

## Síndrome de Williams-Beuren. La importancia del diagnóstico precoz y el manejo multidisciplinario. Revisión y presentación de 2 casos

F. Sánchez Ferrer, M. Sánchez Ferrer, A.P. Nso-Roca, M. Juste Ruiz, F. Carratalá Marco  
*Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de San Juan de Alicante (Alicante)*

### Resumen

El síndrome de Williams-Beuren (SWB) es una enfermedad rara, caracterizada por la presencia de cardiopatía, discapacidad intelectual, rasgos faciales característicos y alteraciones multiorgánicas. La base genética del síndrome es conocida y permite realizar un diagnóstico de certeza de forma precoz. El diagnóstico clínico de sospecha se lleva a cabo por la presencia de anomalías cardíacas características, como la estenosis aórtica supravalvular y/o la estenosis pulmonar, junto con discapacidad intelectual y/o facies peculiar. Los pacientes deben ser tratados de forma multidisciplinaria, dada la variedad de patologías asociadas y el impacto familiar que conlleva el diagnóstico precoz. Presentamos 2 casos de SWB diagnosticados durante el periodo de lactancia, con fenotipos y manifestaciones diferentes dentro del espectro clínico del síndrome.

**Palabras clave:** Síndrome de Williams-Beuren, hipertensión arterial, hipotiroidismo, cardiopatía.

### Abstract

*Title:* Williams-Beuren syndrome. The importance of early diagnosis and multidisciplinary management. Review and report of 2 cases

Williams-Beuren syndrome (WBS) is a rare disease characterized by heart disease, intellectual disability, characteristic facial features and systemic abnormalities. Its genetic background is well known, allowing early diagnosis. So far, clinical diagnosis is generally based on the presence of features such as cardiac supra-ventricular aortic stenosis and pulmonary artery stenosis in association with intellectual disability and/or unusual faces. Multidisciplinary management is essential for the wide variety of associated anomalies and the family impact that the early diagnosis and prognosis entails. Here we present 2 cases of WBS, diagnosed during the infant period, who showed different phenotypes and clinical findings within the WBS spectrum.

**Keywords:** Williams-Beuren syndrome, hypertension, hypothyroidism, cardiopathy.

Fecha de recepción: 12/04/14. Fecha de aceptación: 27/10/14.

**Correspondencia:** F. Sánchez Ferrer. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario de San Juan de Alicante. Ctra. Valencia, s/n. 03550 San Juan de Alicante (Alicante). Correo electrónico: pacosanchezferrer0@hotmail.com

**Cómo citar este artículo:** Sánchez Ferrer F, Sánchez Ferrer M, Nso-Roca AP, Juste Ruiz M, Carratalá Marco F. Síndrome de Williams-Beuren. La importancia del diagnóstico precoz y el manejo multidisciplinario. Revisión y presentación de 2 casos. Acta Pediatr Esp. 2015; 73(4): e94-e100.

## Introducción

El síndrome de Williams-Beuren (SWB) fue descrito casi simultáneamente por dos cardiólogos infantiles, Williams (1961) y Beuren (1962), en niños con discapacidad intelectual y características faciales similares, todos con cardiopatía. Williams describió la asociación de este síndrome con la estenosis aórtica supraaórtica y Beuren con la estenosis pulmonar<sup>1,2</sup>.

La incidencia de SWB varía entre 1/7.500 y 1/10.000 nacidos vivos<sup>3,4</sup>. Las alteraciones multisistémicas se deben a una deleción homocigota de 1,5 a 1,8 Mb (que contiene 28 genes) en el cromosoma 7q11.23. La pérdida del alelo del gen ELN es la responsable de la patología cardiovascular.

Las características fenotípicas de los individuos con SWB incluyen las siguientes: labios gruesos y evertidos, boca grande y abierta, separación dentaria en el maxilar inferior, carrillos prominentes y blandos, nariz corta con punta redondeada con narinas antevertidas, región orbitaria algo hundida, fisuras palpebrales grandes y redondeadas, iris estrellado, estrabismo y mandíbula pequeña<sup>5</sup>.

Las anomalías cardíacas descritas con mayor frecuencia son la estenosis supraaórtica y la estenosis pulmonar y, en menor medida, el arco aórtico hipoplásico, la coartación de la aorta o la estenosis de las ramas pulmonares<sup>6,7</sup>.

Otras características del síndrome son las alteraciones en el neurodesarrollo, con discapacidad intelectual y trastornos de conducta<sup>8</sup>; también se asocia al trastorno por déficit de atención. El cociente intelectual oscila entre 20 y 106 (media: 58), con escasa coordinación oculomotora<sup>9</sup>. Los pacientes presentan alteraciones en la categorización de los colores<sup>10</sup>. Mediante resonancia magnética funcional se ha detectado una disfunción hipocámpica en estos pacientes, que estaría en relación con los trastornos que presentan<sup>11</sup>; no obstante, la mayoría logra un grado de autonomía que les permite vivir con normalidad dentro del ámbito familiar.

La hipercalcemia se consideró una característica sustancial del SWB, aunque sólo la presenta una parte de los pacientes<sup>12</sup>. El SWB también puede asociarse con la presencia de nefrocalcinosis, disminución del tamaño renal, riñón pélvico, agenesia renal y estenosis unilateral o bilateral de la arteria renal. En el seguimiento de estos pacientes se ha detectado la aparición de hipertensión arterial, que puede requerir tratamiento farmacológico<sup>13</sup>, así como una tortuosidad vascular en la retina (22%)<sup>14</sup>.

El crecimiento puede estar afectado desde el periodo fetal: el 35% de las niñas y el 22% de los niños recién nacidos son pequeños para la edad gestacional, con un retraso en el crecimiento que persiste durante los 2 primeros años<sup>15</sup>. La pubertad suele estar adelantada en ambos sexos, con una estatura final media inferior a la media poblacional en 10 cm en las niñas y en 9 cm en los niños. Las anomalías óseas, principalmente la sinostosis radiocubital, también son características del SWB, y hasta un 34% de estos pacientes presenta escoliosis<sup>16</sup>.

A continuación, presentamos 2 casos ilustrativos de este síndrome, en los que se realizó un diagnóstico precoz gracias a los hallazgos cardiológicos.

### **Caso 1**

Niña remitida para su estudio al servicio de neuropediatría a los 4 meses de edad, sin antecedentes familiares de interés. La edad gestacional al nacimiento era de 37 + 2 semanas, el peso de 1.880 g (inferior al percentil 3 [ $<p_3$ ]), la longitud de 46 cm ( $p_3$ ) y el perímetro cefálico de 31,5 cm ( $p_{10}$ ). Se detectó un retraso del crecimiento intrauterino (CIR) desde la semana 33 de embarazo. La recién nacida ingresó en el servicio de neonatología debido a su bajo peso para efectuarle un estudio del CIR. En la exploración inicial destacaba una facies dismórfica, con labios gruesos, hipoterolismo ocular y pabellones auriculares pequeños, hipertrofia de clítoris con vagina imperforada, ano permeable y en posición anterior cercano a la uretra. Debido a un soplo cardiaco neonatal, se realizó una ecocardiografía inicial, detectándose una hipoplasia de ambas ramas pulmonares, así como una leve hipoplasia del arco aórtico sin signos de coartación. Se realizaron diversas pruebas (metabólicas, otoemisiones, fondo de ojo, serie ósea, ecografía abdominal y ecografía transfontanelar), cuyos resultados fueron normales; el cariotipo de la paciente era 46 XX.

Desde los 2 meses de vida presentaba episodios de bronquiolitis, uno de ellos grave, que requirió intubación y traslado a la unidad de cuidados intensivos pediátrica.

En su evolución, según las ecocardiografías seriadas, muestra un buen desarrollo del arco aórtico y un aumento del tamaño de las ramas pulmonares, con una leve estenosis en la rama pulmonar izquierda y una aceleración del flujo sanguíneo en este punto, aunque sin repercusión clínica.

La paciente presentó un retraso psicomotor y del lenguaje, con un leve retraso de los hitos del desarrollo (alcanzó la sedestación a los 8 meses y la deambulación a los 18 meses con ayuda; pronunciaba unas 5 palabras a los 24 meses).

A los 15 meses de vida se le realizó un estudio genético mediante hibridación in situ con fluorescencia (FISH), con resultado positivo para SWB. La paciente presentaba retraso pondoestatural e hipotiroidismo, en tratamiento con levotiroxina. A los 2,5 años de edad no ha presentado alteraciones en la calcemia ni en la función renal.

### **Caso 2**

Recién nacido varón, producto de un embarazo de 38 + 2 semanas de edad gestacional, con un peso de 2.910 g ( $p_{25-50}$ ), una longitud de 49 cm ( $p_{25-50}$ ) y un perímetro cefálico de 34 cm ( $p_{50}$ ). La madre presentaba miopía magna de 9 dioptrías y tenía una niña sana.

Fue remitido a nuestra consulta a los 15 días de vida por presentar un fenotipo peculiar, angiomas múltiples (facial, cervical posterior y lumbar), hipotonía y soplo cardiaco. En la exploración física se detectó un soplo sistólico III/VI, con diagnóstico ecocardiográfico de estenosis pulmonar supraalvular moderada y coartación de la aorta moderada, que no precisaron tratamiento médico ni quirúrgico.

Las pruebas de imagen complementarias realizadas fueron ecografía abdominal, ecografía transfontanelar y la serie ósea, todas con resultados normales.

Desde el nacimiento el paciente presentaba una laringomalacia sin repercusión clínica, que se resolvió a los 5 meses sin tratamiento, una hernia inguinal bilateral intervenida a los 6 meses y una enfermedad por reflujo gastroesofágico tratada farmacológicamente desde los 2 a los 9 meses.

En el primer mes, el paciente ya mostraba hipotonía y retraso psicomotor con escasa conexión con el medio. Tras realizar un estudio neurometabólico, se inició rehabilitación, y mediante hibridación genómica comparada en *array* (CGH-*array*) se identificó una microdelección en la región 7q11.23, y fue diagnosticado de SWB a los 3 meses de vida. Evolutivamente, el paciente presentaba trastornos del sueño, conducta hiperactiva, retraso en los hitos del desarrollo (sedestación a los 8 meses y retraso en la marcha), así como retraso del lenguaje (sólo decía 2-3 palabras a los 20 meses). La somatometría mostraba una talla en el p50-75, y un peso y un perímetro cefálico en el p50 desde el nacimiento hasta los 18 meses.

La presión arterial fue superior al p95 para el peso y la talla, sin relación con la coartación de aorta. Mediante ecografía abdominal no se observó estenosis de los vasos renales y, ante la persistencia de una hipertensión arterial moderada, se inició tratamiento con IECA a los 5 meses de edad, que ha precisado añadir un segundo antihipertensivo bloqueador beta para su control. Posteriormente, una angiorrisonancia ha demostrado una estenosis arterial renal bilateral moderada. En el momento actual, el paciente tiene 2 años y la función tiroidea y la calcemia son normales.

## Discusión

El SWB es una enfermedad rara, identificada por unas características clínicas específicas<sup>1,2</sup>, que se pueden poner de manifiesto en un rango de edad amplio, junto con otras afectaciones sistémicas, tal como demuestran los casos presentados (tabla 1). Ello propicia que los estudios genéticos, especialmente la CGH-*array*, sean indispensables para su diagnóstico precoz.

Los estudios realizados en cardiología pediátrica suelen ser los primeros que permiten detectar a estos pacientes, al ser remitidos para su estudio tras presentar un soplo cardíaco. La afectación cardíaca es una constante; su presencia, junto con los rasgos faciales característicos en casi el 100% de los pacientes, debe hacernos sospechar este síndrome, sobre todo si se asocia a antecedentes de CIR y/o enlentecimiento en la velocidad de crecimiento posnatal.

Aunque de forma menos específica, también las alteraciones multiorgánicas, el retraso en los hitos del desarrollo o la discapacidad intelectual deben hacernos sospechar un SWB, que ha de confirmarse en todos los casos con el diagnóstico genético.

En conclusión, creemos que el conocimiento clínico de esta patología es fundamental para su diagnóstico precoz. Además, es preciso realizar un seguimiento adecuado y detectar de forma temprana las anomalías asociadas. El seguimiento clínico ha de complementarse con el apoyo psicológico a la familia, al que también pueden contribuir con su experiencia las asociaciones de familiares y pacientes con SWB.

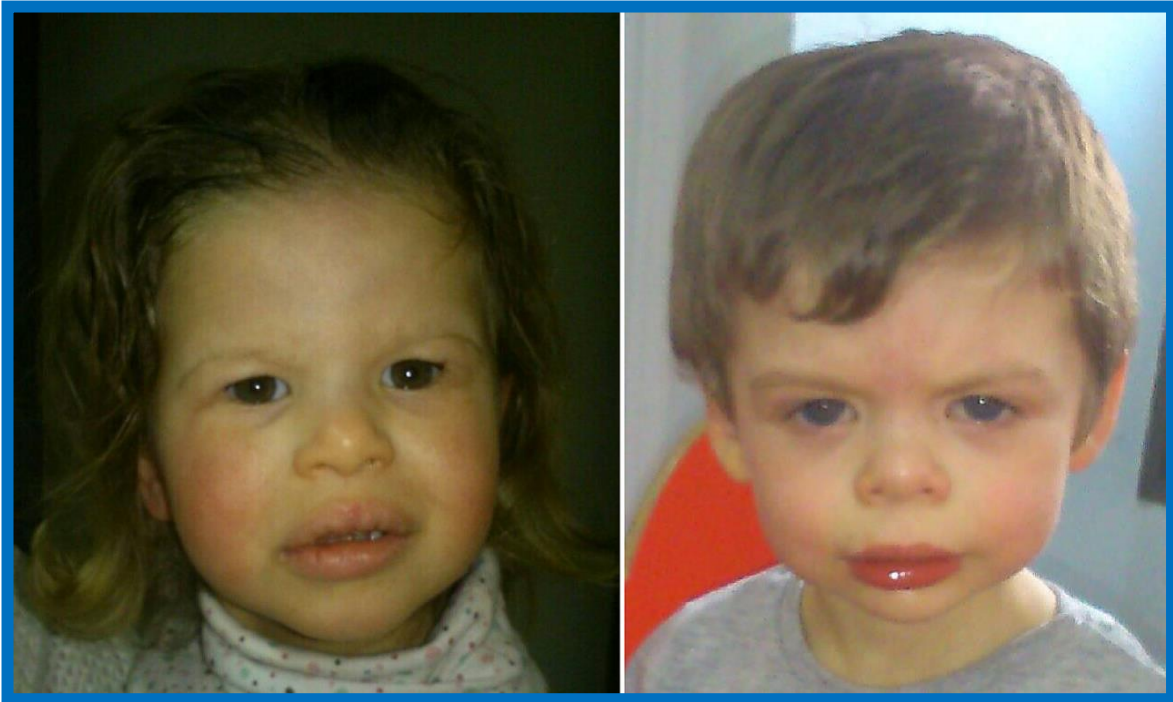
## Bibliografía

1. Williams JC, Barratt-Boyes BG, Lowe JB. Supravalvular aortic stenosis. *Circulation*. 1961; 24: 1.311-1.318.
2. Beuren AJ, Apitz J, Harmjanz D. Supravalvular aortic stenosis in association with mental retardation and certain facial appearance. *Circulation*. 1962; 26: 1.235-1.240.
3. Grimm T, Wesselhoeft H. Zur Genetik des Williams-Beuren-Syndroms und der Isolierten Form der Supravalvulaeren Aortenstenose (Untersuchungen von 128 Familien). *Z Kardiol*. 1980; 69: 168-172.
4. Stromme P, Bjornstad PG, Ramstad K. Prevalence estimation of Williams syndrome. *J Child Neurol*. 2002; 17: 269-271.
5. Burn J. Williams syndrome. *J Med Genet*. 1986; 23: 389-395.
6. Wessel A, Pankau R, Kececioglu D, Ruschewski W, Bursch J H. Three decades of follow-up of aortic and pulmonary vascular lesions in the Williams-Beuren syndrome. *Am J Med Genet*. 1994; 52: 297-301.
7. Pascual-Castroviejo I, Pascual-Pascual SI, Moreno Granado F, García-Guereta L, Gracia-Bouthelier R, Navarro Torres M, et al. Williams-Beuren syndrome: presentation of 82 cases. *An Pediatr (Barc)*. 2004; 60(6): 530-536.
8. Saad K, Abdelrahman AA, Abdallah AM, Othman HA, Badry R. Clinical and neuropsychiatric status in children with Williams-Beuren syndrome in Upper Egypt. *Asian J Psychiatr*. 2013; 6(6): 560-5.
9. Ewart AK, Morris CA, Atkinson D, Jin W, Sternes K, Spallone P, et al. Hemizygoty at the elastin locus in a developmental disorder, Williams syndrome. *Nat Genet*. 1993; 5: 11-16.
10. Farran EK, Cranwell MB, Álvarez J, Franklin A. Colour discrimination and categorisation in Williams syndrome. *Res Dev Disabil*. 2013; 34(10): 3.352-3.360.
11. Meyer-Lindenberg A, Mervis CB, Sarpal D, Koch P, Steele S, Kohn P, et al. Functional, structural, and metabolic abnormalities of the hippocampal formation in Williams syndrome. *J Clin Invest*. 2005; 115: 1.888-1.895.
12. Black JA, Bonham-Carter RE. Association between aortic stenosis and facies of severe infantile hypercalcaemia. *Lancet*. 1963; 282: 745-749 [note: originally volume 2].
13. Broder K, Reinhardt E, Ahern J, Lifton R, Tamborlane W, Pober B. Elevated ambulatory blood pressure in 20 subjects with Williams syndrome. *Am J Med Genet*. 1999; 83: 356-360.
14. Winter M, Pankau R, Amm M, Gosch A, Wessel A. The spectrum of ocular features in the Williams-Beuren syndrome. *Clin Genet*. 1996; 49: 28-31.
15. Pankau R, Partsch CJ, Gosch A, Oppermann HC, Wessel A. Statural growth in Williams-Beuren syndrome. *Eur J Pediatr*. 1992; 151: 751-755.
16. Damasceno ML, Cristante AF, Marcon RM, De Barros Filho TE. Prevalence of scoliosis in Williams-Beuren syndrome patients treated at a regional reference center. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014; 69(7): 452-456.

## Hallazgos clínicos y genéticos de los 2 casos presentados

	Caso 1	Caso 2
Edad en el momento del diagnóstico	15 meses	3 meses
Estudio genético	Delección 7q11.23 (FISH)	Delección 7q11.23 (CGH-array)
Forma de presentación	CIR + fenotipo peculiar + soplo (cardiopatía)	Soplo (cardiopatía) + hipotonía + angiomas + fenotipo peculiar
Cardiopatía	Estenosis de rama pulmonar izquierda (no precisa intervención hasta ahora)	Coartación de la aorta + estenosis pulmonar supraavalvular (no precisa intervención hasta ahora)
Fenotipo (figura 1)	Hipoterolismo ocular, fisuras palpebrales amplias y redondeada, narinas antevertidas, labios gruesos, mandíbula pequeña	Hipoterolismo ocular, fisuras palpebrales amplias y redondeadas, labios gruesos, boca grande, narinas antevertidas
Antecedentes familiares	Sin interés para el caso	Madre con miopía magna
Antecedentes personales	1. Ingreso en la UCI neonatal por bajo peso y CIR 2. Varios episodios de broncoespasmo, uno grave que precisó ingreso en la UCI 3. Hipertrofia de clítoris y ano anterior	1. Laringomalacia 2. Hernia inguinal bilateral intervenida a los 6 meses 3. ERGE que precisó tratamiento farmacológico
Peso al nacimiento	1.880 g (p3)	2.910 g (p25)
Edad gestacional	37 + 2 semanas	38 + 2 semanas
Talla	46 cm (p3)	49 cm (p25-50)
Perímetro craneal	31,5 cm (p10)	34 cm (p50)
Retraso psicomotor	Sí, desde el nacimiento	Sí, con hipotonía marcada
Trastorno del lenguaje	A los 24 meses sólo decía 5 palabras	A los 20 meses pronunciaba 2-3 palabras
Sedestación/deambulación	8/18 meses (con ayuda)	8 meses/actualmente sin marcha autónoma a los 2,5 años
Sociabilidad	Muy sociable, actitud muy amigable	Normal
Anomalías oftalmológicas	No, sólo hipoterolismo ocular	No, sólo hipoterolismo ocular
Alteraciones dermatológicas	No	Angiomatosis múltiple congénita
Endocrinología	Retraso en la curva crecimiento en peso y longitud <p3 Calcio normal Hipotiroidismo tratado con levotiroxina	Adecuada ganancia pondoestatural Calcio normal Función tiroidea normal
Nefrología (HTA)	Sin HTA	HTA moderada en tratamiento (biterapia). Estenosis arterial renal bilateral (RMN)

CIR: crecimiento intrauterino retrasado; CGH-array: array por hibridación genómica comparada; ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico; FISH: hibridación *in situ* con fluorescencia; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; p: percentil; UCI: unidad de cuidados intensivos.



**Figura 1.** Fenotipo característico de SWB en ambos pacientes. Obsérvese las fisuras palpebrales amplias, los labios gruesos, la boca grande y entreabierta, y la nariz con narinas antevertidas. En el caso del varón (a la derecha), el mentón es pequeño (micrognatia)