

## Síndrome de Williams. Da Clínica à Genética Molecular

FERREIRA MARTINS J. D. \*, MEDEIRA A. \*\*, CORDEIRO I. \*\*, MARQUES B. \*\*\*, BOAVIDA M. G. \*\*\*, SANTOS H. G. \*\*

\* Serviço de Cardiologia Pediátrica – Hospital de Santa Cruz – Lisboa

\*\* Unidade de Genética – Hospital Santa Maria – Lisboa

\*\*\* Departamento de Genética – Instituto Dr. Ricardo Jorge – Lisboa

### Resumo

O Síndrome de Williams tem uma expressão fenotípica variável, que inclui um fâcies característico, atraso do desenvolvimento psicomotor, cardiopatia e outras anomalias, nomeadamente renais ou esqueléticas. Recentemente foi identificada nestes doentes a presença de uma microdelecção de dimensões variáveis no cromossoma 7 (7q11.23), que inclui o gene da elastina. O rastreio desta microdelecção, através da técnica de hibridização *in situ* com fluorescência, tem revelado uma taxa de concordância fenótipo/genótipo superior a 90%. É apresentada uma revisão das manifestações clínicas, alterações laboratoriais e genéticas deste síndrome. Foi reobservada a nossa série de doentes (n=8) com o diagnóstico clínico de Síndrome de Williams, e em todos pesquisada a deleção característica. Os objectivos que nos propusemos, de acordo com estes recentes avanços, foram os de confirmar ou infirmar o diagnóstico clínico e laboratorial, caracterizar a história natural da doença e avaliar a adequação da técnica de hibridização *in situ* com fluorescência. Verificámos em todos os doentes cujo fenótipo levou ao diagnóstico clínico de Síndrome de Williams a deleção do cromossoma 7, o que indica uma mesma etiologia e uma adequada classificação. São sugeridas algumas alterações fenotípicas que em conjunto são muito sugestivas de Síndrome de Williams, e outras que classicamente lhe são atribuídas e que por vezes estão ausentes. Concluímos que a técnica de hibridização *in situ* com fluorescência é um meio de diagnóstico laboratorial valioso, com especial interesse no diagnóstico precoce, quando o quadro clínico típico está incompleto.

**Palavras-Chave:** Síndrome de Williams, cromossoma 7, gene da elastina, microdelecção, FISH.

### Summary

#### Williams Syndrome. From Clinical Manifestations to Genetics

Williams syndrome has a variable phenotypic expression, that includes characteristic dysmorphic facial features, developmental delay, congenital heart disease and kidney and musculoskeletal anomalies, among others. A microdeletion of variable dimensions encompassing the elastin gene was recently identified on the chromosome 7 (7q11.23) of patients suffering from this disorder. The screening of this microdeletion, through fluorescence *in situ* hybridisation, has consistently shown in over 90% of cases an agreement between phenotype and genotype. We present a review of the clinical picture, laboratorial and genetic data of this syndrome. We reviewed our series of patients with the clinical diagnosis of Williams syndrome (n=8), and performed the screening of this particular microdeletion. Our objectives, in accordance with these recent advances, were to confirm the previous clinical diagnosis, characterize the natural history of the disease, and evaluate the adequacy of the fluorescence *in-situ* hybridisation technique in this setting. We observed in all the patients the microdeletion on chromosome 7, which points to an adequate classification and common aetiology. We highlight some phenotype characteristics that when put together are very suggestive of Williams Syndrome and, conversely, some that are classically attributed to this disease and sometimes are absent. We conclude on the adequacy of the fluorescence *in-situ* hybridisation technique for the laboratorial diagnosis, especially in an early phase of the disease, when the full clinical picture is still incomplete.

**Key-Words:** Williams syndrome, chromosome 7, elastin gene, microdeletion, FISH.

### Introdução

O síndrome de Williams (SW) foi descrito em 1961 por Williams <sup>(1)</sup>, tendo Beuren <sup>(2)</sup> posteriormente alargado e caracterizado o seu fenótipo, pelo que também é denominado de Síndrome de Williams-Beuren. É actualmente uma entidade nosológica bem definida <sup>(3)</sup>, com uma incidência de 1:20.000 nados vivos e um padrão de

Correspondência: José Diogo Ferreira Martins  
Rua Tierno Galvan, Lote 5 n.º 4 - 11.º C  
1070-274 Lisboa  
Tel. 21 388 15 78  
e-mail:ferreiramartins@ip.pt

Aceite para publicação em 19/04/2000.

Entregue para publicação em 14/02/2000.

hereditariedade autossômico dominante <sup>(4)</sup>. No entanto, a sua ocorrência é geralmente esporádica, pois são raros os doentes com descendência. Existem alguns casos de gémeos monozigóticos afectados <sup>(5)</sup>.

O SW resulta de alterações no tecido conjuntivo e sistema nervoso central (SNC), tendo um fenótipo com manifestações multiorgânicas e multisistêmicas, que motivam uma abordagem multidisciplinar, tal como em outras doenças genéticas.

Estes doentes têm um atraso do desenvolvimento psico-motor (ADPM) moderado a ligeiro, com um Q.I. médio de 60, e um perfil cognitivo característico <sup>(6)</sup>: por um lado, um défice significativo nas capacidades motoras e na integração dos estímulos visuo-espaciais, e por outro, uma capacidade verbal relativamente preservada com um discurso adequado à idade. São hiperactivos e têm dificuldades de concentração (*attention deficit disorder*) <sup>(7)</sup>. Têm uma personalidade extrovertida e um contacto fácil com os outros (*cocktail party personality*). A associação da personalidade extrovertida com a loquacidade verbal torna estas crianças muito comunicativas, levando por vezes a um reconhecimento tardio dos défices presentes. Têm geralmente uma voz rouca e hipersensibilidade sonora (85%) <sup>(7)</sup>, esta última limitada aos primeiros anos de vida.

O padrão de crescimento é típico <sup>(8)</sup>: desde o nascimento que a maioria destes doentes se localizam nos percentis inferiores das curvas de crescimento das tabelas somatométricas. Em ambos os sexos o pico de crescimento (*growth spur*) é precoce e abreviado, tornando-se adultos de baixa estatura. Nas raparigas a menarca é precoce e acompanha este evento.

Embora possam não estar todas presentes, as dismorfias faciais formam um conjunto que é muito sugestivo de SW (figuras 1 e 2): fronte ampla, diminuição da distância bitemporal, hipoplasia malar, rarefacção média das

sobrancelhas, olhos papudos, íris estrelada (50-75% versus 12% na população em geral <sup>(9)</sup>; figura 3), estrabismo (54%), epicanthos, bochechas salientes, base do nariz deprimida e extremidade alargada com narinas antevertidas, filtro longo, boca geralmente entreaberta com lábio inferior proeminente/evertido e anomalias dentárias, micrognatismos e anomalias auriculares.

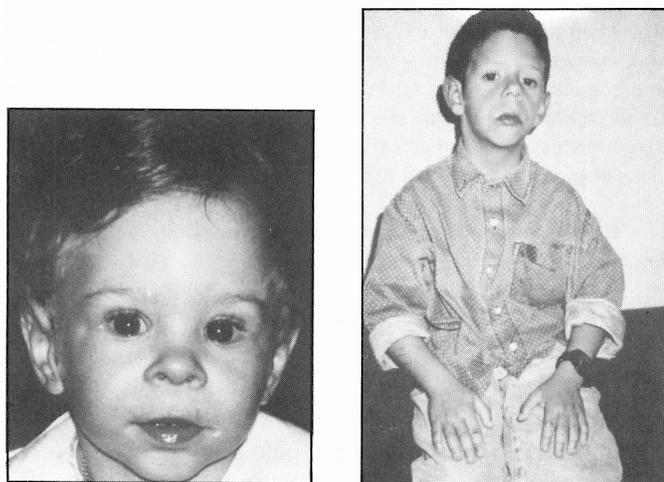
A patologia cardiovascular é habitual (80%) <sup>(11)</sup>, e a estenose aórtica supravalvular a mais comum (e quase universal), tornando o SW a causa mais frequente desta cardiopatia <sup>(10)</sup>. Outras cardiopatias estruturais também descritas <sup>(11)</sup> são a estenose pulmonar periférica (81%), prolapso da válvula mitral (15%), válvula aórtica bicúspide (10%), e raramente, alterações do septo inter-ventricular ou persistência do canal arterial. 47% têm hipertensão arterial <sup>(7)</sup>, por vezes secundária a estenose da artéria renal ou estenoses arteriais periféricas.

As anomalias esqueléticas são frequentes, aumentando com a idade, estando presentes em quase todos os adultos afectados <sup>(7, 12)</sup>. As manifestações são relativamente inespecíficas, tais como limitações da morbidade articular ou desvios da coluna. No entanto, numa série <sup>(13)</sup> foi descrito em 7% dos casos um achado menos frequente, a sinostose radio-ulnar, que se manifesta clinicamente por limitação da pronação/supinação dos membros superiores.

A hipercalcémia transitória do lactente é classicamente considerada como essencial para o diagnóstico de SW, sendo uma das primeiras denominações desta situação «síndrome de hipercalcémia idiopática». Pela dificuldade em documentar uma alteração habitualmente transitória e já ausente quando surge a suspeita clínica de SW, tem sido desvalorizada em revisões recentes <sup>(14, 15)</sup>. Deve ser feita uma investigação laboratorial do metabolismo do cálcio, sendo os dados existentes em relação ao aumento dos níveis de 1,25-dihidroxitamina D nestes doentes inconclusivos <sup>(16)</sup>.

Outros achados nos indivíduos afectados são as anomalias estruturais do aparelho génito-urinário (20%) <sup>(17)</sup>, hérnias da parede abdominal, obstipação (41%) <sup>(7)</sup> e diverticulose intestinal (12%) <sup>(7)</sup>.

Até há pouco tempo, a etiopatogenia e fisiopatologia desta situação eram desconhecidas, embora Grimm tivesse sugerido que o SW fosse uma doença autossômica dominante <sup>(18)</sup>. Em 1993, Ewart <sup>(19)</sup> verificou nos membros afectados de duas famílias com estenose aórtica supravalvular isolada, a presença de uma deleção no braço longo do cromossoma 7. Por análise de *linkage*, localizou esta anomalia na região proximal do braço longo deste cromossoma, que inclui o gene da elastina. O mesmo autor verificou igualmente <sup>(20)</sup>, em casos de SW esporádicos, a existência desta deleção. Por hibridização *in situ* com fluorescência (FISH), com uma sonda específica



FIGS. 1 e 2 – Fotografias de doentes com síndrome de Williams, com 2 e 7 anos, respectivamente.

para o locus desta proteína, tem-se observado homogeneamente, nos últimos 5 anos, a presença de uma microdelecção de dimensões variáveis (1-2Mb) em 7q11.23 (14, 15, 21, 22) em quase todos os indivíduos afectados, implicando a hemizigotia do gene da elastina na etiologia desta entidade clínica.

No presente estudo foi reobservado um grupo de doentes com diagnóstico clínico de SW, procurando-se definir as características clínicas mais específicas e sugestivas desta situação, caracterizar a história natural da doença e avaliar a adequação da técnica de FISH para o diagnóstico laboratorial de SW.

### Material e Métodos

Convocaram-se os 14 doentes com suspeita de SW da Consulta de Genética do Hospital de Santa Maria. Um doente já tinha falecido e três não compareceram. Dos dez doentes reobservados apenas oito apresentavam clínica compatível com SW. Para além da reavaliação clínica em consulta de genética, foram obtidas informações a partir da consulta dos processos clínicos dos doentes e de fotografias existentes. O protocolo de reavaliação clínica baseou-se no fenótipo tal como está descrito na literatura.

Realizou-se a todos os doentes estudo cromossómico por técnica de bandas G, a partir de linfócitos periféricos, bem como FISH com a sonda WSCR para a região cromossómica específica do SW (7q11.23) e com a sonda de controlo D7S42, para a região 7q36.

### Resultados

Os resultados clínicos encontram-se resumidos no quadro I. As idades dos doentes estavam compreendidas entre 3 e 25 anos (média - 11,1 anos). Embora todos caucasóides. A média da idade do diagnóstico foi aos 3 anos (5 meses - 9 anos), sendo a maioria (7/8) enviados à consulta de genética pela cardiologia pediátrica. Todos os casos são de ocorrência esporádica, sem história familiar de pais e/ou irmãos com doença cardíaca ou ADPM. Os doentes estudados tinham um fenótipo «clássico» de SW (Figs. 1-3), tal como acima descrito.

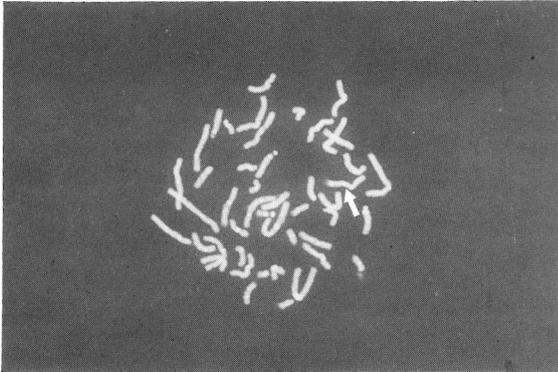
O estudo de citogenética clássica revelou sempre cariótipos normais. Não deixa de ser mandatória a sua realização, pois há referência a doentes com fenótipo de SW e com alterações noutros cromossomas que não o 7 (23, 24). A hibridização *in situ* com fluorescência demonstrou em todos a presença de uma microdelecção na região proximal do braço longo do cromossoma 7 (7q11.23), que inclui o gene da elastina (Fig. 4).

### QUADRO I

Atraso de desenvolvimento psico-motor - 8/8
Atraso de desenvolvimento estatura-ponderal ao nascer - 8/8
Fácies típica - 8/8
Personalidade típica - 8/8
Rouquidão - 6/8
Hiperacúsia - 3/8
Dificuldades alimentares - 2/8
Anomalias cardíacas - 8/8
• Estenose aórtica supra-avalvular - 7/8
• Estenose pulmonar periférica - 2/8
Anomalias musculoesqueléticas - 7/8
• Clinodactilia / hallux valgus - 4/8
• Escoliose/cifose - 3/8
• Sinostose radio-ulnar - 2/8
• Artrogripose / camptodactilia - 2/8
• Hipotonia - 1/8
Anomalias renais - 2/8
• Rim único - 1
• Estenose da artéria renal com HTA - 1
Hipercalcémia - 1/8
Outras anomalias - 2/8
• Divertículo de Meckel - 1
• Criptorquidia bilateral - 1



FIG. 3 - Íris estrelada, achado característico no síndrome de Williams.



**FIG. 4** – Ambos os cromossomas 7 foram marcados com a sonda de controle na extremidade, mas, apenas um hibridiza com a sonda específica para a região que inclui o gene da elastina, apresentando o outro a microdelecção característica do síndrome de Williams (local da ausência de hibridização marcado com uma seta).

## Discussão

### Aspectos Clínicos

O SW é uma entidade nosológica bem definida, embora com um fenótipo bastante variável. O diagnóstico clínico assenta no reconhecimento de vários sinais e sintomas de um conjunto de manifestações típicas da doença. O diagnóstico de SW não oferecia dúvidas nas crianças da nossa amostra, embora se tenha verificado alguma heterogeneidade fenotípica. Um dos nossos objectivos foi o de seleccionar as características comuns a todos, que permitem fazer o diagnóstico clínico de SW. Assim (ver quadro 1), todos os doentes tinham história de somatometria ao nascer  $\leq$  p10, ADPM moderado a ligeiro, personalidade típica, algumas dismorfias faciais comuns a todos (olhos papudos, extremidade do nariz alargada, boca entreaberta, lábio inferior proeminente/evertido e micrognatismo) e cardiopatia congénita (7/8 com estenose aórtica supra-avalvular). Estas observações são sobreponíveis a revisões recentes e com maior número de doentes <sup>(14, 15)</sup>. Apenas a elevada prevalência das cardiopatias congénitas constitui excepção. Este facto resulta de os nossos doentes (7/8) serem maioritariamente referenciados pela cardiologia pediátrica.

Por outro lado, são clássicos alguns sinais e sintomas que embora mais específicos, são pouco sensíveis para o reconhecimento desta doença. Neste grupo incluem-se a íris estrelada (6/8), a sinostose radio-ulnar

(2/8) e a hipercalcémia transitória do lactente (1/8), sendo este último valor decorrente da idade de diagnóstico tardio na nossa amostra, mas de qualquer modo de acordo com a menor prevalência encontrada em estudos recentes.

A idade média de diagnóstico da nossa amostra (3 anos) é superior ao descrito em literatura recente <sup>(14)</sup>. Este facto resultante da referenciação maioritária pela cardiologia (7/8), pois as manifestações de cardiopatia são por vezes mais tardias em doentes que apresentavam outras manifestações, até então não valorizadas.

De acordo com outras descrições <sup>(12, 15)</sup>, verificámos que o fenótipo não é imutável com a idade. As bochechas salientes e os olhos papudos tornam-se menos evidentes, chamando mais à atenção com o crescimento um fácies longilíneo, com acentuação das dismorfias bocais (espessamento do lábio inferior, anomalias dentárias, etc.) e um conjunto que evoca um fácies «equino».

Relembramos por fim, alguns dos problemas médicos dos adultos <sup>(7, 12)</sup> afectados, menos evidentes na nossa amostra, tais como a HTA (47%) secundária a estenose da artéria renal ou outras alterações vasculares, cabelos brancos precocemente (60%), hiperreflexia (50%), infecções urinárias de repetição (29%) geralmente com refluxo vesico-ureteral e divertículos da bexiga, problemas gastrointestinais – obstipação (41%, também nas crianças), úlceras pépticas (18%), litíase biliar (12%) e diverticulose intestinal (12%).

Apesar deste fenótipo muito característico o diagnóstico muito precoce do SW permaneceu difícil por várias razões: porque as manifestações nos primeiros anos de vida são mais inespecíficas, pelo surgimento tardio de algumas das manifestações características, por serem doentes comunicativos que disfarçam o ADPM, pela heterogeneidade do fenótipo e pela falta de critérios clínicos simples e universais.

### Aspectos Laboratoriais

Desde os estudos de *linkage* até hoje que se tornou consensual a importância da elastina na fisiopatologia do SW, considerando-se actualmente que a haploinsuficiência desta proteína fornece uma base biológica para (pelo menos) parte do quadro clínico. Assim, a alteração das propriedades das fibras elásticas condiciona a patologia cardiovascular, musculoesquelética, dismorfias faciais, voz rouca, diverticulose vesical e intestinal e a presença de hérnias. Mas o ADPM e estatura-ponderal e a hipercalcémia não podem ser explicados exclusivamente pelo défice de elastina. Os dados actualmente existentes apontam para o facto de o SW ser um síndrome de deleção de genes contíguos, em que genes vizinhos aos da elastina

também estariam deletados e condicionariam o restante quadro clínico, resultando a variabilidade do fenótipo da dimensão e genes incluídos na deleção. Deste modo, tem-se procurado delinear a região crítica mínima responsável <sup>(25)</sup> e identificar outros genes que possam ser responsáveis pelo restante quadro clínico. Destes, o LIMK1 é o gene candidato mais interessante, por a sua deleção acompanhar sempre a da elastina nos indivíduos afectados com SW <sup>(26)</sup> e estar excluída nos que têm apenas SVAS isolada <sup>(25, 27)</sup>, por codificar uma proteína expressa no SNC de uma forma generalizada e por a sua hemizigotia estar implicada na génese de alterações visuo-espaciais <sup>(28)</sup>. Não está, no entanto, excluída a possibilidade que esta deleção seja apenas pela vizinhança com o gene da elastina.

A maioria dos genes expressam-se de forma semelhante quer sejam de origem materna ou paterna. Considera-se que existe *imprinting* quando tal não acontece, isto é, quando há expressão diferencial de genes consoante a origem, produzindo fenótipos variáveis. Embora este mecanismo não tenha um papel major no fenótipo do SW <sup>(15, 20, 25)</sup>, os resultados não são consensuais em relação à hipótese do *imprinting* ter <sup>(14, 29)</sup> ou não <sup>(25, 30)</sup> algum papel no SW.

Apesar de tudo o que acima foi referido, em menos de 5% dos casos de SW não se identificam deleções do gene da elastina <sup>(22)</sup>. Nestes casos supõe-se que poderão existir fenocópias, deleções de dimensões inferiores às detectáveis pelas sondas actualmente utilizadas e/ou outros genes envolvidos.

### Conclusão

Numa perspectiva simultaneamente clínica e laboratorial, verificámos a presença em todos os doentes de um fenótipo característico de SW, nomeadamente algumas alterações que permitem fazer um diagnóstico clínico seguro de SW, confirmámos a concordância completa fenótipo/genótipo e a excelente contribuição da técnica de FISH no apoio ao diagnóstico, especialmente na identificação precoce destas situações – quando o quadro clínico não é típico – para a prevenção e apoio das complicações futuras.

### Agradecimentos

Agradecemos aos colegas que nos referenciaram os doentes, Prof. Dr. Fernando Maymone, Dra. Margarida Telo, Prof. Agostinho Borges, Dra. M.<sup>a</sup> Helena Cabral Fernandes e Dra. Margarida França.

### Bibliografia

- Williams, JC; Barratt-Boyes, BG; Lowe, JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* 1961; 24: 1311-8.
- Beuren, AJ. Supravalvular aortic stenosis: a complex syndrome with and without mental retardation. *Birth Defects Orig Art Ser* 1972; VIII(5): 45-56.
- Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM (TM). Johns Hopkins University, Baltimore, MD. MIM Number: 194050: 2000 14, February. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim>.
- Morris CA, Thomas IT, Greenberg F. Williams syndrome: autosomal dominant inheritance. *Am J Med Genet* 1993; 47: 478-81.
- Murphy MB, Greenberg F, Wilson G, Hughes M, DiLiberti J. Williams syndrome in twins. *Am J Med Genet Suppl* 1990; 6: 97-9.
- Gosch A, Pankau R. Longitudinal study of the cognitive development in children with Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet* 1996; 61: 26-9.
- Morris CA, Demsey SA, Leonard CO, Dilts C, Blackburn BL. Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *J Pediatr* 1988; 113: 318-26.
- Partsch CJ, Dreyer G, Gosch A, Winter M, Schneppenheim R, Wessel A et al. Longitudinal evaluation of growth, puberty, and bone maturation in children with Williams syndrome. *J Pediatr* 1999; 134: 82-9.
- Winter M, Pankau R, Amm M, Gosch A, Wessel A. The spectrum of ocular features in the Williams-Beuren syndrome. *Clin Genet* 1996; 49: 28-31.
- Latson LA. Aortic Stenosis: Valvar, Supravalvular, and Fibromuscular Subvalvular. In: Garson AG, Bricker JT, Fisher DJ, Neish SR, eds. *The Science and Practice of Pediatric Cardiology*. 2<sup>nd</sup> ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998: 1257-76.
- Hallidie-Smith KA, Karas S. Cardiac anomalies in Williams-Beuren syndrome. *Arch Dis Child* 1988; 63: 809-13.
- Morris CA, Leonard CO, Dilts C, Demsey SA. Adults with Williams syndrome. *Am J Med Genet Suppl* 1990; 6: 102-7.
- Pankau R, Gosch A, Wessel A. Radioulnar synostosis in Williams-Beuren syndrome: a component manifestation. *Am J Med Genet* 1993; 45: 783.
- Elcioglu N, Mackie-Ogilvie C, Daker M, Berry AC. FISH analysis in patients with clinical diagnosis of Williams syndrome. *Acta Paediatr* 1998; 87: 48-53.
- Kotzot D, Bernasconi F, Brecevic L, Robinson WP, Kiss P, Kosztolanyi G et al. Phenotype of the Williams-Beuren syndrome associated with hemizyosity at the elastin locus. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 477-82.
- Kruse K, Pankau R, Gosch A, Wohlfahrt K. Calcium metabolism in Williams-Beuren syndrome. *J Pediatr* 1992; 121: 902-7.
- Pober BR, Lacro RV, Rice C, Mandell V, Teele RL. Renal findings in 40 individuals with Williams syndrome. *Am J Med Genet* 1993; 46: 271-4.
- Grimm T, Wesselhoeft H. The genetic aspects of Williams-Beuren syndrome and the isolated form of the supravalvular aortic stenosis. Investigation of 128 families. *Z Kardiol* 1980; 69: 168-72.
- Ewart AK, Morris CA, Ensing GJ, Loker J, Moore C, Leppert M et al. A human vascular disorder, supravalvular aortic stenosis, maps to chromosome 7. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1993; 90: 3226-30.
- Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P et al. Hemizygoty at the elastin locus is a developmental disorder, Williams syndrome. *Nature Genet* 1993; 5: 11-6.
- Nickerson E, Greenberg F, Keating MT, McCaskill C, Shaffer LG. Deletions of the elastin gene at 7q11.23 occur in approximately 90% of patients with Williams syndrome. *Am J Hum Genet* 1995; 56: 1156-61.

22. Lowery MC, Morris CA, Ewart A, Brothman LJ, Zhu XL, Leonard CO et al. Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: evaluation of 235 patients. *Am J Hum Genet* 1995; 57: 49-53.
23. Joyce CA, Zorich B, Pike SJ, Barber JC, Dennis NR. Williams-Beuren syndrome. Phenotypic variability and deletions of chromosomes 7, 11, and 22 in a series of 52 patients. *J Med Genet* 1996; 33: 986-92.
24. Miles, JH; Michalski, KA. Familial 15q12 duplication associated with Williams phenotype. (Abstract) *Am J Hum Genet* 1983; 35: 144A.
25. Wu YQ, Sutton VR, Nickerson E, Lupski JR, Potocki L, Korenberg JR et al. Delineation of the common critical region in Williams syndrome and clinical correlation of growth, heart defects, ethnicity, and parental origin. *Am J Med Genet* 1998; 78: 82-9.
26. Tassabehji M, Metcalfe K, Fergusson WD, Carette MJ, Dore JK, Donnai D, Read AP, Proschel C, Gutowski NJ, Mao X, Sheer D. LIM-kinase deleted in Williams syndrome. *Nat Genet* 1996; 13: 272-3.
27. Tassabehji M, Metcalfe K, Donnai D, Hurst J, Readon W, Burch M, Read AP. Elastin: genomic structure and point mutations in patients with supravalvular aortic stenosis. *Hum Mol Genet* 1997; 6: 1029-36.
28. Frangiskakis JM; Ewart AK; Morris CA; Mervis CB; Bertrand J; Robinson BF et al. LIM-kinase1 hemizygosity implicated in impaired visuospatial constructive cognition. *Cell* 1996; 86: 59-69.
29. Perez Jurado LA, Peoples R, Kaplan P, Hamel BC, Francke U. Molecular definition of the chromosome 7 deletion in Williams syndrome and parent-of-origin effects on growth. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 781-92.
30. Wang MS, Schinzel A, Kotzot D, Balmer D, Casey R, Chodirker BN et al. 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.