

Williams-Beuren syndroom

(Williams syndroom, Elfin facies syndroom)

Samenvatting naar aanleiding van het syndroomreferaat Arts VG opleiding en opleiding Klinische Genetica Erasmus MC
04 september 2023

Introductie

Het Williams-Beuren syndroom is een complex syndroom gekenmerkt door onder andere karakteristieke “elf-achtige” uiterlijke kenmerken, ontwikkelingsvertraging en congenitale hartafwijkingen. Het syndroom is vernoemd naar de Nieuw-Zeelandse arts Williams die in 1961 vier patiënten beschreef met zowel een supraaortale aortastenose als een verstandelijke beperking en ongewone uiterlijke kenmerken. Rond dezelfde tijd werden vergelijkbare beschrijvingen gemaakt door Beuren en collega's uit Duitsland. De genetische oorzaak voor het Williams, ofwel Williams-Beuren, syndroom was toen nog niet bekend. In de jaren '90 van de 20^e eeuw is de genetische oorzaak ontdekt, namelijk een hemizygote deletie op 7q11.23.[1]

Epidemiologie

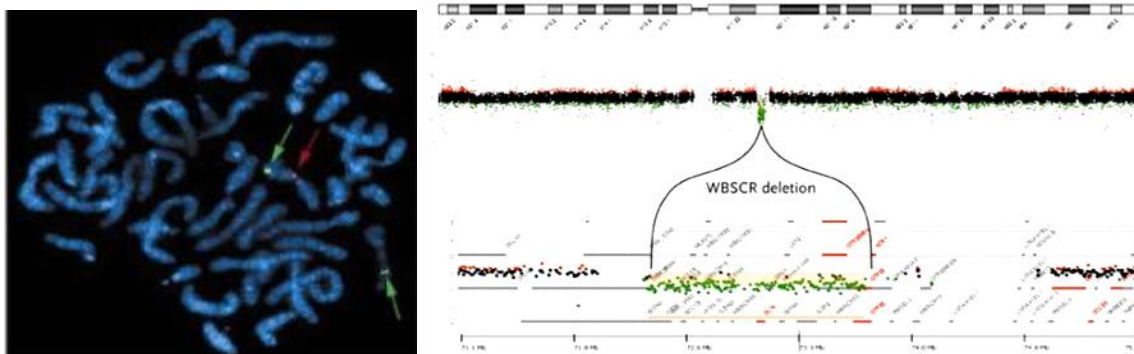
Het Williams-Beuren syndroom komt vrij regelmatig voor. Er wordt nog altijd het meest gerefereerd naar een Noorse studie waarbij een prevalentie van 1 per 7500 levendgeborenen werd gevonden.[2] Naar schatting worden in Nederland per jaar 15 kinderen met Williams-Beuren syndroom geboren.[3] De verhouding tussen mannen en vrouwen is gelijk.[4] Er is een licht verhoogd risico op het Williams-Beuren syndroom wanneer een van de ouders een inversie van de betreffende chromosoomregio heeft, maar de herhalingskans bij zowel gezonde ouders als bij een inversie is lager dan 1%. [5, 6]

Diagnostiek

Bij het Williams-Beuren syndroom is er sprake van een microdeletie van 1,5Mb (ca 95%) tot 1,8Mb (ca 5%) op de 7q11.23 genregio. Hier ligt onder andere het elastine gen (ELN-gen).[7] Er bestaan verschillende methoden om de microdeletie op te sporen. De microdeletie wordt meestal met behulp van array comparative genomic hybridization (array CGH) of single nucleotide polymorphism array (SNP array) vastgesteld. Het kan ook worden aangetoond door middel van karyotypering en fluorescent in situ hybridization (FISH), waarbij FISH probes voor verschillende genen in het 7q11.23 microdeletie gebied worden gebruikt. Er kunnen bijvoorbeeld probes voor het ELN-gen gebruikt worden[6]. Zie figuur 1. NB. Het Williams-Beuren syndroom wordt niet gevonden bij de NIPT.

Figuur 1

FISH en Macroarray afwijkingen bij het Williams-Beuren syndroom



Figuur 1. Links: FISH toont één normal elastine gen (rode pijl) en daarnaast het chromosoom 7-specifieke controle gen. Een tweede elastine gen ontbreekt (geen aanwezigheid tweede rode pijl). Rechts: 244k microarray toont afwezigheid van een kopie van de Williams-Beuren syndroom chromosoom regio (WBSR), circa 1.5Mb grootte (groen signaal).[6]

Genotype-fenotype relatie

Het microdeletiegebied bevat een 1,2Mb enkel-kopie genregio. Deze regio wordt aan centromeer- en telomeerzijde geflankeerd door low copy repeats (LCR's). Deze LCR's lijken voor >97% op elkaar en bestaan uit 3 blokken: A, B en C. De meeste mensen hebben 3 blokken van A, B en C, maar sommige

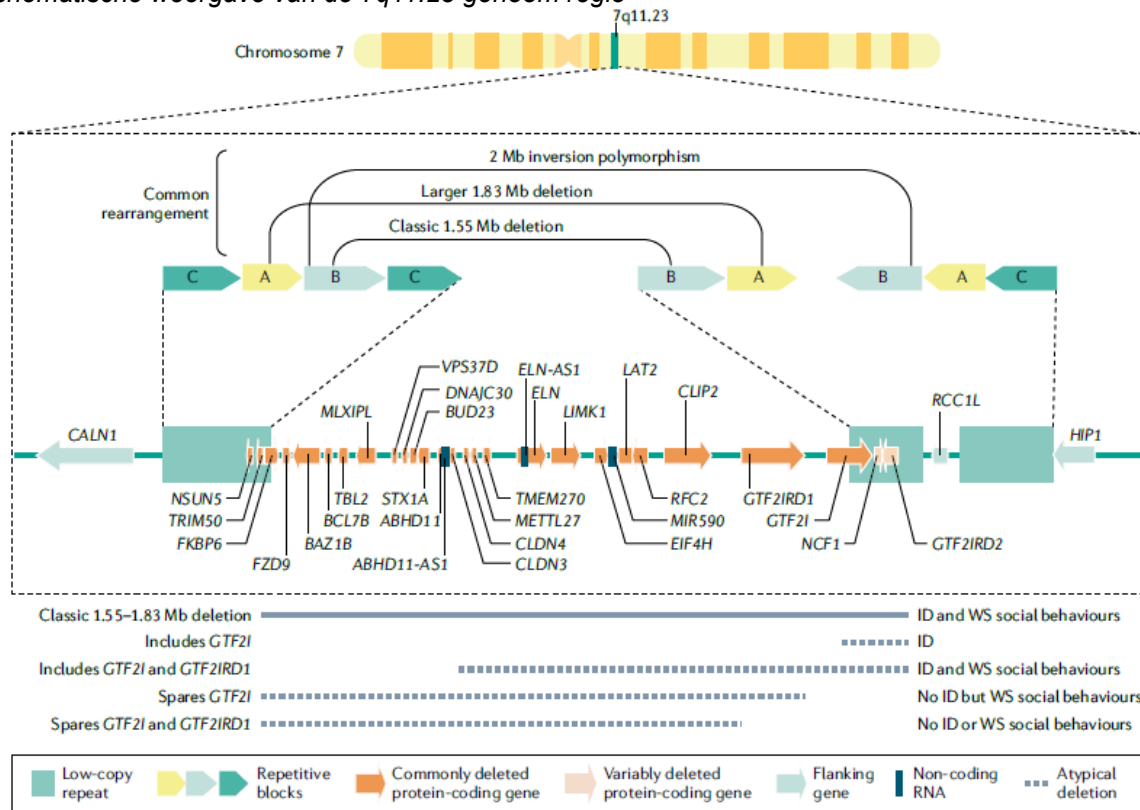
Samenvatting syndroomreferaat 2011 door M. Bankras, L. van Loon en R. Reijenga. Revisie in 2018 door E. Baars (AIOS VG) en L. Schipper (AIOS VG). Revisie in 2023 door I. Schilder (AIOS VG) en M. Brestler-Timmer (AIOS VG).

mensen hebben 2 of 4 kopieën van blok A. In het geval van een 1,5Mb deletie liggen de breukpunten in het centraal en in het mediaal gelegen B-blok. In het geval van de 1,8Mb deletie liggen de breukpunten in het centraal en in het mediaal gelegen A-blok.[7, 8] Zie figuur 2.

Algemeen kan gesteld worden dat bij grotere deleties er een ernstiger fenotype is. Een deletie van de telomeerzijde van de regio (distaal van ELN-gen) lijkt gepaard te gaan met een ernstiger fenotype. Een deletie van de centromeerzijde van de regio (proximaal van ELN-gen) lijkt een minder ernstig fenotype te geven.[9] De microdeletie erft autosomaal dominant over en ontstaat vrijwel altijd de novo. Er is een laag herhalingsrisico. Van nog niet alle genen op het microdeletie gebied is de functie bekend. Genen waarvan de functie wel (deels) bekend is, staan weergegeven in tabel 1.

Figuur 2

Schematische weergave van de 7q11.23 genoom regio



Figuur 2. Schematische weergave van de 7q11.23 genoom regio met daaronder de herstructurering bij een respectievelijke 1.5Mb en 1.8 Mb microdeletie.[8]

Tabel 1

Genen betrokken bij het Williams-Beuren syndroom

Naam gen	Afwijkingen bij deletie gen
FZD9	Osteopenie
BAZ1B	Hypercalciëmie
STX1A	Verminderde glucose intolerantie
ELN	Bindweefselafwijkingen: arteriopathie, vasculaire stenosen, liesbreuk, hypertensie, vasculaire gladde spiercel overgroei, zachte huid met vroege veroudering, hese stem, faciale dysmorphieën
LIMK1	Verminderd visueel ruimtelijk inzicht
CLIP2	Verminderd visueel ruimtelijk inzicht en motorische vaardigheden
GTF2I (incl GTD2IRD1)	Gedragsafwijkingen, cognitieve afwijkingen, verminderde retinadikte, verminderde visuele reactie, craniofaciale dysmorphieën, tandafwijkingen, groeivertraging
NCF1	Vermindering hypertensierisico

Differentiaal diagnose

In de differentiaaldiagnose van het Williams-Beuren syndroom staan andere syndromen die gekenmerkt worden door een ontwikkelingsvertraging, korte gestalte en congenitale hartafwijkingen. Dit zijn het Noonan syndroom, 22q11.2 deletie syndroom, Smith-Magenis syndroom, Kabuki syndroom en het Foetaal Alcohol syndroom. Op basis van de typische uiterlijke kenmerken, al dan niet ondersteunend door genetisch onderzoek, kan het onderscheid gemaakt worden.[10]

Klinische kenmerken

Dysmorfologie

Jonge kinderen zien er vaak elf-achtig of 'pixie-like' uit. Uiterlijke kenmerken zijn periorbital fullness, een korte neus met vlakke neusbrug, een korte opgewipte neuspunt met anteverte neusgaten, volle wangen, volle onderlip, langiltrum en zachte huid.[6, 11, 12] Een iris stellata komt frequent voor.[12] Bij volwassenen is een grover gelaat, volle lippen, een wijde mond met dental crowding en een volle neuspunt kenmerkend.[6] Het kan lastig zijn om mensen met een niet-Kaukasische achtergrond te diagnosticeren omdat de meeste studies naar uiterlijke kenmerken gedaan zijn in Kaukasische individuen.[13, 14]

Cognitieve ontwikkeling

De intelligentie bij mensen met het Williams-Beuren syndroom varieert sterk. Er is meestal sprake van zwakbegaafdheid tot een matige verstandelijke beperking, waarbij het merendeel van de mensen met Williams-Beuren een IQ heeft van 70-79.[15] Er is meestal sprake van een disharmonisch ontwikkelingsprofiel, waarbij in 95% van de gevallen eenzelfde profiel gezien wordt.[10] De taal (74), het verbaal korte termijngeheugen (72) en non-verbaal redeneren (79) zijn hierbij relatief sterk ontwikkeld, terwijl het ruimtelijk inzicht (55) juist zwak ontwikkeld is.[16, 17] De verwerkingsnelheid, aandacht, vertraagd associatief leren en executieve functies zijn hierbij ook beperkt.[18, 19] Binnen het domein taal wordt er een relatieve sterkte gezien in concreet taalgebruik en grammatica, net als in het verwerken van auditieve prikkels en fonemische bewustwording.[19] Er wordt een relatieve zwakte gezien in relationele en conceptuele taal.[20] Taalbegrip op woordniveau is beter dan op zinsniveau, wat ervoor pleit om taalgebruik eenvoudig te houden.[21]

Longitudinaal onderzoek onder kinderen met het Williams-Beuren syndroom laat zien dat de vaardigheden met betrekking tot non-verbaal redeneren en taal zich bij jonge kinderen minder snel ontwikkelen dan verwacht zou worden.[22] Deze taalachterstand trekt weer bij naar een relatief normale ontwikkeling in de loop van de kindertijd.[23] De verbale intelligentie lijkt vanaf 40 jaar achteruit te gaan, terwijl het performale IQ tot een leeftijd van 50 jaar kan verbeteren, waarna het geleidelijk weer afneemt.[24]

Er zijn aanwijzingen dat de sensorische informatieverwerking bij kinderen met het Williams-Beuren syndroom is op te delen in twee groepen; een groep met minder en een groep met meer beperkingen. De mensen met minder beperkingen kunnen met name tast en orale informatie beter verwerken. Ze zijn wel net zo beperkt op andere gebieden van sensorische informatieverwerking, zoals het verwerken van auditieve en visuele informatie. De groep met meer beperkingen heeft moeite met het verwerken van sensorische informatie op alle gebieden.[25]

Mensen met het Williams-Beuren syndroom hebben vaker een hese stem door het elastinetekort dat ook voor veranderingen in de stembanden zorgt en waardoor een laryngeale tremor ontstaat.[26] De ontwikkeling van een goede uitspraak gaat hierdoor langzamer en blijft vaak hangen op een ontwikkelingsleeftijd van 5-jaar. Hierbij wordt typisch gezien dat de laatste medeklinker vaak niet wordt uitgesproken.[27]

Groei en motore ontwikkeling

Mensen met het Williams-Beuren syndroom hebben een korte gestalte, wat door verschillende factoren kan worden verklaard. Er is sprake van een prenatale groei deficiëntie met als gevolg een laag geboortegewicht. Daarnaast treedt een failure to thrive op in de eerste levensjaren, wat onder andere gerelateerd is aan veelvoorkomende gastro-intestinale problemen (zie onder gastro-intestinaal). Ook is de groei in de kindertijd vertraagd en treedt er een vervroegde pubertijd op waardoor kinderen met het Williams-Beuren syndroom minder lang doorgroeien. Een onderzoek naar de puberteit bij meisjes met het Williams-Beuren syndroom laat zien dat de puberteit gemiddeld 1,4 jaar eerder optreedt dan bij een gezonde controle populatie.[28] Een Britse studie toont een gemiddelde eindlengte voor mannen van 159 cm en 152 cm voor vrouwen.[29, 30] Een studie waarin 13 meisjes met Williams-Beuren syndroom behandeld werden met GnRH om de puberteit uit te

stellen, toonde een langere eindlengte in de behandelde groep (157 cm versus 151 cm).[31] Er zijn speciale groeicurves voor kinderen met het Williams-Beuren syndroom beschikbaar.[30] Bij jonge kinderen met het Williams-Beuren syndroom is er vaak sprake van een lager lichaamsgewicht met verminderde vetmassa. Vanaf jong volwassen leeftijd neemt het lichaamsgewicht echter vaak juist sterk toe. Op volwassen leeftijd heeft 50-65% van de mensen met het Williams-Beuren syndroom overgewicht of zelfs obesitas.[32] De motorische achterstand neemt steeds verder toe met de leeftijd.[33] Uiteindelijk heeft 100% van de kinderen een motorische achterstand.[10]

Gedrag, gedragsproblemen en psychiatrie

Het karakter van kinderen met het Williams-Beuren syndroom wordt over het algemeen beschreven als gezellig, mensgericht, gespannen en gevoelig. Daarnaast komen angststoornissen, ADHD, en autistische kenmerken ook frequent voor.[34, 35] Een angststoornis wordt gevonden bij 48-57%.[35] Hierbij wordt gezien dat hoe lager het IQ, hoe vaker een angststoornis.[36] Van alle mensen met het Williams-Beuren syndroom heeft 43-53% een specifieke fobie en 12-24% een gegeneraliseerde angststoornis. De meest voorkomende specifieke fobie is een fobie voor harde geluiden (28%). Dit kan een relatie hebben met hyperacusis.[34, 35] Een beperkte case-serie (n=3) laat een positief effect zien van buspiron op angststoornissen.[37] Naast angststoornissen komt ook repetitief gedrag veel voor, waarbij 83,3% ten minste één stereotypie heeft, 10% een obsessie en 10% een compulsie. Angst is hierbij geassocieerd met een toename in ernst van obsessies, echter niet met een toename van compulsies of stereotypieën.[38] Studies tonen verschillende prevalenties van ADHD, waarbij een spreiding wordt gezien van 43-65% op kinderleeftijd.[35] Bij de medicamenteuze behandeling van gedragsproblemen of psychiatrie moet rekening gehouden worden met de somatische co-morbiditeiten bij het Williams-Beuren syndroom. Geadviseerd wordt om bij behandeling van ADHD middels stimulantia vooraf een cardiale screening te doen met ECG en echo cor vanwege het risico op een verlengd QT-interval en plotse hartdood. Daarnaast wordt geadviseerd om zowel voor als na start van stimulantia bloeddrukcontroles uit te voeren. Ten aanzien van de behandeling van angststoornissen zijn er geen grote studies gedaan naar bijwerkingen specifiek voor het Williams-Beuren syndroom. Er dient in ieder geval rekening gehouden te worden met eventuele bijwerkingen, zoals een verlengd QT-interval bij citalopram, gewichtstoename en een verhoogd valrisico. Tricyclische antidepressiva worden afgeraden vanwege hun bijwerkingsprofiel.[10, 39]

Williams-Beuren syndroom en autisme

Eenzijds wordt het sociale fenotype bestempeld als het tegenovergestelde van autisme, namelijk sociaal en mensgericht. Anderzijds zijn er bij het Williams-Beuren syndroom ook diverse kenmerken die wel een sterke overlap hebben met mensen met autisme, zoals tekorten in communicatie en wederkerige sociale interactie, problemen met spel en verbeelding en tevens beperkt en repetitief gedrag.[34] Er komen steeds meer case-reports waarbij zowel Williams-Beuren syndroom als ASS wordt gediagnosticeerd. De gedragskenmerken komen overeen met een subtype van ASS, waarbij juist wel sociale interactie wordt gezocht, zelfs met vreemden. Ze hebben echter moeite om telkens over hetzelfde onderwerp te praten of hebben moeite met subtiele vormen van humor en het reageren op de gevoelens van anderen, hoewel ze die wel lijken te begrijpen.[40-42] Op jonge leeftijd is er een verschil in communicatieniveau, echter bij oudere kinderen met Williams-Beuren syndroom is dit meer gelijk aan kinderen met ASS. Daarnaast lijken de expressieve vaardigheden groter bij het Williams-Beuren syndroom.[43, 44] Eén studie vond als mogelijke verklaring voor de overeenkomst met ASS dat kinderen met het Williams-Beuren syndroom een verminderde en vertraagde emotieherkenning hebben, vergeleken met de normale populatie.[45] Daarnaast lijkt het dat mensen met het Williams-Beuren syndroom vertraagd reageren op negatieve gebeurtenissen en wisselvallig op neutrale gebeurtenissen, terwijl er een normale reactie is op positieve events.[46] Er wordt ook gezien dat mensen met het Williams-Beuren syndroom meer aandacht hebben voor positieve gezichtsuitdrukkingen.[47]

Gezondheidsproblemen

Cardiovasculair

Bij het Williams-Beuren syndroom ontbreekt het elastine gen, waardoor er geen elastine wordt aangemaakt. Elastine is een belangrijk onderdeel van de vaatwand. Het ontbreken van elastine leidt tot een gegeneraliseerde elastine arteriopathie met als gevolg een zeer groot risico op cardiovasculaire problemen (70-100%), met name vasculaire stenosen.[6, 30, 48-53] Een

supravalvulaire aortastenose (SVAS) is de meest voorkomende stenose (45-65%), gevolgd door een perifere pulmonaalstenose (37-45%), supravalvulaire pulmonaalstenose (12%) en arteria renalis stenose (7%). Andere frequent voorkomende cardiale problemen zijn een mitralisklepprolaps (6-15%) en een ventrikel septum defect (8- 13%).[49, 50] Een operatieve interventie is niet altijd nodig. Op 40-jarige leeftijd heeft 38% een interventie gehad. Indien er een interventie plaatsvindt, is de eerste interventie in de meeste gevallen voor het vijfde levensjaar (64%).[49] De meeste interventies vinden plaats voor SVAS en een mitraalklepprolaps.[54] Soms is er een re-interventie nodig, dit wordt vooral gezien bij kinderen die voor het 2^e levensjaar worden geopereerd. Een pulmonalis stenose verbetert meestal spontaan. Lange termijn studies laten zien dat de overleving na een SVAS operatie goed is (94-97%). Wanneer een SVAS op latere leeftijd ontstaat en mild is, is er meestal geen interventie nodig.[54-58] Het advies is om bij het stellen van de diagnose een volledige cardiale work-up te doen en dit tot de leeftijd van 5 jaar jaarlijks te herhalen. Nadien is 1x per 3-5 jaar onderzoek door de cardioloog voldoende.

Er is tot op heden 1 klinische trial gedaan welke zich specifiek heeft gericht op de elastine arteriopathie. Hierbij werd minoxidil vergeleken met placebo in 21 kinderen met het Williams-Beuren syndroom. Minoxidil is een antihypertensivum waarvan in vitro is aangetoond dat het de elastogenese van gladde spiervezels in de aorta stimuleert. De resultaten waren niet eenduidig en verder onderzoek is noodzakelijk.[59]

Belangrijke aandacht is nodig wanneer er hypertensie ontstaat. Hypertensie komt voor bij 5 tot 46% van de kinderen en 60 tot 70% van de volwassenen.[48, 50, 51, 53, 60, 61] In 58% van de gevallen is er sprake van secundaire hypertensie als gevolg van een nierarteriestenose en/of aorta vernauwing. Dit laatste wordt ook wel een middle aortic syndrome genoemd (MAS). MAS komt voor bij 24% van mensen met het Williams-Beuren syndroom.[62] Naast hypertensie, kunnen hierbij abdominale angina (38%) en claudicatio klachten (69%) voorkomen.[62, 63] Geadviseerd wordt om jaarlijks de pols en RR beiderzijds te meten en naar het hart te luisteren voor souffles. Bij nieuw ontstane hypertensie is het advies om in ieder geval de thoracale- en abdominale aorta en nier-arteriën in kaart te brengen middels beeldvormend onderzoek, bij voorkeur een CTA en/of MRA.[30, 62, 63] In de medicamenteuze behandeling van hypertensie kunnen calciumkanaalblockers en ACE-remmers effectief zijn.[61]

Naast stenosen en secundaire hypertensie, worden ook ritmestoornissen vaker gezien. Dit zijn met name atriale aritmieën en een verlengd QTc interval (14%).[64-66] Geadviseerd wordt om routinematig een ECG te doen, in ieder geval voor aanvang van QT-verlengende medicatie. Een samenvatting van de adviezen is te vinden in de health watch tabel (tabel 2).

Anesthesie

Er is een verhoogd risico op anesthesie-gerelateerde hartstilstand. Vermoedelijke oorzaken hiervoor zijn een verhoogd risico op coronair stenosen en hartritmestoornissen waaronder een verlengde QT-tijd. Een uitgebreide preoperatieve work-up volgens opgestelde richtlijnen is derhalve vereist. Daarnaast zijn er specifieke perioperatieve adviezen opgesteld. Hiermee is er een duidelijke risicoreductie in het voorkomen van cardiale events perioperatief.[67-70]

Pulmonaal

Hoewel bekend is dat een elastine deficiëntie een rol speelt bij het ontstaan van COPD en emfyseem, laten longfunctie onderzoeken bij Williams-Beuren syndroom geen eenduidig beeld zien. Eén studie laat longfunctie veranderingen zien die passen bij obstructie en airtrapping, een andere studies laat echter geen duidelijke veranderingen zien.[71, 72] Mogelijk betreft dit een leeftijdseffect, waarbij er op jongere leeftijd minder afwijkingen worden gevonden. Het advies luidt om bij pulmonale klachten en/of verminderde inspanningstolerantie laagdrempelig een longfunctieonderzoek te verrichten.[71, 72]

Hematologie

Eén studie laat zien dat ongeveer 1/3 van de mensen met het Williams-Beuren syndroom op enig moment een milde macrocytose zonder anemie doormaakt zonder dat bij aanvullend oorzaak een verklaring wordt gevonden. Het onderliggende mechanisme is nog onbekend, maar vermoed wordt dat de oorzaak ligt in het genetische defect waarin ook genen liggen die tot expressie komen in de precursor cellen van de rode bloedcellijn. In geval van een macrocytose zonder anemie kan overwogen worden om dit te vervolgen zonder verder aanvullend onderzoek.[73]

Gastro-intestinaal

Gastro-intestinale problemen komen voor bij 75% van de patiënten.[6, 30, 48, 53] Van de jonge kinderen heeft 70% voedingsproblemen.[30, 52, 74] Daarnaast wordt op kinderleeftijd ook frequent

een rectumprolaps gezien (15%).[30, 74] Reflux komt voor bij 25% van de patiënten.[30, 53] Ook wordt obstipatie zeer frequent gezien, evenals diverticulose en diverticulitis, ook al op jonge leeftijd (14%-40%).[30, 48, 53, 75, 76] Deze hoge prevalentie heeft vermoedelijk te maken met de haploinsufficiëntie van elastine. In veel gevallen is een chirurgische interventie nodig.[48, 53, 75] Jaarlijks specifieke aandacht voor obstipatie is om deze reden geadviseerd. Fecale incontinentie is een probleem bij 21% van de patiënten in de groep van 4 tot 12 jaar. Dit neemt tijdens de tienerjaren sterk af en wordt boven de 30 jaar niet meer waargenomen.[76] Coeliakie komt voor bij 2-11% van de patiënten en gaat op kinderleeftijd gepaard met failure to thrive.[77-79] Deze hogere prevalentie is gerelateerd aan het frequenter voorkomen van HLA-DQ2 en DQ8 bij Williams-Beuren, echter dit lijkt niet de enige verklaring. Mogelijk spelen ook andere factoren nog een rol. Een eenmalige screening op coeliakie wordt geadviseerd aan het begin van het vierde levensjaar en omvat totaal IgA, tTGA, EMA en daarnaast HLA-DQ2 en -DQ8. In geval van positief HLA-DQ2 of DQ8, bij negatieve serologie, dient jaarlijks verdere screening op tTGA plaats te vinden. Bij negatief HLA-DQ2 of DQ8 is verdere screening alleen nodig op indicatie.[80] Zie tevens de health watch tabel voor een opsomming van de adviezen (tabel 2).

Urogenitaal

Bij het Williams-Beuren syndroom worden frequent aangeboren afwijkingen van het urogenitale systeem gezien. Meest voorkomend zijn cryptorchisme (39%) en een afwijkende interne urogenitale anatomie (8-35%).[81] Daarnaast worden blaasdivertikels frequent gezien (tot 57%), deze zijn gerelateerd aan de elastine haploinsufficiëntie.[76, 81] Urge-klachten (70-80%), verhoogde mictiefrequentie (69%), urge-incontinentie (61-64%) en urineweginfecties (26%) zijn de meest voorkomende urineweg klachten.[82, 83] Incontinentie klachten, zowel in de nacht als overdag, komen met name voor op kinderleeftijd. De frequentie neemt af bij het ouder worden. Op volwassen leeftijd heeft nog slechts 3-4% last van nachtelijke incontinentie. Incontinentie overdag wordt op volwassen leeftijd niet meer waargenomen.[76] Ongeveer 93% van de kinderen gebruikt langdurig medicatie voor urge-klachten, met name oxybutinine, met goed resultaat.[82]

Neurologisch

Op jonge kinderleeftijd treedt hypotonie op (80%), wat zich op oudere leeftijd ontwikkelt tot hypertonie (50%). Bij volwassenen worden tevens hyperreflexie (75%) en ataxie gezien.[6, 30, 53, 74] Er zijn enkele cases beschreven met epilepsie, waaronder insulpen met apneus. Het stellen van deze diagnose kan complex zijn gezien comorbiditeit met soortgelijke kliniek. Langdurige EEG registratie is dan nodig om onderscheid te maken.[84] Beeldvormend onderzoek van de hersenen toont afwijkingen in zowel de hersenanatomie als de functie. Zo wordt een verminderd cerebraal volume gezien, met name pariëto-occipitaal en heeft 10% van de mensen met het Williams-Beuren syndroom een Chiari malformatie ten gevolge van een kleinere fossa posterior.[85-87] Functionele MRI toont een verminderde functie van de gebieden grenzend aan de intrapariëtale sulcus, wat waarschijnlijk gerelateerd is aan de problemen in visuele verwerking die kenmerkend zijn voor het syndroom.[87] Een klein deel van de mensen met het Williams-Beuren syndroom (8-14%) ontwikkelt op latere leeftijd dementie. Dit is meestal van vasculaire origine.[24, 88]

Slaap

65% van de mensen met Williams-Beuren syndroom heeft slaapstoornissen.[10] Een studie bij kinderen van 18 tot 30 maanden toont aan dat zij vaak een gestoorde slaap hebben, waarbij de slaapduur korter is, ze veel 's nachts wakker worden en het langer duurt voor ze in slaap vallen. Er wordt geen verbetering in het slaappatroon gezien bij het ouder worden.[89] In de adolescentie is er nog steeds sprake van langere slaaplatentie, nachtelijke ontwakingen en parasomniën, meer dan in de normale populatie. Daarnaast hebben adolescenten met het Williams-Beuren syndroom een afgevlakte cortisol curve gedurende de dag, in plaats van een variatie in 24 uur.[90] Soms wordt een afwezige of afwijkende nachtelijke melatonine piek gezien. Behandeling met melatonine kan dan verbetering geven.[10, 91]

Endocrien

Bij het Williams-Beuren syndroom worden diverse endocriene problemen gezien, waaronder een gestoorde glucose huishouding, hypercalciëmie, hypothyreoïdie, vervroegde puberteit en veranderingen in het vetmetabolisme.[6, 32, 92] Meest voorkomend is een gestoorde glucose tolerantie. Dit wordt bij 75% van de volwassenen met het Williams-Beuren syndroom gezien. De helft heeft daadwerkelijk DM.[6, 93] Hypercalciëmie wordt gerapporteerd bij 5-50% van de mensen met het Williams-Beuren syndroom en komt vooral voor bij

kinderen jonger dan drie jaar.[6, 92] Meestal verloopt deze hypercalciëmie asymptomatisch.[94] In sommige gevallen is er sprake van symptomatische hypercalciëmie, welke gepaard gaat met buikpijn, dehydratie, braken, obstipatie en spierkrampen. Symptomatische hypercalciëmie kan een medicamenteuze behandeling vragen.[32, 70] Nephrocalcinosis als complicatie van een hypercalciëmie wordt gevonden in 5-10% van de patiënten die een echo nieren ondergaan.[6] Naast hypercalciëmie, wordt ook frequent een vitamine D tekort gezien bij het Williams-Beuren syndroom. Suppletie van vitamine D kan echter niet zomaar plaatsvinden, omdat dit een hypercalciëmie kan induceren. Hoewel er nog weinig onderzoek naar is gedaan, lijkt het veilig om het vitamine D heel voorzichtig en in opbouw te doseren, onder strikte controles van het serum calcium en vitamine D. Overleg hiervoor altijd met een internist / endocrinoloog met specifieke expertise.[10, 32] Een primaire hypothyreoïdie komt voor bij 9-15% van de patiënten en vraagt behandeling met levothyroxine. Na normalisatie van TSH spiegels kan de behandeling in sommige gevallen gestaakt worden.[94, 95] Het ontbreken van de BAZ1B gen bij het Williams-Beuren syndroom wordt als mogelijke verklaring gepostuleerd voor het ontstaan van de hypothyreoïdie.[96] Naast bovengenoemde endocriene problemen, wordt ook vervroegde puberteit soms gezien (3-18%). Dit kan langdurige GnRH agonist behandeling vragen.[31, 32, 94, 95] Voor adviezen ten aanzien van de endocriene controles verwijzen wij u graag naar de health watch tabel (tabel 2).

Huid

Ten gevolge van de elastine haploinsufficiëntie is er sprake van een zachte, losse huid. Hiermee gaat een verhoogde prevalentie van hernia inguinalis (jongens 27%, meisjes 18%) en hernia umbilicalis (jongens 0%, meisjes 29%) gepaard.[81]

Skelet en spieren

Wervelkolomafwijkingen komen frequent voor bij het syndroom van Williams-Beuren. Meest voorkomend is een scoliose (12-34%).[30, 52, 74, 97] Van de mensen met het Williams-Beuren syndroom heeft 60% een stijf en onhandig looppatroon. Bij 90% is er sprake van hyperlaxiteit van de gewrichten, bij 50% gewrichtscontracturen en bij 20% een radioulnaire synostose.[74] Craniosynostose lijkt vaker voor te komen en kan gepaard gaan met beknelling, waarvoor operatief ingrijpen nodig is. Dit komt echter slechts in één onderzoek naar voren.[98] De botdichtheid bij kinderen en volwassenen is significant lager dan in de controle populatie. Vanaf kinderleeftijd wordt controle van de botmineraaldichtheid geadviseerd.[32, 99] Voor adviezen ten aanzien van het suppleren van vitamine D verwijzen wij u graag naar het stuk onder endocrinologie en de health watch tabel (tabel 2).

Gebit

Tandheelkundige afwijkingen komen frequent voor bij mensen met het Williams-Beuren syndroom. Meest voorkomend zijn microdontie (95%), malocclusie (52-85%), gegeneraliseerde diastema (73%) en hypodontie (51%).[74, 100] Agenesie van één of meer permanente tanden wordt gevonden in 40%. [101] Tandglazuur hypoplasie wordt beschreven in 9% van de primaire dentitie en in 18% van de permanente dentitie.[102] Adviezen ten aanzien van de tandheelkundige controles zijn terug te vinden in de health watch tabel (tabel 2).

Zintuigen

Gehoer

Gehoorproblemen komen vaak voor. Naast otitiden, worden zowel gehoorverlies als overgevoeligheid voor geluid gezien. In een studie werd zelfs bij 50% van de jongeren tussen 7 en 17 jaar een gehoorverlies gevonden, meestal mild tot matig.[103] Chronische otitis media komt voor bij 50% van de patiënten. Hyperacusis wordt gezien bij 84-90% en is mogelijk gerelateerd aan de afwezigheid van een akoestische reflex respons.[104] Daarbij wordt ongemak bij geluidsintensiteit gemiddeld 20dB lager gerapporteerd dan bij controle patiënten. Fobie voor specifieke geluiden komt frequent voor (28-35%), bijvoorbeeld het geluid van een stofzuiger wordt slecht verdragen.[105] Gehoorverlies is met name sensorineuraal of gemengd van aard en neemt toe met de leeftijd, waarbij >90% van de volwassenen gehoorverlies heeft. Er is namelijk voornamelijk sprake van hoge tonen verlies, verlies van de akoestische reflex en middenoorpathologie.[106] Adviezen ten aanzien van gehoorcontroles zijn terug te vinden in de health watch tabel (tabel 2).

Visus

Refractieafwijkingen komen bij 77% van de mensen met het Williams-Beuren syndroom voor. Strabisme is meetbaar bij 37-50%, waarbij met name esotropie wordt gezien. Er is vaak sprake van verminderd dieptezien.[107] Karakteristiek is de stellate iris (53-93%). In de ogen zijn ook vaatafwijkingen zichtbaar. Zo wordt bij 89.5% een retinale arteriole kronkeling gezien, bij 51% kleine hypopigmentaties in de retina en bij 47% een brede foveale basis. Bij vaatafwijkingen in de ogen wordt een verhoogd risico op hypertensie gezien.[10, 108, 109]

Management

Health watch programma adviezen zijn opgesteld naar aanleiding van de gezondheidsproblemen welke bij het Williams-Beuren syndroom frequent voorkomen. Deze health watch programma adviezen zijn weergegeven in tabel 2.

Tabel 2

Advies health watch programma

Leeftijd	0-2 jaar	2-12 jaar	12-18 jaar	>18 jaar	Opmerkingen
Ontwikkeling	Gerichte aandacht voor disharmonisch profiel. Aandacht voor SI-problematiek	Gerichte aandacht	Gerichte aandacht	Bij problemen	
Groei	Elke 1-3 maanden L + G + SO	Jaarlijks L + G + SO. Aandacht voor vroege puberteit. GnRH suppletie kan geïndiceerd zijn	Jaarlijks gewicht + lengte	Jaarlijks gewicht	Eigen groeicurve
Gedrag	Gerichte aandacht voor angst	Gerichte aandacht voor angst	Gerichte aandacht voor angst	Bij problemen	Aandacht voor angststoornissen, ADHD en repetitief gedrag. Cave mogelijke bijwerkingen
Cardio-vasculair	Bij diagnose volledige work-up. Jaarlijks: controle kinder cardioloog (of eigen schema). Halfjaarlijks RR armen en benen bdz, pols souffles	Tot 5 jaar: jaarlijks kinder cardioloog. Daarna 1x in 3-5 jr cardioloog. Jaarlijks: RR bdz, pols, souffles	1x in 5 jaar cardioloog. Jaarlijks: RR bdz, pols en souffles	1x in 5 jaar cardioloog. Jaarlijks: RR bdz, pols, souffles	Hele leven: consult cardioloog voor anesthesie. Bij hypertensie is een CTA of MRA van de thoracale en abdominale aorta en nierarteriën geïndiceerd (stenose?). ECG bij start QT-tijd verlengende medicatie

Pulmo-naal			Verminderde inspannings-tolerantie? Laagdrempeilig longfunctie-onderzoek	Verminderde inspannings-tolerantie? Laagdrempeilig longfunctie-onderzoek	
Gastro-intestinaal	Elke 1-3 mnd: intake, voedingsproblemen, ontlasting	Jaarlijks voeding, ontlasting. Eenmalig: op 4-jarige leeftijd coeliakiescreening (totaal IgA, tTGA, EMA, HLA-DQ2 en DQ8)	Jaarlijks evaluatie obstipatie	Jaarlijks evaluatie obstipatie	Cave: diverticulitis, obstipatie
Urogenitaal	Diagnose: echo blaas en nieren. Jaarlijks serum kreatinine, ureum en urine onderzoek	Tweejaarlijks serum kreatinine, ureum en urine onderzoek	Tweejaarlijks serum kreatinine, ureum en urine onderzoek. Vijfjaarlijks echo blaas en nieren	Tweejaarlijks serum kreatinine, ureum en urine onderzoek. Vijfjaarlijks echo blaas en nieren	Bij onbegrepen koorts: urine onderzoek. Bij gecompliceerde urineweg-infectie DMSA scan en cystourethrogram
Neurologisch	Bij problemen	Tweejaarlijks aandacht voor slaapproblemen	Tweejaarlijks aandacht voor slaapproblemen	Tweejaarlijks aandacht voor slaapproblemen	
Endocrien	Bij diagnose: serum Ca, Ca/kreat-ratio urine, TSH. Iedere 4-6mnd Ca, Ca/kreat-ratio. Jaarlijks TSH	Tweejaarlijks: serum Ca, Ca/kreat-ratio urine, TSH. Aandacht voor vroege puberteit. GnRH suppletie kan geïndiceerd zijn	Tweejaarlijks: serum Ca, Ca/kreat-ratio urine, TSH	Tweejaarlijks: serum Ca, Ca/kreat-ratio urine, TSH. Vanaf 20 jaar 5-jaarlijks OGTT	Vitamine D suppletie alleen in overleg met een internist / endocrinoloog met specifieke expertise
Huid	Aandacht voor herniae	Aandacht voor herniae	Aandacht voor herniae	Aandacht voor herniae	
Skelet en spieren	Gerichte aandacht geïndiceerd	Jaarlijks: ROM gewrichten, wervelkolom	Jaarlijks: ROM gewrichten, wervelkolom. Uitgangsdexametrie tussen 12-16 jaar	Tweejaarlijks: ROM gewrichten, wervelkolom. 5-jaarlijks dexametrie	Vitamine D suppletie alleen in overleg met een internist / endocrinoloog met specifieke expertise
Gehoör	Geboorte, 3-6 mnd, 9 mnd en 24 mnd: gehoortest. Elke 3-6 mnd otoscopie	Tweejaarlijkse gehoorscreening en evaluatie hyperacusis. Jaarlijks otoscopie	Jaarlijks otoscopie. 15 jaar: gehoorscreening	Jaarlijks otoscopie. Vanaf 30 jaar driejaarlijkse gehoorscreening	
Visus*	Volgens NVAVG richtlijn	Volgens NVAVG richtlijn	Volgens NVAVG richtlijn	Volgens NVAVG richtlijn	Volgens NVAVG richtlijn

Gebit	Halfjaarlijks: controle tandarts	Halfjaarlijks: controle tandarts. 8 jaar: orthodontist	Halfjaarlijks: controle tandarts, mondhygiënist	Halfjaarlijks: controle tandarts, mondhygiënist	
--------------	--	---	--	--	--

*Screening volgens NVAVG richtlijn "Multidisciplinaire richtlijn visuele beperkingen bij mensen met een verstandelijke beperking"

Referenties

1. Berdon, W.E., P.M. Clarkson, and R.L. Teele, *Williams-Beuren syndrome: historical aspects*. *Pediatr Radiol*, 2011. **41**(2): p. 262-6.
2. Stromme, P., P.G. Bjornstad, and K. Ramstad, *Prevalence estimation of Williams syndrome*. *J Child Neurol*, 2002. **17**(4): p. 269-71.
3. <https://www.erefelijkheid.nl/ziektes/williams-syndroom>.
4. https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search_Simple.php?Ing=NL.
5. Hobart, H.H., et al., *Inversion of the Williams syndrome region is a common polymorphism found more frequently in parents of children with Williams syndrome*. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2010. **154C**(2): p. 220-8.
6. Pober, B.R., *Williams-Beuren syndrome*. *N Engl J Med*, 2010. **362**(3): p. 239-52.
7. Merla, G., et al., *Copy number variants at Williams-Beuren syndrome 7q11.23 region*. *Hum Genet*, 2010. **128**(1): p. 3-26.
8. Kozel, B.A., et al., *Williams syndrome*. *Nat Rev Dis Primers*, 2021. **7**(1): p. 42.
9. Schubert, C., *The genomic basis of the Williams-Beuren syndrome*. *Cell Mol Life Sci*, 2009. **66**(7): p. 1178-97.
10. Morris, C.A., *Williams Syndrome*, in *GeneReviews((R))*, M.P. Adam, et al., Editors. 1993: Seattle (WA). [update: 13 april 2023]
11. Bozlak, S., et al., *A Large Turkish Cohort of Williams Syndrome: The Evaluation of Facial, Cardiovascular, and Neuropsychiatric Features*. *Turk Arch Pediatr*, 2023. **58**(2): p. 182-188.
12. Metcalfe, K., *Williams syndrome: an update on clinical and molecular aspects*. *Arch Dis Child*, 1999. **81**(3): p. 198-200.
13. Gold, N.B., et al., *Delayed diagnosis of Williams-Beuren syndrome in an adolescent of Jamaican descent: examining racial disparities in genetics education*. *Clin Dysmorphol*, 2021. **30**(1): p. 69-70.
14. Kruszka, P., et al., *Williams-Beuren syndrome in diverse populations*. *Am J Med Genet A*, 2018. **176**(5): p. 1128-1136.
15. Mervis, C.B.G.d.M., C. , *Williams syndrome*, in *Pediatric neuropsychology: Research, theory, and practice, 3rd ed.* 2022, Guilford: New York.
16. Banta Lavenex, P. and P. Lavenex, *A Critical Review of Spatial Abilities in Down and Williams Syndromes: Not All Space Is Created Equal*. *Front Psychiatry*, 2021. **12**: p. 669320.
17. Simms, V., et al., *Understanding Number Line Estimation in Williams Syndrome and Down Syndrome*. *J Autism Dev Disord*, 2020. **50**(2): p. 583-591.
18. Greiner de Magalhaes, C., C.H. Pitts, and C.B. Mervis, *Executive function as measured by the Behavior Rating Inventory of Executive Function-2: children and adolescents with Williams syndrome*. *J Intellect Disabil Res*, 2022. **66**(1-2): p. 94-107.
19. Miezah, D., et al., *Cognitive abilities in Williams syndrome*. *Res Dev Disabil*, 2020. **104**: p. 103701.
20. Braga, A.C., et al., *Cognitive and behavioral profile of Williams Syndrome toddlers*. *Codas*, 2018. **30**(4): p. e20170188.
21. Loveall, S.J., K. Hawthorne, and M. Gaines, *A meta-analysis of prosody in autism, Williams syndrome, and Down syndrome*. *J Commun Disord*, 2021. **89**: p. 106055.
22. Mervis, C.B. and C.H. Pitts, *Children with Williams syndrome: Developmental trajectories for intellectual abilities, vocabulary abilities, and adaptive behavior*. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*, 2015. **169**(2): p. 158-71.
23. Becerra, A.M. and C.B. Mervis, *Age at Onset of Declarative Gestures and 24-Month Expressive Vocabulary Predict Later Language and Intellectual Abilities in Young Children With Williams Syndrome*. *Front Psychol*, 2019. **10**: p. 2648.
24. Sauna-Aho, O., et al., *Cognition in adults with Williams syndrome-A 20-year follow-up study*. *Mol Genet Genomic Med*, 2019. **7**(6): p. e695.
25. Powell, B. and J. Van Herwegen, *Sensory Processing in Williams Syndrome: Individual differences and changes over time*. *J Autism Dev Disord*, 2022. **52**(7): p. 3129-3141.
26. Hidalgo, I., P. Gomez Vilda, and E. Garayzabal, *Biomechanical Description of Phonation in Children Affected by Williams Syndrome*. *J Voice*, 2018. **32**(4): p. 515 e15-515 e28.
27. Perez, V., V. Martinez, and E. Diez-Itza, *Late phonological development in Williams syndrome*. *Front Psychol*, 2022. **13**: p. 992512.
28. Partsch, C.J., et al., *Central precocious puberty in girls with Williams syndrome*. *J Pediatr*, 2002. **141**(3): p. 441-4.
29. de Sousa Lima Strafacci, A., et al., *Growth assessment in children with Williams-Beuren syndrome: a systematic review*. *J Appl Genet*, 2020. **61**(2): p. 205-212.

30. Morris, C.A., S.R. Braddock, and G. Council On, *Health Care Supervision for Children With Williams Syndrome*. Pediatrics, 2020. **145**(2).
31. Spielmann, S., et al., *Treatment of central precocious puberty and early puberty with GnRH analog in girls with Williams-Beuren syndrome*. J Pediatr Endocrinol Metab, 2015. **28**(11-12): p. 1363-7.
32. Stanley, T.L., A. Leong, and B.R. Pober, *Growth, body composition, and endocrine issues in Williams syndrome*. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 2021. **28**(1): p. 64-74.
33. Shen, J.Y., et al., [*Early motor development in children with Williams syndrome*]. Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi, 2022. **24**(9): p. 984-987.
34. Klein-Tasman, B.P., et al., *Socio-communicative deficits in young children with Williams syndrome: performance on the Autism Diagnostic Observation Schedule*. Child Neuropsychol, 2007. **13**(5): p. 444-67.
35. Leyfer, O.T., et al., *Prevalence of psychiatric disorders in 4 to 16-year-olds with Williams syndrome*. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet, 2006. **141B**(6): p. 615-22.
36. Willfors, C., et al., *Williams syndrome: on the role of intellectual abilities in anxiety*. Orphanet J Rare Dis, 2021. **16**(1): p. 472.
37. Thom, R.P., et al., *Buspirone for the Treatment of Generalized Anxiety Disorder in Williams Syndrome: A Case Series*. J Autism Dev Disord, 2020. **50**(2): p. 676-682.
38. Huston, J.C., et al., *Repetitive Thoughts and Repetitive Behaviors in Williams Syndrome*. J Autism Dev Disord, 2022. **52**(2): p. 852-862.
39. Thom, R.P., B.R. Pober, and C.J. McDougle, *Psychopharmacology of Williams syndrome: safety, tolerability, and effectiveness*. Expert Opin Drug Saf, 2021. **20**(3): p. 293-306.
40. Carvalho, M.M. and J. Mazza, *Williams Syndrome Associated With Autism Spectrum Disorder: A Case Report and Review of the Literature*. Cureus, 2020. **12**(8): p. e9641.
41. Hamner, T., et al., *Shared and syndrome-specific adaptive difficulties in preschoolers with Williams syndrome and autism spectrum disorder: a cross-syndrome study*. J Intellect Disabil Res, 2019. **63**(11): p. 1305-1311.
42. Niego, A. and A. Benitez-Burraco, *Autism and Williams syndrome: truly mirror conditions in the socio-cognitive domain?* Int J Dev Disabil, 2022. **68**(4): p. 399-415.
43. Alfieri, P., et al., *Comparison of Adaptive Functioning in Children with Williams Beuren Syndrome and Autism Spectrum Disorder: A Cross-Syndrome Study*. Autism Res, 2021. **14**(4): p. 748-758.
44. Alfieri, P., et al., *Differences and Similarities in Adaptive Functioning between Children with Autism Spectrum Disorder and Williams-Beuren Syndrome: A Longitudinal Study*. Genes (Basel), 2022. **13**(7).
45. Hsu, C.F., *Understanding emotional language through events and words in people with Williams syndrome*. Child Neuropsychol, 2020. **26**(8): p. 1091-1111.
46. Hsu, C.F. and P. Lv, *Investigating basic emotion knowledge of people with Williams syndrome*. Res Dev Disabil, 2022. **129**: p. 104308.
47. Boulton, K.A. and M.A. Porter, *Extending the positive bias in Williams syndrome: The influence of biographical information on attention allocation*. Dev Psychopathol, 2020. **32**(1): p. 243-256.
48. Cherniske, E.M., et al., *Multisystem study of 20 older adults with Williams syndrome*. Am J Med Genet A, 2004. **131**(3): p. 255-64.
49. Collins, R.T., 2nd, et al., *Long-term outcomes of patients with cardiovascular abnormalities and williams syndrome*. Am J Cardiol, 2010. **105**(6): p. 874-8.
50. Del Pasqua, A., et al., *New findings concerning cardiovascular manifestations emerging from long-term follow-up of 150 patients with the Williams-Beuren-Beuren syndrome*. Cardiol Young, 2009. **19**(6): p. 563-7.
51. Lopez-Rangel, E., et al., *Williams syndrome in adults*. Am J Med Genet, 1992. **44**(6): p. 720-9.
52. Morris, C.A., et al., *Natural history of Williams syndrome: physical characteristics*. J Pediatr, 1988. **113**(2): p. 318-26.
53. Pober, B.R. and C.A. Morris, *Diagnosis and management of medical problems in adults with Williams-Beuren syndrome*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2007. **145C**(3): p. 280-90.
54. Choi, E.S., et al., *Long-term Surgical Outcomes of Supravalvar Aortic Stenosis: Modified Simple Sliding Aortoplasty*. Semin Thorac Cardiovasc Surg, 2023. **35**(2): p. 359-366.
55. Collins, R.T., 2nd, *Cardiovascular disease in Williams syndrome*. Curr Opin Pediatr, 2018. **30**(5): p. 609-615.
56. Cha, S.G., et al., *Long-term cardiovascular outcome of Williams syndrome*. Congenit Heart Dis, 2019. **14**(5): p. 684-690.

57. Lee, C.L., et al., *Long-Term Cardiovascular Findings in Williams Syndrome: A Single Medical Center Experience in Taiwan*. J Pers Med, 2022. **12**(5).
58. Wu, F.Y., et al., *Long-term Surgical Prognosis of Primary Supravalvular Aortic Stenosis Repair*. Ann Thorac Surg, 2019. **108**(4): p. 1202-1209.
59. Kassai, B., et al., *Minoxidil versus placebo in the treatment of arterial wall hypertrophy in children with Williams Beuren Syndrome: a randomized controlled trial*. BMC Pediatr, 2019. **19**(1): p. 170.
60. Aggoun, Y., et al., *Mechanical properties of the common carotid artery in Williams syndrome*. Heart, 2000. **84**(3): p. 290-3.
61. Bouchireb, K., et al., *Clinical features and management of arterial hypertension in children with Williams-Beuren syndrome*. Nephrol Dial Transplant, 2010. **25**(2): p. 434-8.
62. Lazea, C., et al., *Diagnosis and Management of Genetic Causes of Middle Aortic Syndrome in Children: A Comprehensive Literature Review*. Ther Clin Risk Manag, 2022. **18**: p. 233-248.
63. Patel, R.S., et al., *Clinical Characteristics and Long-Term Outcomes of Midaortic Syndrome*. Ann Vasc Surg, 2020. **66**: p. 318-325.
64. Algaze, C.A., et al., *Importance of Formula-Specific Centile Thresholds for Evaluation of Heart Rate-Corrected QT Prolongation in Williams Syndrome*. Am J Cardiol, 2022. **183**: p. 99-104.
65. Brink, B.D., et al., *Frequency of QTc Interval Prolongation in Children and Adults with Williams Syndrome*. Pediatr Cardiol, 2022. **43**(7): p. 1559-1567.
66. Collins, R.T., 2nd, et al., *Abnormalities of cardiac repolarization in Williams syndrome*. Am J Cardiol, 2010. **106**(7): p. 1029-33.
67. Matisoff, A.J., et al., *Risk assessment and anesthetic management of patients with Williams syndrome: a comprehensive review*. Paediatr Anaesth, 2015. **25**(12): p. 1207-15.
68. Schmidt, A.R., et al., *Impact of Modified Anesthesia Management for Pediatric Patients With Williams Syndrome*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2021. **35**(12): p. 3667-3674.
69. Staudt, G.E. and S.S. Eagle, *Anesthetic Considerations for Patients With Williams Syndrome*. J Cardiothorac Vasc Anesth, 2021. **35**(1): p. 176-186.
70. Walton, J.R., M.A. Martens, and B.R. Pober, *The proceedings of the 15th professional conference on Williams Syndrome*. Am J Med Genet A, 2017. **173**(5): p. 1159-1171.
71. Kronquist, E.K., et al., *Airflow Obstruction in Adults with Williams Syndrome and Mice with Elastin Insufficiency*. Diagnostics (Basel), 2022. **12**(6).
72. Pangallo, E., et al., *Pulmonary function in Williams-Beuren syndrome: Spirometric data of 22 Italian patients*. Am J Med Genet A, 2021. **185**(2): p. 390-396.
73. Yu, E., et al., *Mild macrocytosis in Williams-Beuren syndrome*. Eur J Med Genet, 2020. **63**(3): p. 103740.
74. Committee on, G., *American Academy of Pediatrics: Health care supervision for children with Williams syndrome*. Pediatrics, 2001. **107**(5): p. 1192-204.
75. Partsch, C.J., et al., *Sigmoid diverticulitis in patients with Williams-Beuren syndrome: relatively high prevalence and high complication rate in young adults with the syndrome*. Am J Med Genet A, 2005. **137**(1): p. 52-4.
76. von Gontard, A., et al., *Incontinence in children, adolescents and adults with Williams syndrome*. Neurourol Urodyn, 2016. **35**(8): p. 1000-1005.
77. Ghisleni, C., et al., *Celiac disease prevalence and predisposing-HLA in a cohort of 93 Williams-Beuren syndrome patients*. Am J Med Genet A, 2023. **191**(1): p. 84-89.
78. Giannotti, A., et al., *Coeliac disease in Williams syndrome*. J Med Genet, 2001. **38**(11): p. 767-8.
79. Pangallo, E., et al., *Williams-Beuren Syndrome and celiac disease: A real association?* Eur J Med Genet, 2020. **63**(9): p. 103999.
80. artsen, N.v.v.M.-D.-L., *Richtlijn coeliakie en dermatitis herpetiformis*. 2008.
81. Sammour, Z.M., et al., *Congenital genitourinary abnormalities in children with Williams-Beuren syndrome*. J Pediatr Urol, 2014. **10**(5): p. 804-9.
82. Sammour, Z.M., et al., *Longitudinal Improvement of Lower Urinary Tract Symptoms in Williams-Beuren Syndrome*. J Urol, 2021. **205**(5): p. 1476-1482.
83. Sammour, Z.M., et al., *Lower urinary tract symptoms in children and adolescents with Williams-Beuren syndrome*. J Pediatr Urol, 2017. **13**(2): p. 203 e1-203 e6.
84. Jan, S., et al., *Intractable apnoeic seizures in a child with a deletion typically associated with Williams syndrome*. Epileptic Disord, 2018. **20**(6): p. 530-534.
85. Boddaert, N., et al., *Parieto-occipital grey matter abnormalities in children with Williams syndrome*. Neuroimage, 2006. **30**(3): p. 721-5.

86. Eisenberg, D.P., M. Jabbi, and K.F. Berman, *Bridging the gene-behavior divide through neuroimaging deletion syndromes: Velocardiofacial (22q11.2 Deletion) and Williams (7q11.23 Deletion) syndromes*. Neuroimage, 2010. **53**(3): p. 857-69.
87. Jackowski, A.P., et al., *Brain abnormalities in Williams syndrome: a review of structural and functional magnetic resonance imaging findings*. Eur J Paediatr Neurol, 2009. **13**(4): p. 305-16.
88. Sauna-Aho, O., et al., *Signs indicating dementia in Down, Williams and Fragile X syndromes*. Mol Genet Genomic Med, 2018. **6**(5): p. 855-860.
89. Gwilliam, K., A. Joyce, and D. Dimitriou, *Early manifestation of sleep problems in toddlers with Williams Syndrome using a mixed method longitudinal approach*. Res Dev Disabil, 2020. **104**: p. 103658.
90. Hayton, J., et al., *Short Report: Lack of Diurnal Variation in Salivary Cortisol Is Linked to Sleep Disturbances and Heightened Anxiety in Adolescents with Williams Syndrome*. Behav Sci (Basel), 2023. **13**(3).
91. Martens, M.A., et al., *Use and Effectiveness of Sleep Medications by Parent Report in Individuals with Williams Syndrome*. J Dev Behav Pediatr, 2017. **38**(9): p. 765-771.
92. Shaikh, S., et al., *Glucose and lipid metabolism, bone density, and body composition in individuals with Williams syndrome*. Clin Endocrinol (Oxf), 2018. **89**(5): p. 596-604.
93. Pober, B.R., et al., *High prevalence of diabetes and pre-diabetes in adults with Williams syndrome*. Am J Med Genet C Semin Med Genet, 2010. **154C**(2): p. 291-8.
94. Kim, Y.M., et al., *Endocrine dysfunctions in children with Williams-Beuren syndrome*. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2016. **21**(1): p. 15-20.
95. Levy-Shraga, Y., et al., *Endocrine manifestations in children with Williams-Beuren syndrome*. Acta Paediatr, 2018. **107**(4): p. 678-684.
96. Allegri, L., et al., *BAZ1B is a candidate gene responsible for hypothyroidism in Williams syndrome*. Eur J Med Genet, 2020. **63**(6): p. 103894.
97. Damasceno, M.L., et al., *Prevalence of scoliosis in Williams-Beuren syndrome patients treated at a regional reference center*. Clinics (Sao Paulo), 2014. **69**(7): p. 452-6.
98. Ueda, K., et al., *Eight patients with Williams syndrome and craniosynostosis*. Eur J Med Genet, 2015. **58**(6-7): p. 355-7.
99. Stagi, S., et al., *Bone mineral status and metabolism in patients with Williams-Beuren syndrome*. Hormones (Athens), 2016. **15**(3): p. 404-412.
100. Castro, T., et al., *Oral characteristics and medical considerations in the dental treatment of individuals with Williams syndrome*. Spec Care Dentist, 2019. **39**(2): p. 108-113.
101. Axelsson, S., *Variability of the cranial and dental phenotype in Williams syndrome*. Swed Dent J Suppl, 2005(170): p. 3-67.
102. Hertzberg, J., et al., *Williams syndrome--oral presentation of 45 cases*. Pediatr Dent, 1994. **16**(4): p. 262-7.
103. Silva, L.A.F., et al., *Audiological profile and cochlear functionality in Williams syndrome*. Codas, 2022. **34**(3): p. e20210041.
104. Gothelf, D., et al., *Hyperacusis in Williams syndrome: characteristics and associated neuroaudiologic abnormalities*. Neurology, 2006. **66**(3): p. 390-5.
105. Silva, L.A.F., et al., *Auditory hypersensitivity in Williams syndrome*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2021. **146**: p. 110740.
106. Silva, L.A.F., C.A. Kim, and C.G. Matas, *Characteristics of auditory evaluation in Williams syndrome: a systematic review*. Codas, 2018. **30**(5): p. e20170267.
107. Weber, S.L., et al., *Williams syndrome: ophthalmological examination and review of systemic manifestations*. J Pediatr Ophthalmol Strabismus, 2014. **51**(4): p. 209-13.
108. Huryn, L.A., et al., *Novel ophthalmic findings and deep phenotyping in Williams-Beuren syndrome*. Br J Ophthalmol, 2023. **107**(10): p. 1554-1559.
109. Yeh, T.C., et al., *Ophthalmic characteristics and retinal vasculature changes in Williams syndrome, and its association with systemic diseases*. Eye (Lond), 2023. **37**(11): p. 2265-2271.