

La sindrome di Williams: una finestra aperta sullo sviluppo dei processi cognitivi e neurali

Olga CAPIRCI (a), Armelle QUEYRAS (b), Enrico ALLEVA (b) e Virginia VOLTERRA (a)

(a) Istituto di Psicologia, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Roma

(b) Laboratorio di Fisiopatologia di Organo e di Sistema, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Riassunto. - La sindrome di Williams (SW) è una malattia genetica rara (2-5/100 000), caratterizzata da una tipica morfologia facciale e da ritardo mentale con uno specifico deficit delle abilità visuo-spaziali e un relativo risparmio delle funzioni linguistiche. Essa include anomalie tanto morfologiche quanto metabolico-funzionali, riconducibili a deficit dell'ontogenesi neurale. Vengono illustrate sia le caratteristiche fisiche e neuropsicologiche tipiche della SW che le relative basi genetiche, recentemente identificate. Il possibile ruolo di una particolare neurotrofina, il polipeptide NGF (*nerve growth factor*), nell'eziologia del ritardo mentale tipico della SW viene discusso, considerata la nota implicazione di questo fattore di crescita nello sviluppo del sistema colinergico cerebrale e delle funzioni comportamentali ad esso associate. Sono infine presentate alcune prospettive di ricerca, fra cui l'identificazione di possibili marker neurobiologici e la definizione di appropriati profili cognitivi tipici della SW, che permettano di effettuare una diagnosi precoce, nonché una indagine più approfondita dei fattori coinvolti nell'espressione fenotipica di una condizione patologica geneticamente determinata.

Parole chiave: sindrome di Williams, malattia genetica, profilo cognitivo, NGF.

Summary (*Williams syndrome: an open window on the development of cognitive and neural processes*). - Williams syndrome (SW) is a rare (2-5/100 000) genetic human disorder characterised by a typical facies and mental retardation with a deficit in the visuo-spatial cognitive function and a relative preservation of linguistic abilities. This syndrome also includes morphological anomalies and metabolic-functional impairments, likely deficits in the pattern of brain ontogenesis. Neuropsychological and somatic features of the SW individuals are illustrated, and the correspondent genetic bases, recently identified, are presented. The possible role of NGF (*nerve growth factor*), a particular neurotrophin involved in the development of brain cholinergic system and the associated behavioural functions, in the aetiology of the typical mental retardation of SW patients, is critically discussed. Prospect of researches, including the identification of potential neurobiological markers and the definition of appropriate cognitive profiles of the SW, in order to precociously diagnose this syndrome, and a more thorough investigation of factors affecting phenotypic expression of this genetically determined pathological condition, are reviewed.

Key words: Williams syndrome, genetic disorder, cognitive profile, NGF.

Introduzione

La sindrome di Williams (SW) è una condizione secondaria a mutazione genica autosomica dominante che può essere sporadica o, più raramente, a segregazione familiare. Anche se la letteratura internazionale indica tassi compresi tra il 2 e il 5 per 100 000, la prevalenza di questa sindrome in Italia è ancora ignota e la sindrome stessa è poco conosciuta dalla maggior parte dei pediatri, col risultato che la diagnosi viene posta in genere tardivamente (età media 6,4 anni) anche se esiste il ragionevole sospetto che l'incidenza sia molto più alta di quella riscontrata fino ad oggi.

La definizione della SW ha costituito per diversi anni un problema nosologico piuttosto che eziologico. Infatti, i rapporti tra ipercalcemia, ipervitaminosi D, dismorfismi e difetti congeniti (in particolare quelli cardiovascolari)

sono stati oggetto di dibattito scientifico per circa un ventennio. D'altra parte, la variabilità fenotipica e la prevalente sporadicità della sindrome hanno impedito, fino agli inizi degli anni '90, di comprovare formalmente l'ipotesi, originariamente formulata da Grimm e Wesselhoeft [1], sulla natura mendeliana della sindrome. Il modello proposto, di una mutazione autosomica dominante, sembra comunque compatibile con l'eterogeneità del quadro clinico che comprenderebbe la stenosi sopravvalvolare dell'aorta (SVAS), stenosi multiple delle arterie polmonari periferiche, *facies* particolare (fronte ampia, occhi distanziati per lo più azzurri, iride stellata, bocca larga con labbra sporgenti, sella nasale accentuata, malocclusione dentale, padiglioni auricolari estroflessi), ritardo mentale, anomalie vascolari, genitali, renali, neurologiche e muscolo-scheletriche, ed ipercalcemia infantile.

Negli ultimi anni alcuni gruppi di ricercatori di base e clinici hanno mostrato un crescente interesse nei confronti della SW, grazie anche alla particolarità del profilo cognitivo e linguistico che sembra caratterizzarla. Numerose osservazioni sperimentali e cliniche sottolineano infatti la presenza, nei bambini con SW, di una sorta di "asimmetria" nel funzionamento delle capacità cognitive, con una compromissione delle capacità visuo-spaziali e un relativo risparmio delle abilità linguistiche (per una rassegna critica si veda Maratsos e Matheny [2]). Questa peculiare "dissociazione" cognitiva diviene ancor più evidente quando le prestazioni dei bambini con sindrome di Williams vengano poste a confronto con quelle di altri bambini con ritardo mentale di diversa natura, quali ad esempio bambini con sindrome di Down (SD) [3, 4].

Notizie storiche

Nel 1961 Williams, Barratt-Boyes e Lowe, medici operanti presso il Green Lane Hospital di Auckland (Nuova Zelanda) riportarono un'osservazione relativa a quattro pazienti: tutti presentavano ritardo mentale e mostravano una *facies* particolare e malocclusione dentale. I pazienti presentavano inoltre SVAS e tutti avevano avuto nei primi anni di vita difficoltà di crescita; al momento dell'osservazione mostravano scarsa coordinazione motoria e cifoscoliosi. Gli autori conclusero che la presenza di una SVAS in pazienti con ritardo mentale e con un aspetto del viso particolare poteva far pensare ad una "sindrome", al tempo non ancora descritta [5].

Nel 1962, Beuren, Apitz e Harmjanz descrissero in Germania un quadro clinico simile [6]. Nel 1963, Black e Bonham-Carter, in Inghilterra, descrissero cinque casi che avevano in comune l'aspetto del viso, definito dagli autori "facies ipercalcemica", SVAS di vario grado e ipercalcemia infantile (III) [7]. L'interesse circa le conseguenze della III era già stato manifestato nel 1952 da un ricercatore svizzero, Fanconi *et al.* [8], e da due ricercatori inglesi, Lightwood e Payne [9, 10]. Tuttavia oggi l'ipercalcemia non viene presa in considerazione come requisito necessario per la diagnosi.

Profilo neuroanatomico

Larisonanza magnetica cerebrale ha evidenziato come i bambini con SW possiedano un volume cerebrale ridotto, così come i bambini con SD, ma a differenza di questi, il volume del cervelletto risulterebbe normale, così come il rapporto tra volume della corteccia frontale e volume della corteccia posteriore. Le strutture limbiche

nel lobo temporale mostrano essenzialmente un volume normale, mentre sono di volume notevolmente ridotto nei soggetti con SD; normali risultano anche le parti rostrali del corpo calloso [11].

Basi genetiche

Solo negli ultimi anni è stata individuata nei soggetti con SW una microdelezione del braccio lungo del cromosoma 7q 11.23, in particolare la delezione di un allele del gene dell'elastina (ELN) [12-15].

Nel 1993 Ewart *et al.* [14] avevano ipotizzato che la SW fosse una sindrome da delezione di un gene contiguo a quello dell'elastina poiché la delezione stessa si estende ben al di là del *locus* ELN. Di recente il gruppo di Colleen Morris dell'Università del Nevada ha dimostrato che, oltre al gene ELN viene deletato anche il gene per una proteina chinasi chiamata LIMK-1 [16].

Le tecniche di *northern blot* e dell'ibridizzazione *in situ* in embrioni umani indicano che LIMK-1 è espressa nello strato ependimale e nel mantello del quarto ventricolo, nel mesencefalo e nell'area mediana della corda spinale. LIMK-1 si trova espressa inoltre nel nucleo olivare, nello strato ependimale del cervelletto e nel sistema nervoso periferico, incluso il ganglio spinale, il quinto ganglio nervoso e parte dell'orecchio interno. Nell'adulto LIMK-1 è espressa in diverse regioni del sistema nervoso centrale (SNC) con una prevalenza nella corteccia cerebrale.

Morris *et al.* [12] hanno considerato pazienti che presentavano: a) SVAS in assenza del profilo cognitivo tipico dei soggetti con SW, di ritardo mentale e di *facies* tipica; b) SVAS, *facies* e profilo neurocomportamentale tipici dei soggetti con SW, ma privi di ritardo mentale; c) tipici soggetti con SW. Valutate le relative delezioni cromosomiche, sono arrivati alla conclusione che l'entità della patologia dipenda dall'entità della delezione, poiché la mutazione del gene ELN causa problemi vascolari (SVAS) ma non anomalie cognitive. I tipici soggetti con SW hanno infatti una delezione più ampia, tale da includere anche il gene per la proteina chinasi LIMK-1, mentre nel caso di pazienti che presentano solo SVAS, la delezione riguarda il gene ELN ma non quello per tale proteina chinasi.

Da lavori svolti su modelli animali è stato riscontrato che topi mutanti privi di geni per alcune proteine chinasi presentano alterazioni nella LTP (*long term potentiation*, una temporanea modificazione elettrofisiologica della funzionalità sinaptica, probabilmente associata alla plasticità neuronale) e nello sviluppo dell'ippocampo, un'area del SNC con una importante innervazione colinergica e sensibile a modificazioni dei livelli di NGF [17-22]; inoltre, questi stessi animali risultano avere

prestazioni peggiori dei controlli in test di apprendimento spaziale [23-25]. Sulla base di questi dati, un'interessante ipotesi di lavoro potrebbe essere quella che la riduzione quantitativa della proteina-chinasi LIMK-1 sia coinvolta nei deficit cognitivi tipici della SW.

Primi anni di vita, adolescenza, età adulta

Lo *status* mentale dei soggetti con SW è stato largamente documentato come ritardo medio-lieve [26]. Il quoziente d'intelligenza si colloca tipicamente intorno al valore 50, anche se con un grado di variabilità piuttosto elevato (da 40 a 90), con soggetti al limite della norma [27].

I bambini con SW possono presentare basso peso alla nascita e nel primo anno di vita difficoltà di crescita e di alimentazione (vomito, costipazione, ecc). Una acquisizione comune a molti studiosi è quella che il bambino con SW abbia un ritardo nello sviluppo delle abilità sia cognitive e motorie che linguistiche [28, 29]. Raramente cominciano a camminare e a produrre le prime parole prima dei due anni di età e, in alcuni casi, arrivano fino ai 4 anni senza aver ancora raggiunto queste tappe evolutive.

In seguito mostrano una maggiore facilità nel parlare, piuttosto che nel comprendere i discorsi degli altri. A scuola incontrano difficoltà nella lettura, nell'elaborazione dei concetti temporali, nel ragionamento logico-matematico, nel grafismo e nella scrittura, mentre al contrario mostrano una particolare predisposizione per la musica e per l'apprendimento delle lingue straniere [30]. Dal punto di vista delle competenze sociali, i primi cenni circa l'esistenza di un'indole particolare associata alla sindrome si devono a Beuren *et al.* [6] che scrivevano "Presentano tutti lo stesso carattere socievole, amano tutti e sono benvenuti da tutti; sono veramente amabili". Infatti i bambini con SW presentano una estrema socievolezza con gli adulti, anche se estranei, loquacità, iperattività, ricerca di approvazione sociale e grande entusiasmo per alcune situazioni.

Nell'adolescenza e nell'età adulta, la statura si mantiene al di sotto della media e si manifesta una tendenza all'ipertensione. L'affettività e la sensibilità sono particolarmente sviluppate, anche se può presentarsi una tendenza all'isolamento sociale con possibili tratti ansiosi e fobici.

Competenza visuo-motoria e visuo-spaziale

Confrontati con soggetti con un ritardo mentale sovrapponibile ma non attribuibile ad un quadro sindromico definito o a una diagnosi precisa [31-33] o

con bambini con SD con uguale ritardo mentale, i bambini con SW presentano prestazioni altamente deficitarie in ambito visuo-motorio [3, 4, 34, 35].

Il quadro neuropsicologico descritto dalla maggior parte degli autori, che vede preservate le abilità linguistiche e deficitarie le prestazioni visuo-motorie, è molto simile a quanto si può osservare in adulti non sindromici, con lesioni cerebrali all'emisfero destro. Analizzando ad esempio le prestazioni al test delle figure gerarchiche, Bihrlé *et al.* [35] hanno osservato come i soggetti con SW effettuassero un'analisi della figura-stimolo enfatizzandone il particolare, anziché cogliere la globalità dell'immagine; questo avveniva anche nel test *visual motor integration* (VMI) e nel disegno spontaneo, carente di coesione e di organizzazione gestaltica [3].

A rendere ancora più complessa l'interpretazione del dato visuo-spaziale e visuo-motorio dei soggetti con SW sono le prestazioni nel *Benton test of facial recognition* e nel *Mooney faces test* [34]. In questi test non si osserva alcun deficit specifico, e le prestazioni si avvicinano molto a quelle di soggetti normali, di pari età cronologica. Questo dato potrebbe confermare la strategia cognitiva utilizzata dai soggetti con SW nei compiti visuo-spaziali, e cioè quella di cogliere il particolare invece della globalità dello stimolo, il che li favorirebbe in questo compito esclusivamente percettivo [33].

Uno studio recente, condotto con 17 bambini con SW italiani con età cronologica (EC) media di 9,4 anni [36], ha in parte confermato i dati fin qui riportati relativamente ad una sorta di "dissociazione" nell'ambito delle abilità spaziali. Dall'analisi quantitativa dei dati, si è infatti riscontrato che i soggetti con SW, in alcuni compiti di abilità spaziale (quali il disegno, la figura di Rey, il test VMI, le figure ordinate gerarchicamente) forniscono prestazioni generalmente inferiori alla loro età mentale, mentre in altri (ad esempio il *Benton test of facial recognition*), presentano risposte migliori di quelle fornite dai bambini di pari età mentale, ad un livello prossimo alla loro età cronologica. Per quanto riguarda ciò che viene riferito dalla letteratura rispetto alla prevalenza, nei soggetti con SW, di uno stile "analitico" rispetto ad uno stile "globale", la disomogeneità tra le prestazioni rilevate in questi soggetti, porta ad una maggiore cautela interpretativa. Confrontando infatti le prestazioni dei soggetti con SW con quelle di altri bambini con insufficienza mentale di varia eziologia e di pari età mentale e cronologica, non sembrerebbe emergere una predominanza di uno stile rispetto ad un altro: le preferenze per un determinato stile appaiono presenti indipendentemente dalla sindrome genetica e verosimilmente in funzione della compresenza di vari altri fattori, oppure semplicemente collegate ad un ritardo evolutivo nello sviluppo delle abilità di integrazione visuo-motoria.

Competenza linguistica

Alcuni studi neuropsicologici condotti sui soggetti con SW si sono indirizzati ad esaminare in maggior dettaglio le prestazioni linguistiche, analizzando i vari sottodomini, fonologico, lessicale e grammaticale, sia in comprensione che in produzione. Anche se questi studi non sempre giungono a risultati uniformi, sembra comunque emergere un profilo linguistico non armonico, con prestazioni disomogenee nei differenti sottodomini indagati.

Una delle caratteristiche maggiormente enfatizzate dei soggetti con SW, è la loro sorprendente loquacità, nella conversazione spontanea e nel racconto di storie, sostenuta da un ampio vocabolario e da un uso frequente di parole inusuali e inattese, utilizzate dai soggetti in modo sintatticamente corretto, anche se a volte semanticamente piuttosto esagerato [3, 27, 37].

Come per le abilità lessicali e semantiche, anche nel sottodominio sintattico-morfologico sono state riportate in letteratura notevoli abilità dei soggetti con SW nella conversazione spontanea e nel racconto di storie [3, 4, 37, 38]. In generale, è stato descritto un linguaggio spontaneo piuttosto conservato, composto di frasi grammaticalmente complesse, ben costruite, con parecchie clausole e subordinate, generalmente appropriato al contesto [37].

Nonostante in letteratura siano state così enfatizzate le buone capacità linguistiche dei soggetti con SW, alcune anomalie sono emerse di recente. I bambini con SW sembrano iniziare a utilizzare le parole per sostenere relazioni sociali anche prima di comprendere il significato di molte di esse [27]. Nel caso di soggetti con SW adolescenti, nonostante sia spesso riportata una buona comprensione e produzione linguistica [3, 4], sembrerebbe che essi utilizzino le parole senza una sottospecificazione, sostituendo talvolta termini strettamente relati, ma non del tutto appropriati o usati comunemente in quel caso specifico (per esempio: "evacuate you some milk") [27]. In due studi sono state riscontrate specifiche e atipiche cadute dei soggetti con SW in alcuni aspetti morfologici quali l'uso delle preposizioni [39] e l'uso del genere grammaticale [40]. Infine una importante smentita circa le sorprendenti abilità linguistiche dei soggetti con SW, sembra giungere da un recente studio [41] condotto con 19 soggetti con SW italiani (EC media 9,2; range da 4,10 a 15,3 anni). Una lingua come l'italiano, che presenta una morfologia più ricca e complessa dell'inglese, può infatti fornire informazioni dettagliate circa eventuali specifiche difficoltà linguistiche dei bambini con SW.

Sono stati raccolti dati sia in produzione che in comprensione e in diversi contesti: prove di descrizione di figure, compiti di imitazione, esempi di narrazione, al fine di considerare separatamente sia gli aspetti lessicali che gli aspetti morfologici e sintattici. Il primo elemento

rilevante emerso da questi dati è che, soprattutto per quanto riguarda la comprensione, ma anche per la produzione, le prestazioni dei bambini con SW sono risultate conformi all'età mentale non-verbale, o addirittura inferiori per alcuni degli aspetti considerati. Solo alcuni soggetti mostrano prestazioni superiori alla norma e solo in due aspetti - la fluenza fonologica e la lunghezza media dell'enunciato - ambedue certamente più legati a fattori esperienziali e quindi all'età cronologica. In tutti i soggetti del resto, pur se a livelli diversi, appaiono compromessi sia gli aspetti funzionali che quelli formali del linguaggio. Per quanto riguarda gli aspetti funzionali, i bambini con SW italiani anche se talvolta appaiono bravi conversatori e utilizzano con notevole abilità una serie di *routines* sociali e forme intonazionali, mostrano spesso difficoltà nell'adeguarsi alle richieste precise dell'interlocutore. Nel caso della narrazione inoltre, presentano problemi nel riferire avvenimenti reali a loro accaduti anche poco tempo prima: in questi casi il loro linguaggio diviene molto più povero anche sul piano morfologico e sintattico. Per quanto riguarda gli aspetti formali, le prestazioni maggiormente deficitarie si hanno nella morfologia, rispetto al lessico e alla sintassi.

In conclusione, sembra quindi che i soggetti con SW abbiano un più alto deficit nelle loro capacità linguistiche di quanto si sia ritenuto finora a dimostrazione che la loro facoltà di linguaggio non sia completamente preservata [39, 42, 43].

Caratterizzazione delle basi neurali della sindrome di Williams: il ruolo delle neurotrofine

L'IGF come fattore organizzativo della maturazione somatica e comportamentale

Nel tentativo di caratterizzare le basi neurali di sindromi quali la SW, alcuni studi hanno preso in considerazione alterazioni nella sintesi, rilascio e utilizzo di alcune proteine meglio note come fattori di crescita polipeptidici, una famiglia di specie proteiche alla quale appartengono varie decine di molecole che sono notoriamente considerate tra i principali regolatori della crescita, maturazione e differenziazione durante l'ontogenesi [44-47].

Tra i polipeptidi sospettati di essere implicati in deficit nello sviluppo del cervello, l'*insulin-like growth factor* (IGF) resta sicuramente una delle molecole sulle quali maggiormente si è focalizzata l'attenzione dei ricercatori di base [46, 48]. Le IGF sono polipeptidi mitogeni che sembrerebbero esercitare un ruolo fondamentale nei processi di crescita dei mammiferi, soprattutto tramite un effetto feedback dell'IGF plasmatico sulla secrezione dell'ormone della crescita (*growth hormone*, GH) [49]. In particolare esistono due sottotipi di IGF, la IGF-I e la IGF-II: la prima esercita il suo effetto durante lo sviluppo

postnatale, la seconda durante la vita fetale [49-51]. Le IGF sembrano anche esercitare un ruolo specifico al livello del SNC, promuovendo e mantenendo la plasticità neuronale. Nel ratto infatti, i più elevati livelli di espressione di RNA messaggero (mRNA) per l'IGF nel SNC dell'embrione vengono riscontrati in periodi di intensa neurogenesi e sinaptogenesi e in zone del SNC dell'adulto caratterizzate da processi di formazione di nuove sinapsi, come il sistema olfattivo e il cervelletto [52]. E' stato inoltre osservato come anomalie nella produzione di IGF o nella sensibilità delle sue cellule bersaglio durante alcuni periodi critici pre e/o postnatale possano portare ad alterazioni della crescita somatica e del comportamento.

Interazioni fra le IGF e l'ormone della crescita

Un'accurata valutazione dei livelli basali di IGF somatica e dei suoi effetti sulla maturazione somatica e comportamentale necessita di metodologie adeguate, le quali si sono rapidamente trasformate negli ultimi anni [53]. Già da tempo era noto come l'IGF-I fosse un importante parametro per la diagnosi della deficienza di GH [54]. Rosenfeld *et al.* nel 1986 hanno dimostrato che tale diagnosi poteva essere migliorata combinando l'analisi dei livelli di IGF-I e di IGF-II [55], mentre nel 1990 Blum *et al.* hanno evidenziato come i livelli di IGF binding protein-3 (IGFBP-3), molecola che rende l'IGF biologicamente attivo, fossero un utile strumento diagnostico [56]. Più in particolare Marco Cappa *et al.*, della Divisione di Endocrinologia dell'Ospedale Bambino Gesù di Roma, hanno dimostrato come in realtà la sindrome da deficienza di GH possa essere meglio evidenziata da livelli inferiori al normale di IGFBP-3, soprattutto qualora associati a basse concentrazioni di IGF-I [57].

Nel caso della SW, diversi lavori hanno evidenziato un pattern accrescitivo particolare: dalla nascita fino alla pubertà il rapporto età ossea/età cronologica è inferiore a 1, supera l'unità poco prima di raggiungere la pubertà (che si verifica precocemente) mentre l'altezza definitiva raggiunta risulta inferiore alla media. Questo pattern di crescita assomiglia a quello osservato nei casi di ritardo intrauterino di crescita (IUGR, *intrauterine growth retardation*), tuttavia non sembra legato a tale tipo di condizione patologica, essendo stato osservato anche in pazienti che non presentavano basso peso alla nascita. E' stato perciò suggerito che la bassa statura osservata nei pazienti con SW sia dovuta a pubertà precoce, con conseguente accelerazione della maturazione scheletrica e rapida fusione delle cartilagini accrescitive [58-61].

In un'analisi sulla regolazione ormonale in adulti e bambini con SW, Partsch *et al.* [62] hanno ipotizzato che la causa della bassa statura riscontrata in circa il 50% dei bambini SW non fosse dovuta a una deficienza di GH.

Infatti, nella maggioranza dei soggetti studiati sono stati riscontrati valori nella norma di IGF-I, mentre sono stati evidenziati livelli alterati sia di IGF-II che di IGFBP-3. Tali risultati suggerirebbero perciò un ruolo dei fattori di tipo insulino-simile nella genesi delle dismorfie e delle alterazioni ormonali tipiche della SW.

Un ruolo per le neurotrofine nella SW?

Oltre a misurare i livelli di IGF in bambini affetti da SW, un altro interessante approccio può riguardare la valutazione di una particolare classe di fattori polipeptidici di crescita con specifiche attività su cellule del SNC, le cosiddette neurotrofine, delle quali la prima ad essere caratterizzata e la meglio nota per l'attività biologica rimane il *nerve growth factor* (NGF) [63, 64]. Un numero crescente di indicazioni hanno infatti mostrato come tale proteina, o neurotrofine a essa simili come il BDNF (*brain derived neurotrophic factor*), il bFGF (*basic fibroblast growth factor*), la NT-3 (*neurotrophin-3*) e la NT-4/5 (*neurotrophin 4/5*) siano tra i principali regolatori della normale maturazione del SNC e che deviazioni nel normale corso di sviluppo nell'espressione di tali proteine possano essere responsabili di un numero notevole di malformazioni a carattere congenito. E' quindi lecito sospettare che anche la SW possa ricadere tra quelle condizioni congenite verosimilmente riportabili a una alterazione nei livelli di NGF durante stadi critici dello sviluppo ontogenetico. In particolare, è stata di recente formulata la *neurodevelopmental hypothesis* secondo la quale un numero notevole di deficit neurocomportamentali (per esempio disturbi affettivi o disturbi a carattere schizoide) sarebbe riconducibile a cambiamenti occorsi nella vita fetale o nel periodo perinatale a livello di aree specifiche del SNC [65]. Inoltre, Aloe *et al.* hanno riscontrato un'alterazione nei livelli di NGF ematico in pazienti adulti affetti da sindromi schizo-affettive [66, 67].

La sindrome di Williams appare un modello particolarmente utile per lo studio dei deficit neurocomportamentali dato che l'ontogenesi del SNC è regolata da diversi fattori neurotrofici che presiedono allo sviluppo di specifiche e limitate aree cerebrali: appare dunque verosimile come una sindrome che ravvede una frammentazione delle prestazioni cognitive e linguistiche sia riferibile a un'alterazione nei livelli di espressione di un qualche fattore neurotrofico. In particolare l'NGF, per le sue proprietà di regolazione dei processi ontogenetici del sistema colinergico centrale, è un fattore fortemente sospettato di essere coinvolto in sindromi di ritardo neurologico e mentale [46, 47].

Come noto, l'NGF regola a livello del SNC specificatamente l'ontogenesi del sistema colinergico, come dimostrato *in vivo* da lavori nei quali venivano somministrate dosi elevate di NGF esogeno oppure

“sequestrato” l'NGF endogeno mediante somministrazione di anticorpi specifici [17]. William Mobley, del Department of Neurology and Pediatrics, University of California, San Francisco (UCSF), ha dimostrato fra i primi come, nel caso di ratti neonati, l'NGF fosse tra i principali regolatori dello sviluppo di porzioni striatali del sistema colinergico e come esistessero fasi critiche durante le quali l'effetto di somministrazioni di NGF esogeno risultasse particolarmente efficace nel produrre alterazioni a livello del sistema colinergico centrale [18, 19].

Inoltre, utilizzando modelli animali, è stato dimostrato come somministrazioni quotidiane nel periodo postnatale accelerassero alcuni indici di risposta neurocomportamentale nel topo, lasciando integre altre funzioni [20]. Infine, più di recente si è osservato come somministrazioni di NGF esogeno accelerassero lo sviluppo delle capacità di apprendimento e ritenzione in animali neonati, mentre somministrazioni di anticorpi anti-NGF provocassero l'effetto contrario [21, 22]. Nel complesso, tali dati starebbero a indicare come l'NGF sia coinvolto nello sviluppo del sistema colinergico e delle funzioni comportamentali e a esso associate, prime fra tutte, funzioni a carattere cognitivo e/o attenzionale, proprio quelle che caratterizzano la SW.

Infine, di recente e utilizzando una metodologia particolarmente sensibile (ELISA), un lavoro con finalità simili ha valutato i livelli di NGF nel fluido cerebrospinale in bambine e ragazze (con un'età compresa fra gli 1,8 e i 17,4 anni) affetti da una particolare sindrome di grave ritardo mentale limitata al sesso femminile, la sindrome di Rett [68]. In esse è stato riscontrato un livello di NGF notevolmente inferiore qualora confrontato con soggetti affetti da epilessia (in presenza o assenza di ritardo) oppure con soggetti affetti da patologie quali malformazioni arterio-venose, artrite reumatoide giovanile, ecc. [69]. Questo studio ha anche evidenziato che, in soggetti di età maggiore ai 10 anni, esiste una tendenza alla diminuzione dei livelli di NGF, mentre nel caso di bambine con sindrome di Rett non affette da crisi epilettiformi, i livelli di NGF sono così bassi da non raggiungere i livelli di rilevanza.

La valutazione, anche nella specie umana, dei livelli di espressione, sintesi, immagazzinamento e rilascio di NGF potranno quindi forse far luce sui determinanti neurobiologici della SW e augurabilmente su quel numero crescente di disturbi infantili che vanno sotto la denominazione generale di *learning disabilities*.

Conclusioni

La SW può rappresentare un modello esemplificativo di deficit neurocomportamentale e cognitivo nell'uomo, in quanto paradigmatica di disturbi di difficile classificazione che coinvolgono tanto anomalie morfologiche quanto metabolico-funzionali riconducibili a deficit dell'ontogenesi neurale.

In questo ambito, la SW sembra costituire un modello particolarmente appropriato per comprendere meglio tanto lo sviluppo e l'organizzazione delle capacità cognitive, quanto la natura del ritardo mentale. Infatti, l'individuazione dei quadri clinici caratterizzati da asimmetriche cadute di prestazioni in alcune competenze neuropsicologiche e dal relativo risparmio di altre, potrebbero fornire l'opportunità per verificare, da una parte le principali teorie sulla organizzazione dei processi mentali e neurali e dall'altra permettere una più esatta tipizzazione delle malformazioni o disregolazioni a carattere congenito.

A tal fine sembrerebbe indispensabile: a) individuare i possibili marker coinvolti nella patogenesi della sindrome di Williams; b) trovare possibili correlazioni fra i livelli di NGF nel siero e particolari profili neuropsicologici per cercare di individuare alcuni dei meccanismi fisiologici coinvolti nell'espressione fenotipica del genotipo SW; c) identificare strumenti diagnostici essenziali per la valutazione dello sviluppo neuropsicologico di soggetti con SW attraverso la somministrazione di una serie di prove cognitive (visuo-percettive e visuo-costruttive) linguistiche a soggetti con sospetta SW; d) definire il/i profili neurocomportamentali della sindrome, attraverso una ricognizione delle esperienze più avanzate di sorveglianza e registrazione sperimentale in ambito nazionale di sindromi caratterizzate da ritardo mentale; e) definire criteri e metodologie per la realizzazione di un registro nazionale della SW quale potenziale modello per la creazione di analoghi registri [70-72].

Sul piano applicativo, inoltre, l'individuazione di difficoltà specifiche può contribuire alla messa a punto di programmi riabilitativi ed educativi più mirati e quindi maggiormente efficaci sul piano del recupero nello sviluppo cognitivo e linguistico e del successivo inserimento di questi soggetti nel normale contesto sociale [73].

Ringraziamenti

Questo lavoro è stato finanziato dal progetto “Prevenzione dei fattori di rischio nella salute materno-infantile” dell'Istituto Superiore di Sanità di Roma, linea di ricerca “Tipizzazione delle malformazioni neurali nell'uomo e analisi dei fattori patogenetici mediante modelli sperimentali di riferimento” (3.4.1). Ringraziamo Luigi Aloe e Gemma Calamandrei per la rilettura critica del lavoro. Si ringrazia, inoltre, Carla Tascone per l'aiuto nel reperimento del materiale relativo alla bibliografia.

Ricevuto l'11 dicembre 1996.

Accettato il 13 febbraio 1997.

BIBLIOGRAFIA

1. GRIMM, T. & WESSELHOEFT, H. 1980. Zur genetik des Williams-Beuren-syndroms und der isolierten form der supravalvularen aortenstenose. *Z. Kardiol.* 69: 168-172.
2. MARATSOS, M. & MATHENY, L. 1994. Language specificity and elasticity: brain and clinical syndrome studies. *Annu. Rev. Psychol.* 45: 487-516.

3. WANG, P.P. & BELLUGI, U. 1993. Williams syndrome, Down syndrome, and cognitive neuroscience. *Am. J. Dis. Child.* **147**: 1246-1251.
4. BELLUGI, U., BIHRLE, A., JERNIGAN, T., TRAUNER, D. & DOHERTY, S. 1990. Neuropsychological, neurological, and neuroanatomical profile of Williams syndrome. *Am. J. Med. Genet.* **6** (Suppl.): 115-125.
5. WILLIAMS, J., BARRAT-BOYES, B. & LOWE, J. 1961. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation* **24**: 1311-1318.
6. BEUREN, A.J., APITZ, J. & HARMJANZ, D. 1962. Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and a certain facial appearance. *Circulation* **26**: 1235-1240.
7. BLACK, J.A. & BONHAM CARTER, R.E. 1963. Association between aortic stenosis and facies of severe infantile hypercalcaemia. *Lancet* **2**: 745-748.
8. FANCONI, G., GIRARDET, P., SCHLESINGER, B., BUTLER, N. & BLACK, J. 1952. Chronische hypercalcaemie, kombiniert mit osteosklerose, hyperazotaemie, minderwuchs und kongenitalen missbildungen. *Helv. Paediatr. Acta* **4**: 314-349.
9. LIGHTWOOD, R. 1952. Idiopathic hypercalcaemia with failure to thrive. *Arch. Dis. Child.* **27**: 302.
10. PAYNE, W.W. 1952. The blood chemistry in idiopathic hypercalcaemia. *Arch. Dis. Child.* **27**: 302.
11. JERNIGAN, T., BELLUGI, U., SOWELL, E., DOHERTY, S. & HESSELINK, J. 1993. Cerebral morphologic distinction between Williams and Down syndromes. *Arch. Neurol.* **50**: 186-191.
12. MORRIS, C.A., THOMAS, I. & GREENBERG, F. 1993. Williams syndrome: autosomal dominant inheritance. *Am. J. Med. Genet.* **47**: 478-481.
13. MARI, A., AMATI, F., MINGARELLI, R., GIANNOTTI, A., SEBASTIO, G., COLLORIO, V., NOVELLI, G. & DALLAPICCOLA, B. 1995. Analysis of the elastin gene in 60 patients with clinical diagnosis of Williams syndrome. *Hum. Genet.* **96**: 444-448.
14. EWART, A.K., MORRIS, C.A., ATKINSON, D.L., JIN, W., STERNES, K., SPALLONE, P., STOCK, D., LEPPERT, M. & KEATING, M.T. 1993a. Hemizyosity at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat. Genet.* **5**: 11-16.
15. LOWERY, M.C., MORRIS, C.A., EWART, A., BROTHMAN, L.J., ZHU, X.L., LEONARD, C.O., CAREY, J.C., KEATING, M. & BROTHMAN, A.R. 1995. Strong correlation of elastin deletions, detected by FISH, with Williams syndrome: evaluation of 235 patients. *Am. J. Hum. Genet.* **57**: 49-53.
16. FRANGISKAKIS, J.M., EWART, A.K., MORRIS, C.A., MERVIS, C.B., BERTRAND, J., ROBINSON, B.F., KLEIN, B.P., ENSING, G.J., EVERETT, L.A., GREEN, E.D., PRÖSCHEL, C., GUTOWSKI, N.J., NOBLE, M., ATKINSON, D.L., ODELBURG, S.J. & KEATING, M.T. 1996. LIM-kinase 1 hemizyosity implicated in impaired visuospatial constructive cognition. *Cell* **86**(1): 59-69.
17. MOBLEY, W.C., RUTKOWSKY, J.L., TENNEKON, G.I., GEMSKI, J., BUCHANAN, K. & JOHNSTON, M.V. 1986. Nerve growth factor increases choline acetyltransferase activity in developing basal forebrain neurons. *Mol. Brain Res.* **1**: 53-62.
18. JOHNSTON, M.V., RUTKOWSKY, J.L., WAINER, B.H., LONG, J.B. & MOBLEY, W.C. 1987. NGF effects on developing forebrain cholinergic neurons are regionally specific. *Neurochem. Res.* **12**: 985-994.
19. MOBLEY, W.C., RUTKOWSKY, J.L., TENNEKON, G.I., BUCHANAN, K. & JOHNSTON, M.V. 1985. Choline acetyltransferase activity in striatum of neonatal rats increased by nerve growth factor. *Science* **229**: 284-287.
20. ALLEVA, E., ALOE, L. & CALAMANDREI, G. 1987. Nerve growth factor influences neurobehavioural development of newborn mice. *Neurotoxicol. Teratol.* **9**: 271-275.
21. CALAMANDREI, G., RICCERI, L. & VALANZANO, A. 1996. Systemic administration of anti-NGF antibodies to neonatal mice impairs 24-h retention of an inhibitory avoidance task while increasing ChAT immunoreactivity in the medial septum. *Behav. Brain Res.* **78**: 81-91.
22. RICCERI, L., ALLEVA, E., CHIAROTTI, F. & CALAMANDREI, G. 1996. Nerve growth factor affects passive avoidance learning and retention in developing mice. *Brain Res. Bull.* **39**(4): 219-226.
23. GRANT, S.G.N., O'DELL, T.J., KARL, K.A., STEIN, P.L., SORIANO, P. & KANDEL, E.R. 1992. Impaired long-term potentiation, spatial learning, and hippocampal development in fyn mutant mice. *Science* **258**: 1903-1910.
24. ABELIOVICH, A., CHEN, C., GODA, Y., SILVA, A.J., STEVENS, C.F. & TONEGAWA, S. 1993. Modified hippocampal long-term potentiation in PKC γ -mutant mice. *Cell* **75**: 1253-1262.
25. ABELIOVICH, A., PAYLOR, R., CHEN, C., KIM, J.J., WEHNER, J.M. & TONEGAWA, S. 1993. PKC γ mutant mice exhibit mild deficits in spatial and contextual learning. *Cell* **75**: 1263-1271.
26. BURN, J. 1986. Williams syndrome. *J. Med. Genet.* **23**: 389-395.
27. KARMILOFF-SMITH, A. 1992. Nature, nurture and PDP: preposterous developmental postulates? *Connection Science* **4**(3-4): 253-269.
28. TRAUNER, D.A., BELLUGI, U. & CHASE, C. 1989. Neurologic features in Williams and Down syndromes. *Pediatr. Neurol.* **5**: 166-168.
29. MORRIS, C.A., DEMSEY, S., LEONARD, C., DILTS, C. & BLACKBURN, B. 1988. Natural history of Williams syndrome: physical characteristics. *J. Pediatr.* **113**(2): 318-326.
30. MASI, G., STELLA, G. 1996. Neuropsicologia del ritardo mentale. In: *Manuale di neuropsicologia dell'età evolutiva*. G. Sabbadini (Ed.). Zanichelli, Bologna. p. 505-538.
31. BENNETT, F., LA VECK, B. & SELLS, C. 1978. The Williams elfin faces syndrome: the psychological profile as an aid in syndrome identification. *Pediatrics* **61**(2): 303-306.
32. MAC DONALD, G. & ROY, D. 1988. Williams syndrome: a neuropsychological profile. *J. Clin. Neuropsychol.* **10**: 125-131.
33. CRISCO, J., DOBBS, J. & MULHERN, R. 1988. Cognitive processing of children with Williams syndrome. *Dev. Med. Child. Neurol.* **30**: 650-656.
34. BELLUGI, U., MARKS, S., BIHRLE, A.M. & SABO, H. 1988. Dissociation between language and cognitive functions in Williams syndrome. In: *Language development in exceptional circumstances*. D. Bishop & K. Mogford (Eds). Churchill Livingstone, London. p. 177-189.
35. BIHRLE, A., BELLUGI, U., DELIS, D. & MARKS, S. 1989. Seeing either the forest or the trees: dissociation in visuospatial processing. *Brain Cogn.* **11**: 37-49.
36. DALL'OGGIO, A.M., MILANI, L. & VICARI, S. 1994. Le abilità spaziali e prassico-costruttive. In: *Il bambino con sindrome di Williams*. A. Giannotti & S. Vicari (Eds). Franco Angeli, Milano. p. 118-137.
37. BELLUGI, U., BIHRLE, A., NEVILLE, H., JERNIGAN, T. & DOHERTY, S. 1997. Language, cognition and brain organization in a neurodevelopmental disorder. In: *Developmental behavioral neuroscience*. M. Gunnar & C. Nelson (Eds). Erlbaum, Hillsdale (USA) (in press).

38. REILLY, J., KLIMA, E.S. & BELLUGI, U. 1991. Once more with feeling: affect and language in atypical populations. *Dev. Psychopathol.* 2: 367-391.
39. RUBBA, J. & KLIMA, E.S. 1991. Preposition use in a speaker with Williams syndrome: some cognitive grammar proposals. *CRL Newsletter* 5: 3-12.
40. KARMILOFF-SMITH, A. & GRANT, G. 1992. *Linguistic and cognitive development in Williams syndrome: a window on the normal mind?* Paper presented at the British Psychological Society, London.
41. PEZZINI, G., VOLTERRA, V., OSSELLA, M.T. & SABBADINI, L. 1994. Le abilità linguistiche. In: *Il bambino con sindrome di Williams*. A. Giannotti & S. Vicari (Eds). Franco Angeli, Milano. p. 95-117.
42. VOLTERRA, V., CAPIRCI, O., PEZZINI, G., SABBADINI, L. & VICARI, S. 1996. Linguistic abilities in Italian children with Williams syndrome. *Cortex* 32: 663-677.
43. CAPIRCI, O., VOLTERRA, V. & SABBADINI, L. 1996. Language development in Williams syndrome: a case study. *Cognit. Neuropsychol.* 13: 1017-1039.
44. BLACK, I.B. 1986. Trophic molecules and evolution of the nervous system. *Proc. Natl Acad. Sci. USA* 83: 8249-8252.
45. SPORN, M.B. & ROBERTS, A.B. 1988. Peptide growth factors are multifunctional. *Nature* 332: 217-219.
46. CALAMANDREI, G. & ALLEVA, E. 1993. Growth factors in neurobehavioural development. In: *Recent advances in perinatal medicine*. G.C. Di Renzo, E.V. Cosmi & D.F. Hawkins (Eds). Harwood Academic Publishers, Chur, Switzerland. p. 79-97.
47. CALAMANDREI, G. & ALLEVA, E. 1995. Neuronal growth factors, neurotrophins and memory deficiency. *Behav. Brain Res.* 66: 129-132.
48. SARA, V.R. & CARLSSON-SKWIRUT, C. 1988. The role of the insuline-like growth factors in the regulation of brain development. *Prog. Brain Res.* 73: 87-99.
49. FROESCH, E.R., SCHMID, C.H.R., SCHWANDER, J. & ZAPF, J. 1985. Insulin-like growth factors. *Annu. Rev. Physiol.* 47: 443-467.
50. DAUGHADAY, W.H. 1982. Divergence of binding sites, *in vitro* action, and secretory regulation of the somatomedin peptides, IGF-I and IGF-II. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 170: 257-263.
51. SCHOENLE, E., ZAPF, J., HUMBEL, R.E. & FROESCH, E.R. 1982. Insulin-like growth factor I stimulates growth in hypophysectomized rats. *Nature* 296: 252-253.
52. TORRES-ALEMAN, I., NAFTOLIN, F. & ROBBINS, R.J. 1990. Trophic effects of insuline-like growth factor-I on fetal rat hypothalamic cells in culture. *Neuroscience* 3: 601-608.
53. KIM, J.D., NANTO-SALONEN, K., SECZEPANKIEWICZ, J.R., ROSENFELD, R.G. & GLASSCOCK, G.F. 1993. Evidence for pituitary regulation of somatic growth, insuline-like growth factors I and II, and their binding proteins in the fetal rat. *Pediatr. Res.* 33: 144-151.
54. FURLANETTO, R.W., UNDERWOOD, L.E., VAN WIK, J.J. & D'ERCOLE, A.J. 1977. Estimation of somatomedin-C levels in normal patients with pituitary disease by radioimmunoassay. *J. Clin. Invest.* 60: 648-657.
55. ROSENFELD, R.G., WILSON, D.M., LEE, P.D.K. & HINTZ, R.L. 1986. Insulin-like growth factors I and II in evaluation of growth retardation. *J. Pediatr.* 109: 428-433.
56. BLUM, W.F., RANKE, M.B., KIETZMANN, K., GAUGGEL, E., ZEISEL, H.J. & BIERICH, J.R. 1990. A specific radioimmunoassay for the growth hormone (GH)-dependent somatomedin-binding protein: its use for diagnosis of GH deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70: 1292-1298.
57. CIANFARANI, S., BOEMI, S., SPAGNOLI, A., CAPPÀ, M., ARGIRO', G., VACCARO, F., MANCA BITTI, M.L. & BOSCHERINI, B. 1995. Is IGF binding protein-3 assessment helpful for the diagnosis of GH deficiency? *Clin. Endocrinol.* 43: 43-47.
58. BOSCHERINI, A., CAPPÀ, M., COLABUCCI, F., GALASSO, C., GIANNOTTI, A. & PASQUINO, A.M. 1993. Growth and pubertal spurt in Williams syndrome. *Acta Med. Auxol.* 25: 185-189.
59. PANKAU, R., PARTSCH, C.J., GOSCH, A., OPPERMANN, H.C. & WESSEL, A. 1992. Statural growth in Williams-Beuren syndrome. *Eur. J. Pediatr.* 151: 751-755.
60. SPADONI, G.L., COLLORIDI, V., FINICCHI, G., MANCA BITTI, M.L., CHINI, L. & BOSCHERINI, B. 1983. Williams syndrome and growth hormone deficiency. *J. Pediatr.* 102: 640.
61. CAPPÀ, M., GALASSO, C. & BOSCHERINI, B. 1994. Aspetti auxologici ed endocrinologici. In: *Il bambino con sindrome di Williams*. A. Giannotti & S. Vicari (Eds). Franco Angeli, Milano. p. 59-64.
62. PARTSCH, C.J., PANKAU, R., BLUM, W.F., GOSCH, A. & WESSEL, A. 1994. Hormonal regulation in children and adults with Williams-Beuren syndrome. *Am. J. Med. Genet.* 51: 251-257.
63. LEVI-MONTALCINI, R. 1988. The nerve growth factor 35 years later. *Science* 237: 1154-1162.
64. LEVI-MONTALCINI, R., ALOE, L. & ALLEVA, E. 1990. A role for nerve growth factor in nervous, endocrine and immune systems. *Prog. Neuroendocrin. Immunol.* 3: 1-10.
65. WEINBERGER, D.R. 1995. Schizophrenia. From neuropathology to neurodevelopment. *Lancet* 346: 552-557.
66. ALOE, L., MARINI, S., BERSANI, G., BRACCI-LAUDIERO, L., TIRASSA, P., MUSI, B. & ALLEVA, E. 1994. I livelli basali di NGF plasmatico aumentano in pazienti schizofrenici. *Riv. Psichiat.* 29(1): 77-79.
67. ALOE, L., TUVERI, M.A., GUERRA, G., PINNA, L., TIRASSA, P., MICERA, A. & ALLEVA, E. 1996. Changes in human plasma nerve growth factor level after chronic alcohol consumption and withdrawal. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 20(3): 462-465.
68. RETT, A. 1966. *Über ein cerebral-atrophisches syndrom bei hyperammonämie*. Brüder Hollinek, Wien.
69. LAPPALAINEN, R., LINDHOLM, D. & RIIKONEN, R. 1996. Low levels of nerve growth factor in cerebrospinal fluid children with Rett syndrome. *J. Child. Neurol.* 11: 296-300.
70. *International clearinghouse for birth defects monitoring systems*. 1993. Annual report. International Center for Birth Defects, Roma.
71. 1991. *Congenital malformation worldwide*. Elsevier Science Publisher BV, Amsterdam.
72. GOUJARD, J., DEVIGAN, C. & VODOVAR, V. 1995. *Le registre des malformations congénitales de Paris*. J. Goujard (Ed.). INSERM, Paris.
73. SABBADINI, L., CAPIRCI, O. & VOLTERRA, V. 1994. Una esperienza di intervento precoce. In: *Il bambino con sindrome di Williams*. A. Giannotti & S. Vicari (Eds). Franco Angeli, Milano. p. 160-177.