma STA ou coartação.<sup>85</sup> Uma STA difusa ocorre em aproximadamente 15% dos pacientes com SW.<sup>40</sup> A ecocardiografia pode não demonstrar a estenose, mas o exame físico geralmente revela pulsações e uma pressão sanguínea reduzidas nas extremidades inferiores.<sup>40</sup> Os ramos arteriais da aorta, sejam artérias subclávia, carótida ou femoral, podem apresentar estenoses, o que pode resultar em anormalidades quando se mede a pressão arterial. Se a possibilidade de uma STA significativa não puder ser descartada, exames de tomografia cardíaca computadorizada, angiografia por ressonância magnética ou cateterismo cardíaco devem ser considerados.<sup>40</sup> O uso de cateterismo cardíaco para imagens avançadas tem sido defendido, pois permite o uso emergente de oxigenação por membrana extracorpórea, caso o paciente tenha uma descompensação cardiovascular aguda.<sup>86</sup>

Uma atenção especial deve ser dada aos sopros no exame físico. Os sopros abdominais não são incomuns em pacientes com SW, e podem anunciar a presença de uma EAR.<sup>12,64</sup> Se um sopro abdominal for descoberto, a ultrassonografia renal com Doppler deve ser realizada. Caso contrário, a ultrassonografia renal é recomendada na puberdade e a cada 5 anos a partir de então.<sup>12</sup> Sopros no pescoço podem indicar a presença de estenoses dos

vasos braquiocéfálicos.

Qualquer paciente com SW e diagnósticos neurológicos, incluindo dores de cabeça, deve ser submetido a um exame de estenoses intracranianas.<sup>87</sup> Em uma grande coorte de pacientes, a maioria dos quais não tinha imagem craniana, estenoses intracranianas foram relatadas em 1% dos pacientes<sup>15</sup>, mas a verdadeira incidência de estenoses intracranianas é desconhecida.<sup>88</sup>

### Gestão de anormalidades cardiovasculares estruturais

#### Gestão médica

Dependendo da gravidade das lesões, um grande número de pacientes pode ser acompanhado clinicamente sem uma intervenção imediata. A Tabela 2 descreve a avaliação cardiovascular recomendada pelo autor e a estratégia de acompanhamento. Os pacientes que se apresentam no primeiro ano de vida correm um maior risco de progressão das estenoses arteriais em comparação com aqueles que se apresentam posteriormente.<sup>16</sup> Por esta razão, visitas de acompanhamento a cada 3 meses durante o primeiro ano de vida são sugeridas, o que é mais freqüente do que as recomendações de 2001 feitas pela Academia Americana de Pediatras (American Academy of Pediatrics).<sup>12</sup> Pacientes com graus de estenose moderados até graves devem ser reexaminados com maior freqüência, porque a progressão pode ocorrer rapidamente. Durante o acompanhamento, a decisão de um novo exame ecocardiográfico pode ser determinada com base nos resultados do exame físico.

Pacientes que se apresentam após o primeiro ano de vida têm uma menor probabilidade, embora não ausente, de progressão da estenose arterial. Aqueles com estenoses severas quase certamente precisarão de uma intervenção cirúrgica, enquanto aqueles com estenoses moderadas provavelmente permanecerão estáveis.<sup>15</sup> É improvável que os pacientes com graus leves de estenoses arteriais tenham uma progressão dessas em um grau que necessitaria de uma intervenção.<sup>15</sup> Um acompanhamento cardiovascular menos intenso pode ser realizado.

Opções terapêuticas para hipertensão arterial sistêmica em pacientes com SW devem levar em consideração a potencial presença de uma EAR. Assim, o uso de inibidores da enzima conversora de angiotensina é contraindicado, a menos que a EAR tenha sido definitivamente descartada. Recomendações baseadas em dados para terapias anti-hipertensivas não podem ser feitas.<sup>88</sup> No entanto, os bloqueadores dos canais de cálcio do tipo diidropiridínico são medicamentos eficazes para o tratamento da hipertensão em pacientes com SW. O uso da terapia com betabloqueador para hipertensão possui o atraente benefício adicional de diminuir potencialmente o risco de arritmia ventricular ou um aumento dos adrenoreceptores, bem como a morte repentina, em pacientes com prolongamento do intervalo QTc.

#### Gestão cirúrgica

Aproximadamente 20% dos pacientes com SW irão necessitar de intervenções cirúrgicas ou transcateres devido às anormalidades cardiovasculares, cuja grande maioria será necessária aos 15 anos de idade.<sup>15,67</sup> A necessidade de intervenção aumenta para aproximadamente 30% naqueles que se apresentam durante o primeiro ano de vida.<sup>16</sup>

**Tabela 2. Exame cardiovascular e acompanhamento de pacientes com Síndrome de Williams \***

Exame a cada 3 meses durante o primeiro ano de vida, depois anualmente até 5 anos de idade, e posteriormente bienal ou trienal.

4-Medida da pressão arterial nas extremidades a cada visita até a adolescência.

ECG a cada visita para avaliar o QTc.

ECG ambulatorial de 24 h com 1 ano de idade, anualmente até os 5 anos de idade, e posteriormente bienal.

Ecocardiografia na apresentação, pelo menos anualmente até os 5 anos de idade, e depois, conforme necessário, caso houver a presença de uma doença cardíaca.

Tomografia computadorizada ou ressonância nuclear magnética (RNM) da aorta, se houver uma grave EASV; A imagem dos vasos da cabeça e pescoço também deve ser considerada.

Ultrassonografia renal se hipertensa, ou se sopros abdominais são auscultados.

Ultrassonografia de carótidas, caso houver sopro carotídeo

CT indica tomografia computadorizada; RM, ressonância magnética; e EASV, estenose aórtica supravalar.

O exame cardiovascular deve ser realizado por um cardiologista pediátrico bem versado no tratamento de pacientes com Síndrome de Williams.

A intervenção cirúrgica mais comum é realizada nos casos de EASV<sup>15,45</sup>, porque a angioplastia com balão transcaterter tem se mostrado ineficaz.<sup>67</sup> As abordagens cirúrgicas sobre EASV evoluíram ao longo do tempo, sendo atualmente a técnica mais comum o uso de um adesivo em forma de Y invertido<sup>35</sup> especialmente quando o aumento da aorta ascendente é necessário.<sup>42</sup> A técnica modificada de Brom (3-sinus) demonstrou excelentes resultados a médio prazo sem a necessidade de reintervenção<sup>89</sup> e está sendo cada vez mais usado. Outras técnicas, como o tubo valvulado apico-aórtico<sup>90</sup>, são usadas com menos frequência. Em um estudo de coorte com 41% dos pacientes com SW, a sobrevivência global dos pacientes com EASV foi estimada em  $90 \pm 7\%$ ,  $84 \pm 9\%$  e  $82 \pm 10\%$  aos 5, 10 e 20 anos respectivamente.<sup>91</sup> A ausência de uma pós-intervenção na mesma coorte foi estimada em  $97 \pm 4\%$ ,  $93 \pm 7\%$  e  $86 \pm 10\%$  a 5, 10 e 20 anos respectivamente. No entanto, nos pacientes com o tipo difuso de EASV até 35% exigirão uma reintervenção.<sup>42</sup>

A intervenção transcaterter é mais usada para a EAP (estenose arterial pulmonar) periférica.<sup>15</sup> Geggel et al<sup>46</sup> relataram que as artérias pulmonares centrais não respondem bem à angioplastia com balão. Entretanto, os segmentos intrapulmonares das artérias pulmonares respondem melhor à dilatação por balão, principalmente quando realizados de maneira seriada. Uma questão significativa relatada por Geggel e colegas é a formação de aneurisma arterial pulmonar após angioplastia com balão. Wessel et al<sup>39</sup> relataram anteriormente que altos graus de EAP são bem tolerados sem intervenção, o que, quando combinado com a alta frequência de complicações causadas pelas intervenções transcaterter, levou Geggel et al<sup>46</sup> a recomendar uma observação não invasiva frequente no paciente assintomático com pressões subsistêmicas do ventrículo direito. O uso de stents vasculares transcaterter tem sido utilizado com pouca frequência em pacientes com SW.<sup>15,43,46</sup> Uma insuficiência rápida do stent arterial em pacientes com SW tem sido relatada, e a parede arterial ressecada demonstra uma fibrose extensa e proliferação de células musculares lisas e íntimas.<sup>92-93</sup> A estenose in-stent em pacientes com SW provavelmente está relacionada a uma anomalia arterial

devido à uma lesão causada pelo implante de stent no contexto de diminuição da elastina arterial.<sup>23</sup>

A STA não requer intervenção cirúrgica ou transcaterter em aproximadamente 70% dos pacientes com SW. Os pacientes com STA, que necessitam de intervenção cirúrgica, são altamente propensos a necessitar de uma intervenção antes dos 5 anos de idade, e o risco de reintervenção é maior do que 50%.<sup>40</sup> Além disso, aqueles que sofrem uma reintervenção têm 80% de probabilidade de sofrer uma outra intervenção subsequente.

Devido à diminuição da probabilidade de uma intervenção bem-sucedida e aos riscos inerentes aos procedimentos, o tratamento conservador e não-convencional de pacientes com STA deve ser considerado.

### Gestão periprocedural

Como observado anteriormente, o colapso cardiovascular súbito durante o período periprocedural foi relatado várias vezes em pacientes com SW. Até o momento nenhum estudo avaliou os regimes anestésicos em pacientes com SW, e nenhuma recomendação baseada em dados está disponível. Medley et al<sup>94</sup> recomendaram o rastreamento pré-operatório da tireóide. Esses autores também deram recomendações contra o uso de succinilcolina devido a um risco teórico de hipercalemia e recomendaram a titulação do bloqueio neuromuscular com o monitoramento intraoperatório. Burch e colegas<sup>80</sup> publicaram metas anestésicas em pacientes com EASV congênita, incluindo pacientes com SW, que podem ser resumidos da seguinte forma: manter o ritmo sinusal a uma frequência cardíaca adequada à idade, garantir uma pré-carga adequada e evitar mudanças rápidas no volume intravascular, evitar estratégias anestésicas associadas a efeitos inotrópicos negativos e a resistência vascular sistêmica baixa (isto é, propofol, sódio pentotal, sevoflurano, isoflurano e desflurano) e tratar a hipotensão de forma agressiva (fenilefrina, efedrina ou epinefrina em baixas doses pode ser apropriada, dependendo do estado do paciente).

### Gestão médica do prolongamento do QTc

Como o prolongamento do QTc pode ocorrer com ou sem anormalidades cardiovasculares estruturais concomitantes, o rastreamento do ECG em andamento deve ser considerado em todos os pacientes com SW pelo menos uma vez a cada dois anos. Aqueles, cujo intervalo QTc sugere um prolongamento ( $> 440$  milissegundos), devem ser encaminhados a um cardiologista pediátrico bem versado no cuidado de pacientes com SW, e a consulta com um eletrofisiologista é recomendada. O exame deve incluir a elucidação de outros fatores de risco para morte repentina, revisão de medicamentos que possam contribuir para o prolongamento do QTc e um estado adrenérgico aumentado. Uma grande consideração deve ser dada ao tratamento com betabloqueador para aqueles com prolongamento do intervalo QTc, especialmente antes do início do uso de medicamentos para o déficit de atenção e hiperatividade.<sup>82</sup> Além disso, todos os pacientes com SW, que tomam medicamentos para o déficit de atenção e hiperatividade, devem ser submetidos a um ECG repetido em intervalos apropriados, com ou sem terapia de betabloqueador.<sup>82</sup> Em pacientes com síndrome do QT longo, um QTc  $> 500$  milissegundos é um indicador de alto risco para morte repentina.<sup>95</sup> O teste genético tem sido recomendado para qualquer paciente assintomático com prolongamento do intervalo QT na ausência de outras condições clínicas que possam prolongar o



intervalo QT, conforme definido por um intervalo QTc > 480 milissegundos (pré-puberdade) ou > 500 milissegundos (adultos).<sup>96</sup> Como os pacientes com SW têm outras condições clínicas que podem prolongar o intervalo QT, é de prática do autor realizar testes genéticos para pacientes com SW com um QTc > 500 milissegundos.

### **Terapias em desenvolvimento**

Atualmente, as opções terapêuticas médicas para problemas cardiovasculares em pacientes com SW são limitadas ao tratamento de hipertensão ou disritmias. No entanto, várias terapias potencialmente benéficas foram relatadas em estudos com animais.

O uso de minoxidil demonstrou aumentar significativamente o conteúdo de elastina nas artérias aorta abdominal, mesentérica superior e renal.<sup>97</sup> O mecanismo de ação presumido é via diminuição da atividade da elastase tecidual. Minoxidil foi inicialmente desenvolvido como um anti-hipertensivo e poderia ser uma opção terapêutica atraente para o tratamento da hipertensão em pacientes com SW, com o possível efeito adicional de aumentar o conteúdo de elastina arterial.

Vários agentes afetam a regulação da síntese de elastina e poderiam servir como opções terapêuticas para pacientes com SW. O fator de crescimento transformador beta aumenta a expressão de múltiplos genes da matriz extracelular, incluindo a elastina através de aumentos na transcrição ou estabilização.<sup>98</sup> A aldosterona aumenta os níveis de ARNm de elastina, a síntese de tropoelastina e a deposição de fibras elásticas de uma maneira dependente da dose.<sup>99</sup> O efeito elastogênico da aldosterona é mediado por um mecanismo independente do receptor de mineralocorticóides, que envolve a sinalização do receptor do fator de crescimento insulina simile-1.<sup>100</sup> Os glicocorticóides aumentam a expressão da tropoelastina no pulmão fetal<sup>101</sup> possivelmente através de uma corticosteróide semelhante. Curiosamente, a eplerenona, que funciona como antagonista da aldosterona, mostrou aumentar o conteúdo de colágeno arterial em pacientes com hipertensão.<sup>102</sup> Da mesma forma, eplerenona e espironolactona foram relatados para aumentar a formação de fibras elásticas nas camadas dérmicas.<sup>103</sup> Esses resultados sugerem um possível uso dos antagonistas da aldosterona no tratamento das estenoses arteriais mais comuns presentes em pacientes com SW.

As metaloproteinases matriz causam a quebra de proteínas da matriz extracelular, como o colágeno e a elastina.<sup>104</sup> Petri et al<sup>105</sup> demonstraram em exames com ratos, que a doxiciclina, um inibidor de metaloproteinases matriz, previne a fragmentação e destruição da elastina. Outros pesquisadores demonstraram em modelos suínos, que o uso de inibidores de metaloproteinases matriz resulta em maior densidade de elastina com menos hiperplasia intimal na parede do vaso sanguíneo dos animais tratados.<sup>104</sup> Nesse estudo, a hiperplasia neointimal foi significativamente reduzida em enxertos de Gore-Tex em animais tratados com inibidores de metaloproteinases matriz, um resultado que pode ser traduzível para implantes de stents transcatereter.

Vasos sanguíneos desenvolvidos pela engenharia de tecidos estão sendo desenvolvidos e prometem opções de tratamento cirúrgico para estenoses arteriais significativas.<sup>106</sup> Os polipeptídeos miméticos de elastina podem ser fabricados em tecidos non-wovens de redes de fibras que imitam as estruturas nativas de elastina. Construções tubulares que poderiam ser usadas como um substituto arterial foram produzidas por deposição de fibras.<sup>107</sup>

## SUMÁRIO

A SW é uma doença multisistêmica complexa, com manifestações cardiovasculares significativas. Estenoses arteriais compõem a grande maioria dos problemas cardiovasculares em pacientes com SW. Embora todos os pacientes com SW precisem de um exame e acompanhamento cardiovascular precoce e contínuo, a maioria dos pacientes não precisará de intervenções cardiovasculares. Nos pacientes que se submetem a intervenções cirúrgicas e por cateter, os resultados são favoráveis, embora a STA de segmento longo permaneça muito difícil de se tratar. A morte repentina em pacientes com SW é significativamente maior do que na população geral, e um cuidado especializado precoce desses pacientes é de suma importância. Prolongamento do QTc é comum em pacientes com SW, e o tratamento conservador com medicações deve ser considerado. O potencial para avanços inovadores em terapias médicas se encontra em agentes farmacêuticos já disponíveis. Essas terapias potenciais precisam ser investigadas de maneira significativa.

## Divulgação de Informações

Nenhuma.

## Referências bibliográficas

- Kaplan P, Wang PP, Francke U. Williams (Williams Beuren) syndrome: a distinct neurobehavioral disorder. *J Child Neurol*. 2001;16:177-190.
- Strömme P, Björnstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol*. 2002;17:269-271.
- Adams GN, Schmaier AH. The Williams-Beuren Syndrome: a window into genetic variants leading to the development of cardiovascular disease. *PLoS Genet*. 2012;8:e1002479.
- Ferrero GB, Biamino E, Sorasio L, Banaudi E, Peruzzi L, Forzano S, di Cantogno LV, Silengo MC. Presenting phenotype and clinical evaluation in a cohort of 22 Williams-Beuren syndrome patients. *Eur J Med Genet*. 2007;50:327-337.
- Pober BR. Williams-Beuren syndrome. *N Engl J Med*. 2010;362:239-252.
- Keating MT. Genetic approaches to cardiovascular disease: supravalvular aortic stenosis, Williams syndrome, and long-QT syndrome. *Circulation*. 1995;92:142-147.
- Williams JC, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation*. 1961;24:1311-1318.
- Beuren AJ, Apitz J, Harmjan D. Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation*. 1962;26:1235-1240.
- Beuren AJ, Schulze C, Eberle P, Harmjan D, Apitz J. The syndrome of supravalvular aortic stenosis, peripheral pulmonary stenosis, mental retardation and similar facial appearance. *Am J Cardiol*. 1964;13:471-483.
- Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P, Stock AD, Leppert M, Keating MT. Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet*. 1993;5:11-16.
- Bongiovanni AM, Eberlein WR, Jones IT. Idiopathic hypercalcemia of infancy, with failure to thrive; report of three cases, with a consideration of the possible etiology. *N Engl J Med*. 1957;257:951-958.
- Committee on Genetics. American Academy of Pediatrics: health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics*. 2001;107:1192-1204.
- 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;49:576-608.
- Wang MS, Schinzel A, Kotzot D, Bahner D, Casey R, Chodirker BN, Gyftodimou J, Petersen MB, Lopez-Rangel E, Robinson WP. Molecular and clinical correlation study of Williams-Beuren syndrome: no evidence of molecular factors in the deletion region or imprinting affecting clinical outcome. *Am J Med Genet*. 1999;86:34-43.
- Collins RT 2nd, Kaplan P, Somes GW, Rome JJ. Long-term outcomes of patients with cardiovascular abnormalities and Williams syndrome. *Am J Cardiol*. 2010;105:874-878.
- Collins RT 2nd, Kaplan P, Somes GW, Rome JJ. Cardiovascular abnormalities, interventions, and long-term outcomes in infantile Williams syndrome. *J Pediatr*. 2010;156:253-258.e1.
- Leung DY, Glagov S, Mathews MB. Elastin and collagen accumulation in rabbit ascending aorta and pulmonary trunk during postnatal growth: correlation of cellular synthetic response with medial tension. *Circ Res*. 1977;41:316-323.
- Parks W, Pierce R, Lee K, Mecham RP. Elastin: advances in molecular and cellular biology. 1993;6:133-182.
- Metafratzi ZM, Effemidis SC, Skopelitou AS, De Roos A. The clinical significance of aortic compliance and its assessment with magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2002;4:481-491.
- Wolinsky H, Glagov S. A lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals. *Circ Res*. 1967;20:99-111.
- Li DY, Faury G, Taylor DG, Davis EC, Boyle WA, Mecham RP, Stenzel P, Boak B, Keating MT. Novel arterial pathology in mice and humans hemizygous for elastin. *J Clin Invest*. 1998;102:1783-1787.
- Salaymeh KJ, Banerjee A. Evaluation of arterial stiffness in children with Williams syndrome: does it play a role in evolving hypertension? *Am Heart J*. 2001;142:549-555.
- Karnik SK, Brooke BS, Bayes-Genis A, Sorensen L, Wythe JD, Schwartz RS, Keating MT, Li DY. A critical role for elastin signaling in vascular morphogenesis and disease. *Development*. 2003;130:411-423.
- Faury G, Pezet M, Knutsen RH, Boyle WA, Heximer SP, McLean SE, Minkes RK, Blumer KJ, Kovacs A, Kelly DP, Li DY, Starcher B, Mecham RP. Developmental adaptation of the mouse cardiovascular system to elastin haploinsufficiency. *J Clin Invest*. 2003;112:1419-1428.
- Rein AJ, Preminger TJ, Perry SB, Lock JE, Sanders SP. Generalized arteriopathy in Williams syndrome: an intravascular ultrasound study. *J Am Coll Cardiol*.
- Urban Z, Riazi S, Seidl TL, Katahira J, Smoot LB, Chitayat D, Boyd CD, Ilinek A. Connection between elastin haploinsufficiency and increased cell proliferation in patients with supravalvular aortic stenosis and Williams-Beuren syndrome. *Am J Hum Genet*. 2002;71:30-44.
- Hiiano E, Knutsen RH, Sugitani H, Ciliberto CH, Mecham RP. Functional rescue of elastin insufficiency in mice by the human elastin gene. *Circ Res*. 2007;101:523-531.
- Li DY, Brooke B, Davis EC, Mecham RP, Sorensen LK, Boak BB, Eichwald E, Keating MT. Elastin is an essential determinant of arterial morphogenesis. *Nature*. 1998;393:276-280.
- Yau EK, Lo IF, Lam ST. Williams-Beuren syndrome in the Hong Kong Chinese population: retrospective study. *Hong Kong Med J*. 2004;10:22-27.
- Eronen M, Peippo M, Hiippala A, Raatikka M, Arvio M, Johansson R, Kähkönen M. Cardiovascular manifestations in 75 patients with Williams syndrome. *J Med Genet*. 2002;39:554-558.
- Kececioglu D, Kotthoff S, Vogt J. Williams-Beuren syndrome: a 30-year follow-up of natural and postoperative course. *Eur Heart J*. 1993;14:1458-1464.
- Stone ML, Kilic A, Kron IL, Gangemi JJ. Modified aortoplasty for discrete congenital supravalvular aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2012;143:1450-1451.
- Zalzstein E, Moes CA, Musewe NN, Freedom RM. Spectrum of cardiovascular anomalies in Williams-Beuren syndrome. *Pediatr Cardiol*. 1991;12:219-223.
- Stamm C, Li J, Ho SY, Redington AN, Anderson RH. The aortic root in supravalvular aortic stenosis: the potential surgical relevance of morphologic findings. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1997;114:16-24.
- Hickey EJ, Jung G, Williams WG, Manlhiot C, Van Arsdell GS, Caldaroni CA, Coles J, McCrindle BW. Congenital supravalvular aortic stenosis: defining surgical and nonsurgical outcomes. *Ann Thorac Surg*. 2008;86:1919-1927.
- Vaideswar P, Shankar V, Deshpande JR, Sivaraman A, Jain N. Pathology of the diffuse variant of supravalvular aortic stenosis. *Cardiovasc Pathol*. 2001;10:33-37.
- Giddins NG, Finley JP, Nanton MA, Roy DL. The natural course of supravalvular aortic stenosis and peripheral pulmonary artery stenosis in Williams's syndrome. *Br Heart J*. 1989;62:315-319.
- Wren C, Oslizlok P, Bull C. Natural history of supravalvular aortic stenosis and pulmonary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1625-1630.
- Wessel A, Pankau R, Kececioglu D, Ruschewski W, Bürsch JH. Three decades of follow-up of aortic and pulmonary vascular lesions in the Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet*. 1994;52:297-301.
- Wang CC, Hwu WL, Wu ET, Lu F, Wang JJ, Wu MH. Outcome of pulmonary and aortic stenosis in Williams Beuren syndrome in an Asian cohort. *Acta Pediatr*. 2007;96:906-909.
- Collins RT 2nd, Kaplan P, Rome JJ. Stenosis of the thoracic aorta in Williams syndrome. *Pediatr Cardiol*. 2010;31:829-833.
- Kim YM, Yoo SJ, Choi JY, Kim SH, Bae EI, Lee YT. Natural course of supravalvular aortic stenosis and peripheral pulmonary arterial stenosis in Williams' syndrome. *Cardiol Young*. 1999;9:37-41.

42. Brown JW, Ruzmetov M, Vijay P, Turrentine MW. Surgical repair of congenital supravalvular aortic stenosis in children. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2002;21:50-56.
43. Pham PP, Möller JH, Hills C, Larson V, Pyles L. Cardiac catheterization and operative outcomes from a multicenter consortium for children with Williams syndrome. *Pediatr Cardiol.* 2009;30:9-14.
44. Bird LM, Billman GF, Lacro RV, Spicer RL, Jariwala LK, Hoyne HE, Zamora-Salinas R, Morris C, Viskochil D, Frikke MJ, Jones MC. Sudden death in Williams syndrome: report of ten cases. *J Pediatr.* 1996;129:926-931.
45. Bruno E, Rossi N, Thüer O, Cordoba R, Alday LE. Cardiovascular findings, and clinical course, in patients with Williams syndrome. *Cardiol Young.* 2003;13:532-536.
46. Geggel RL, Gauvreau K, Lock JE. Balloon dilation angioplasty of peripheral pulmonary stenosis associated with Wilhams syndrome. *Circulation.* 2001;103:2165-2170.
47. Yilmaz AT, Arslan M, Ozal E, Byngöl H, Tatar H, Oztürk OY. Coronary artery aneurysm associated with adult supravalvular aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 1996;62:1205-1207.
48. Stamm C, Friehs I, Ho SY, Moran AM, Jonas RA, del Nido PJ. Congenital supravalvar aortic stenosis: a simple lesion? *Eur J Cardiothorac Surg.* 2001;19:195-202.
49. Salahuddin S, Ramakrishnan S, Bhargava B. "Classic" supravalvular aortic stenosis. 2010;96:1808.
50. van Son JA, Edwards WD, Danielson GK. Pathology of coronary arteries, myocardium, and great arteries in supravalvular aortic stenosis: report of five cases with implications for surgical treatment. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1994;108:21-28.
51. Vincent WR, Buckberg GD, Hoffman JI. Left ventricular subendocardial ischemia in severe valvar and supravalvar aortic stenosis: a common mechanism. *Circulation.* 1974;49:326-333.
52. Delius RE, Steinberg JB, L'Ecuyer T, Doty DB, Behrendt DM. Longterm follow-up of extended aortoplasty for supravalvular aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1995;109:155-162.
53. Martin EC, Moseley IF. Supravalvar aortic stenosis. *Br Heart J.* 1973;35:758-765.
54. Ottesen OE, Antia AU, Rowe RD. Peripheral vascular anomalies associated with the supravalvular aortic stenosis syndrome. *Radiology.* 1966;86:430-435.
55. Stamm C, Kreutzer C, Zurakowski D, Nollert G, Friehs I, Mayer JE, Jonas RA, del Nido PJ. Forty-one years of surgical experience with congenital supravalvular aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1999; 118:874-885.
56. Martin EC, Moseley IF. Supravalvar aortic stenosis. *Br Heart J.* 1973;35:758-765.
57. Pansegrau DG, Kioshos JM, Durnin RE, Kroetz FW. Supravalvular aortic stenosis in adults. *Am J Cardiol.* 1973;31:635-641.
58. Gupta MP, Zonerach S, Aintablain A, Mehta J. Congenital aneurysm of the left ventricle associated with supravalvular aortic stenosis and aneurysm of the left main coronary artery: case report and review of the literature. *Angiology.* 1975;26:269-275.
59. Roberts WC. Valvular, subvalvular and supravalvular aortic stenosis: morphologic features. *Cardiovasc Clin.* 1973;5:97-126.
60. Wesselhoft H, Salomon F, Grimm T. Spectrum of supravalvular aortic stenosis: clinical findings of 150 patients with Williams-Beuren syndrome and the isolated lesion. *ZKardiol.* 1980;69:131-140.
61. Rose C, Wessel A, Pankau R, Partsch CJ, Bürsch J. Anomalies of the abdominal aorta in Williams-Beuren syndrome-another cause of arterial hypertension. *Eur J Pediatr.* 2001;160:655-658.
62. Arrington C, Tristani-Firouzi M, Puchalski M. Rapid progression of long-segment coarctation in a patient with Wilhams' syndrome. *Cardiol Young.* 2005;15:312-314.
63. Hah EK, Glatz J, Kaplan P, Kaplan BS, Hellhnger J, Ernst L, Gaynor JW. A case report of rapid progressive coarctation and severe middle aortic syndrome in an infant with Wilhams syndrome. *Congenit Heart Dis.* 2009;4:373-377.
64. Bouchireb K, Boyer O, Bonnet D, Brunehe F, Decramer S, Landthaler G, Liutkus A, Niaudet P, Salomon R. Clinical features and management of arterial hypertension in children with Williams-Beuren syndrome. *Nephrol Dial Transplant.* 2010;25:434-438.
65. Hallidi e-Smith KA, Karas S. Cardiac anomalies in Williams-B euren syndrome. *Arch Dis Child.* 1988;63:809-813.
66. Nakamoto S, Saga T, Shinohara T. Williams syndrome associated with complete atrioventricular septal defect. *Heart.* 2003;89:e15.
67. Del Pasqua A, Rinelli G, Toscano A, Iacobelli R, Digilio C, Marino B, Saffirio C, Mondiho S, Pasquini L, Sanders SP, de Zorzi A. New findings concerning cardiovascular manifestations emerging from long-term follow-up of 150 patients with the Williams-Beuren-Beuren syndrome. *Cardiol Young.* 2009;19:563-567.
68. PernotC, Worms AM, Marcon F, Admant P. Williams-Beuren facies with mental retardation and tetralogy of Fallot (in French). *Pediatric.* 1984;39:53-58
69. Pental TA, Todd DB, Edwards JE. Supravalvular aortic stenosis. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1965;50:734-741.
70. Horowitz PE, Akhlar S, Wulff JA, Al Fadley F, Al Ilalees Z. Coronary artery disease and anesthesia-related death in children with Williams syndrome. *J Cardiothorac Vase Anesth.* 2002;16:739-741.
71. McElhinney DB, Petrossian E, Tworetzky W, Silverman NH, Hanley FL. Issues and outcomes in the management of supravalvar aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2000;69:562-567.
72. Sharma BK, Fujiwara H, Hallman GL, Olt DA, Reul GJ, Cooley DA. Supravalvar aortic stenosis: a 29-year review of surgical experience. *Ann Thorac Surg.* 1991 ;51:1031-1039.
73. Collins RT2nd. Mitral valve diseases in Williams syndrome: case report and review of the literature. *Echocardiography.* 2012;29:373; author reply 374.
74. Sadler LS, Pober BR, Grandinelti A, Scheiber D, Fekete G, Sharma AN, Urban Z. Differences by sex in cardiovascular disease in Williams syndrome. *J Pediatr.* 2001;139:849-853.
75. Changela V, Maheshwari S, Bhat M. Williams syndrome and Ebstein's anomaly: a rare association. *Ann Pediatr Cardiol.* 2009;2:165-166.
76. Williams DA, Cook AL. An infant with Williams-Beuren syndrome and Ebstein anomaly. *Cardiol Young.* 2010;20:445-447.
77. Patil SJ, Madhusudhan BG, Shah S, Suresh PV. Facial phenotype at different ages and cardiovascular malformations in children with Williams-Beuren syndrome: a study from India. *Am J Med. Genet A.* 2012;158A:1729-1734.
78. Rashkind WJ, Golinko R, Arcasoy M. Cardiac findings in idiopathic hypercalcemia of infancy. *J Pediatr.* 1961;58:464-469.
79. Wessel A, Gravenhorst V, Buchhorn R, Gosch A, Partsch CJ, Pankau R. Risk of sudden death in the Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet A.* 2004; 127A:234—237.
80. Burch TM, McGowan FX Jr, Kussman BD, Powell AJ, DiNardo JA. Congenital supravalvular aortic stenosis and sudden death associated with anesthesia: what's the mystery? *Anesth Analg.* 2008;107:1848-1854.
81. Collins RT 2nd, Aziz PF, Gleason MM, Kaplan PB, Shah MJ. Abnormalities of cardiac repolarization in Williams syndrome. *Am J Cardiol.* 2010;106:1029-1033.
82. Collins RT 2nd. Clinical significance of prolonged QTc interval in Williams syndrome. *Am J Cardiol.* 2011; 108:471-473.
83. Collins RT 2nd, Aziz PF, Swearingen CJ, Kaplan PB. Relation of ventricular ectopic complexes to QTc interval on ambulatory electrocardiograms in Williams syndrome. *Am J Cardiol.* 2012;109:1671-1676.
84. Collins RT, Phomakay V, Gossett J, Kaplan PB. Electrocardiographic findings in a large Williams syndrome cohort. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 13(sup- pl 1):E1954.
85. French JW, Gunlheroth WG. An explanation of asymmetric upper extremity blood pressures in supravalvular aortic stenosis: the Coanda effect *Circulation.* 1970;42:31-36.
86. Stamm C, Friehs I, Moran AM, Zurakowski D, Bacha E, Mayer JE, Jonas RA, Del Nido PJ. Surgery for bilateral outflow tract obstruction in elastin arteriopathy. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2000;120:755-763.
87. Kaplan P, Levinson M, Kaplan BS. Cerebral artery stenoses in Williams syndrome cause strokes in childhood. *J Pediatr.* 1995;126:943-945.
88. Pober BR, Johnson M, Urban Z. Mechanisms and treatment of cardiovascular disease in Williams-Beuren syndrome. *J Clin Invest.* 2008;118:1606-1615.
89. Kaushal S, Backer CL, Patel S, Gossett JG, Mavroudis C. Midterm outcomes in supravalvular aortic stenosis demonstrate the superiority of multistinus.

- aortoplasty. *Ann Thorac Surg.* 2010;89:1371-1377.
90. Brown JW, Girod DA, Hurwitz RA, Caldwell RL, Rocchini AP, Behrendt DM, Kirsh MM. Apicoaortic valved conduits for complex left ventricular outflow obstruction: technical considerations and current status. *Ann Thorac Surg.* 1984;38:162-168.
  91. Deo SV, Burkhart HM, Schaff H V, Li Z, Stensiud PE, Olson IM, Connolly HM, Dearani JA. Late outcomes for surgical repair of supravalvar aortic stenosis. *Ann Thorac Surg.* 2012;94:854-859.
  92. Apostolopoulou SC, Kelelds NL, Laskari C, Kaklamanis L, Rammos S. Restenosis and pseudoaneurysm formation after stent placement for aortic coarctation in Williams syndrome. *J Vase Interv Radiol.* 2002;13:547-548.
  93. Mookjee J, Roebuck D, Derrick G. Restenosis after aortic stenting. *Cardiol Young.* 2004;14:210-211.
  94. Medley J, Russo P, Tobias JD. Perioperative care of the patient with Williams syndrome. *Paediatr Anaesth.* 2005;15:243-247.
  95. Napolitano C, Bloise R, Monteforte N, Priori SG. Sudden cardiac death and genetic ion channelopathies: long QT, Brugada, short QT, catechol-aminergic polymorphic ventricular tachycardia, and idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation.* 2012;125:2027-2034.
  96. Ackerman MJ, Priori SG, Willems S, Berul C, Brugada R, Calkins H, Camm AJ, Ellinor PT, Gollub M, Hamilton R, Hershberger RE, Judge DP, Le Marec H, McKenna WJ, Schulze-Bahr E, Semsarian C, Towbin JA, Watkins II, Wilde A, Wolpert C, Zipes DP. HRS/EHRA expert consensus statement on the state of genetic testing for the channelopathies and cardiomyopathies: this document was developed as a partnership between the Heart Rhythm Society (HRS) and the European Heart Rhythm Association (EHRA). *Heart Rhythm.* 2011;8:1308-1339.
  97. Tsoporis J, Keeley FW, Lee RM, Leenen FH. Arterial vasodilation and vascular connective tissue changes in spontaneously hypertensive rats. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1998;31:960-962.
  98. Kuang PP, Zhang XH, Rich CB, Foster JA, Subramanian M, Goldstein RH. Activation of elastin transcription by transforming growth factor- $\beta$  in human lung fibroblasts. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2007;292:L944-L952.
  99. Bunda S, Liu P, Wang Y, Liu K, Hinek A. Aldosterone induces elastin production in cardiac fibroblasts through activation of insulin-like growth factor-I receptors in a mineralocorticoid receptor-independent manner. *Am J Pathol.* 2007;171:809-819.
  100. Bunda S, Wang Y, Mitts TF, Liu P, Arab S, Arabkhari M, Hinek A. Aldosterone stimulates elastogenesis in cardiac fibroblasts via mineralocorticoid receptor-independent action involving the consecutive activation of Galphal3, c-Src, the insulin-like growth factor-I receptor, and phosphatidylinositol 3-kinase/Akt. *J Biol Chem.* 2009;284:16633-16647.
  101. Pierce RA, Mariencheck WI, Sandefur S, Crouch EC, Parks WC. Glucocorticoids upregulate tropoelastin expression during late stages of fetal lung development. *Am J Physiol.* 1995;268(pt 1):L491-L500.
  102. Savoia C, Touyz RM, Amiri F, Schiffrin EL. Selective mineralocorticoid receptor blocker eplerenone reduces resistance artery stiffness in hypertensive patients. *Hypertension.* 2008;51:432-439.
  103. Mitts TF, Bunda S, Wang Y, Hinek A. Aldosterone and mineralocorticoid receptor antagonists modulate elastin and collagen deposition in human skin. *J Invest Dermatol.* 2010;130:2396-2406.
  104. Rotmans JI, Velema E, Verhagen HJ, Blankensteijn JD, de Kleijn DP, Stroes ES, Pasterkamp G. Matrix metalloproteinase inhibition reduces intimal hyperplasia in a porcine arteriovenous-graft model. *J Vase Surg.* 2004;39:432-439.
  105. Petrincec D, Liao S, Holmes DR, Reilly JM, Parks WC, Thompson RW. Doxycycline inhibition of aneurysmal degeneration in an elastase-induced rat model of abdominal aortic aneurysm: preservation of aortic elastin associated with suppressed production of 92 kD gelatinase. *J Vase Surg.* 1996;23:336-346.
  106. Opitz F, Schenke-Layland K, Cohnert TU, Starcher B, Halbhuber KJ, Martin DP, Slock UA. Tissue engineering of aortic tissue: dire consequence of suboptimal elastic fiber synthesis in vivo. *Cardiovasc Res.* 2004;63:719-730.
  107. Kim W, Chaikof EL. Recombinant elastin-mimetic biomaterials: emerging applications in medicine. *Adv Drug Deliv Rev.* 2010;62:1468-1478.

PALAVRAS-CHAVE: estenose aórtica, supravalvular ■ doenças cardiovasculares ■ genética ■ doenças do coração ■ humanos ■ artéria pulmonar ■ síndrome de Williams