

## Síndrome de Williams-Beuren y la importancia del diagnóstico oportuno. Reporte de Caso

### Williams-Beuren Syndrome and the importance of the timely diagnosis. Case report

Ana Ximena Pinta-Paguatían<sup>1</sup>, Oscar Mauricio Patiño-Ortega<sup>2</sup>, José Darío Portillo-Miño<sup>3</sup>.

#### RESUMEN

**Objetivo:** Se presenta un paciente con Síndrome de Williams-Beuren (SWB) con manifestaciones clínicas en el primer año de vida, resaltando la disfunción cognitiva/retraso global, alteraciones cardiovasculares y faciales como elementos clave para fomentar la sospecha

#### ABSTRACT

**Objective:** We present a patient with Williams-Beuren Syndrome (WBS) with severe global delay and other notable anomalies in the first year of life, highlighting cognitive dysfunction/global delay to promote timely clinical suspicion and the importance of early multidisciplinary management, reducing patient morbidity.

#### Historial del artículo:

Fecha de recepción: 28/07/2021

Fecha de aprobación: 15/07/2022

1 Universidad Cooperativa de Colombia. Facultad de Medicina, Pasto, Colombia.

2 Hospital Infantil Los Ángeles. Departamento de Nefrología Pediátrica, Pasto, Colombia.

3 Fundación Universitaria San Martín. Facultad de Ciencias de la Salud, Pasto, Colombia.

**Correspondencia:** Ana Ximena Pinta Paguatían, Dirección: Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Cooperativa de Colombia. Pasto, Colombia. Cl 18 #47 -150, 520003. Pasto, Nariño, Colombia. Teléfono: (+57) 3206655827. Correo electrónico: pintaximena@gmail.com

**Como citar este artículo:** Pinta-Paguatían AX, Patiño-Ortega OM, Portillo-Miño JD. Síndrome de Williams-Beuren y la importancia del diagnóstico oportuno. Reporte de caso. Revista de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad del Cauca. 2022;24(2):15-23. <https://doi.org/10.47373/rfcs.2022.v24.1976>

*clínica y la importancia del diagnóstico oportuno con el fin de disminuir la morbilidad y mortalidad del paciente.*

**Descripción del caso:** *Paciente masculino de 12 meses de edad, producto de segunda gestación, cesárea a las 37,5 semanas, peso al nacer: 2400 g, talla 47 cm y perímetro cefálico 34 cm. Asiste a cita de control con pediatría a los 3 meses de edad donde se observa dacriostenosis, dificultad para alimentarse y dismorfias faciales menores. En los antecedentes familiares; padres jóvenes, sin historial de enfermedades genéticas, no consanguíneos, el resto de antecedentes sin relevancia clínica. Se realizó seguimiento por 12 meses debido a la severidad y presentación inusual de algunas manifestaciones clínicas que ocurren en fases tardías.*

**Conclusiones:** *El SWB ha sido descrito por sus manifestaciones clínicas variables, sin embargo, su identificación e intervención multidisciplinaria es oportuna al conocerse las alteraciones multisistémicas de acuerdo a la edad. El SWB debe considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales en pacientes pediátricos con retraso del desarrollo psicomotor, anomalías cardiovasculares severas y/o dimorfismos faciales ya que desempeñan un rol clave en la sospecha clínica de esta patología, reduciendo el gasto de los recursos del sistema de salud y mejorando la calidad de vida del paciente de acuerdo a sus necesidades.*

**Palabras clave:** *Síndrome de Williams, Retraso del neurodesarrollo, Equipo de atención del paciente, Cardiopatías, Enfermedades de las válvulas cardíacas.*

**Case description:** *12-month-old male patient, second gestation product, a cesarean section at 37.5 weeks, birth weight 2400 g, height 47 cm, and head circumference 34 cm. He attends a follow-up appointment with Pediatrics at 3 months old where dacryostenosis, difficulty feeding, and minor facial dysmorphism are observed. In the family history; young parents, no history of genetic diseases, not consanguineous. Follow-up is carried out for 12 months due to the severity and unusual presentation of some manifestations in late phases.*

**Conclusions:** *SWB has been described due to its variable clinical manifestations, however, its identification and multidisciplinary interventions are opportune since multisystemic alterations are known according to age. SWB should be considered within the differential diagnoses in pediatric patients with delayed psychomotor development and/or facial dimorphisms that could lead to late diagnosis and management and promote complications in adulthood.*

**Keywords:** *Williams's syndrome, Developmental Disabilities, Patient Care Team, Heart Diseases, Heart Valve Diseases.*

## INTRODUCCIÓN

El síndrome de Williams-Beuren (SWB) es un trastorno genético (OMIM #194050), autosómico dominante, que afecta aproximadamente 1 de 20.000 recién nacidos (1), y ocurre por la deleción de 1.3-1.8 Mb en el cromosoma 7q11.23 (2). Las manifestaciones clínicas son amplias y variables, el espectro abarca el compromiso del sistema cardiovascular, neurológico, gastrointestinal, genitourinario, endocrino y renal (3). Las manifestaciones faciales, acompañadas del compromiso cardiovascular, renal o neurológico pueden aproximarnos a la sospecha clínica en el SWB; sin embargo, el fenotipo del SWB es muy variable entre la fase temprana y tardía siendo su expresividad heterogénea y difícil de determinar (1,4).

En cuanto a la expresión de las manifestaciones físicas, se caracterizan por estrechez frontal, edema bpalpebral, fisuras palpebrales, pliegue epicántico, mejillas prominentes, ojos azules, patrón estrellado del iris, aplanamiento malar, filtrum largo, labios prominentes, nariz corta y antevertida, boca amplia y anodoncia (1,5). En gran medida, radica por la deleción de una copia del gen *ELN* que codifica la elastina, implicado en el compromiso cardiovascular, alteraciones del tejido conectivo y la fisionomía facial (1,5). Por su parte, la afectación del sistema cardiovascular está dado por estenosis supra valvular, lesión intracardiaca y muerte súbita (5). Principalmente, las lesiones valvulares son fundamentales para la sospecha clínica y, por ende, determinante para el diagnóstico oportuno del paciente.

Se presenta un paciente con SWB clásico que manifiesta retraso global severo, anomalías faciales y compromiso cardiovascular severo, representando elementos significativos para fomentar la sospecha clínica oportuna e iniciar el manejo multidisciplinario con el fin de reducir la morbimortalidad del paciente. Además, otras anomalías destacadas que se presentan en fases tardías, sin embargo, en este caso se manifestaron en el primer año de vida.

## DESCRIPCIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 12 meses de edad, procedente de la ciudad de Pasto, departamento de Nariño, producto de segunda gestación, cesárea a las 37,5 semanas, con peso al nacer de 2400 g, talla de 47cm y perímetro cefálico de 34 cm. En los antecedentes familiares se destaca padres jóvenes, sin historial de enfermedades genéticas, no consanguíneos, ni homonimia familiar. En los antecedentes prenatales sin

exposición a teratógenos, preeclampsia en el tercer trimestre, embarazo con controles prenatales completos, a las 27,4 semanas de gestación se diagnóstica restricción de crecimiento intrauterino (RCIU).

Asistió a cita de control con pediatría a sus 3 meses de edad donde se observó dacriostenosis, dificultad para alimentarse y dismorfias faciales menores por lo que fue remitido a genética, en donde los hallazgos al examen físico iniciales fueron línea de implantación folicular posterior baja, anterior alta, frente amplia, epicanto bilateral, patrón estelar del iris, puente nasal deprimido, narinas antevertidas, paladar alto y ojival, pabellones auriculares en retroposición, clinodactilia del quinto dedo en manos (**Figura 1**). A nivel neurológico se identificó retraso global, microcefalia, mal control de musculatura orolingüofacial, tono pasivo aumentado, hipertono troncular, limitación en ángulos abductores, poplíteos e hiperreflexia generalizada, se determina retraso en el desarrollo psicomotor y en el crecimiento.

**Figura 1.** Características fenotípicas del Síndrome de Williams-Beuren más sobresalientes en el primer año de vida.



A. Línea de implantación folicular posterior baja, anterior alta.



B. Frente amplia



C. Puente nasal deprimido



D. Narinas antevertidas



E. Clinodactilia del quinto dedo



F. Pabellones auriculares en retroposición



G. Epicanto y patrón estelar del iris.

**Fuente:** Archivo de los autores.

A partir de estos primeros hallazgos se sospechó SWB, se solicitó cariotipo que reportó 46XY sin alteraciones cromosómicas numéricas ni estructurales, en la Hibridación In Situ Fluorescente (FISH) positivo para delección de la

región cromosómica 7(q11.23) nuc ish (D7Z3X1, D7Z1X2) en 100 núcleos en interfase compatible con SWB (Figura 2). Con este resultado, durante el primer año de vida se derivó el paciente a valoración multidisciplinaria.

**Figura 2.** Análisis de Inmunofluorescencia por Hibridación in situ (FISH) con sonda para locus 7q11.23 (D723, señal roja).



**Fuente:** Archivo de los autores.

Fue valorado por fonología quien evidenció que el paciente presentaba respiración oral continua sin infecciones del tracto respiratorio recurrentes y descartó alteraciones orofaríngeas. Se tomaron potenciales evocados de tallo cerebral cuyo resultado fue normal con timpanogramas tipo A bilateral. A nivel cardiovascular se identificó estenosis supralvalvular pulmonar y aórtica moderada más estenosis pulmonar periférica de rama derecha. A nivel endocrinológico se descartó cualquier tipo de anomalía como hipotiroidismo congénito e hipercalcemia. Desde el punto de vista renal se encontró la función renal conservada, los electrolitos séricos sin alteraciones, se realizó ecografía renal y de vías urinarias sin evidencia de nefrocalcinosis, urolitiasis, quistes renales y/o aplasia/hipoplasia renal. Además, ultrasonido doppler de vasos renales sin estenosis de arteria renal u otras alteraciones.

Paciente quien, hasta el 16 de diciembre de 2019, asistió a centro hospitalario para continuar con seguimiento multidisciplinario por Pediatría, Cardiología, Genética, Neumología, Fonoaudiología, Neurología, Nefrología y Endocrinología. Continúa en rehabilitación con terapia física con énfasis en neurodesarrollo, terapia ocupacional y fonoaudiológica integral.

El tutor legal del paciente declara autorizar la divulgación de las imágenes clínicas y el historial médico. El consentimiento reposa en poder de los autores.

## DISCUSIÓN

El SWB es un trastorno del neurodesarrollo multisistémico autosómico dominante determinado como raro al ser ocasionado por la delección hemigónica de 1,3-1,84 Mb en el cromosoma 7q11.23 (2). El fenotipo se destaca por facies típicas, estenosis aórtica supralvalvular, retardo mental y alteración en el comportamiento (3). Generalmente presentan un aspecto feliz expresando características faciales que son auténticas y recuerdan la fisonomía del personaje mítico llamado “elfo” (1,3). En el caso presentado, se resalta que las características faciales asociadas al retraso global y el compromiso cardiovascular han sido fundamentales para la sospecha clínica y, por ende, determinantes para el diagnóstico oportuno del paciente.

El SWB afecta aproximadamente 1 de 20.000 recién nacidos (1) y en otros estudios se ha estimado 1 de 7.500 nacidos vivos, con una edad media de diagnóstico de 6.2 años probablemente por el aumento de estudios moleculares que brinda mayor precisión en el diagnóstico (6). En Colombia, no existe registro de datos poblacionales que proporcionen el panorama epidemiológico del síndrome, no obstante, se han reportados algunos casos en la literatura (6,7,8). Por ejemplo, Vargas *et al.*, (6) informan dos casos de SWB resaltando la importancia del diagnóstico molecular. Por su parte, Realpe-Cisneros *et al.*

(7), revelaron el primer caso en el Departamento del Cauca con estenosis pulmonar aislada.

El estudio de Liao *et al.* (9), reveló que de 535 pacientes con retraso global/discapacidad intelectual; el síndrome de microdelección representó el 52,3%, el síndrome de microduplicación el 23,0% y el 24,6% presentaron microdelección y microduplicación combinadas. Se identificaron síndromes conocidos en el 45,1% (32/71) de los casos, incluido el síndrome de microdelección 1q42-q44, el síndrome de Angelman, el síndrome de Prader-Willi, el síndrome de monosomía 1p36, el síndrome de Wolf-Hirschhorn, el síndrome de cri-du-chat, síndrome de Williams-Beuren, Síndrome 9p, lisencefalia, síndrome de Smith-Magenis, síndrome de Sotos, síndrome de microduplicación 17p12, síndrome de microdelección 22q11.21 y síndrome de microdelección 22q13, entre otros. La tasa de detección más alta se observó para el síndrome de microdelección 1q42-q44. Esto fue seguido por el síndrome de Angelman y Prader-Willi y el síndrome de monosomía 1p36 (9).

Lo anteriormente mencionado, nos permite sugerir que el diagnóstico diferencial del retraso global puede ser demasiado amplio y el diagnóstico del SWB puede ser significativamente difícil; especialmente, en centros hospitalarios donde los recursos son limitados. El retraso en el desarrollo puede conllevar a la sospecha clínica y se evidencia en las fases tempranas del SWB con dificultades en la alimentación, pérdida de la audición, constipación, vómito y cólico (10), acompañado de articulaciones hiperflexibles que con frecuencia se convierten en contracturas articulares (1). En cuanto a la disfunción cognitiva y discapacidad intelectual leve a moderada (IQ 30-70) (10), se ha observado que no hay diferencias entre género (11) y algunas escalas de seguimiento no han demostrado variación significativa durante el tiempo (11).

Algunas alteraciones en pacientes con SWB pueden identificarse en los primeros meses de vida, otras aparecen con la edad (2). En este paciente, se encontraron en fase temprana varias características propias del SWB que aparecen en fases tardías.

Las alteraciones cardiovasculares se diagnostican tempranamente y pueden conducir a hipertrofia e insuficiencia cardíaca (1). En niños con SWB se observa estenosis supra valvular aórtica (ESVA) en el 80% de los casos mientras que alrededor del 50% de los pacientes con ESVA tienen SWB y el 50% de los casos de SWB tienen estenosis pulmonar periférica (12). Por otro lado se ha observado en el seguimiento a largo plazo de las anomalías cardíacas que la edad media de

diagnóstico es de 4,2 años mientras que la edad media del diagnóstico del síndrome es de 6,2 años (12).

En este caso, se evidenció que el componente cardiovascular fue identificado de forma muy temprana; estenosis supra valvular pulmonar y aórtica moderada más estenosis pulmonar periférica y bloqueo de rama derecha; es decir, desde una fase precoz se encuentra en seguimiento y vigilancia del compromiso cardíaco, hallazgo que contrasta con la detección a los 4 años y la edad media del diagnóstico del síndrome a los 6 años, impactando de forma significativa en la morbimortalidad del paciente.

Igualmente, a nivel cardiovascular se puede observar estenosis pulmonar (tanto valvular como periférica) en 51 de 113 (45,1%) pacientes con SWB (12). Se ha documentado una incidencia de estenosis pulmonar del 11% y una incidencia de estenosis de la arteria pulmonar alrededor del 40% (12). Las alteraciones cardiovasculares son consideradas la principal causa de morbimortalidad, se ha visto una tasa de mortalidad del 6% para la cirugía cardíaca o cateterismo (13). Además, se han descrito complicaciones como: prolapso de la válvula mitral, insuficiencia aórtica, prolongación de QTc, tortuosidad arterial sistémica e hipertensión arterial sistémica (13). Por el cual, se exhorta a un seguimiento estricto de las mismas.

La manifestación endocrina de mayor estudio es la hipercalcemia, la más frecuente es intolerancia a la glucosa y un hallazgo usual es hipotiroidismo subclínico (10%) (14). De acuerdo al estudio realizado por Levy-Shraga *et al.*, (15) la edad al momento del diagnóstico de WBS fue de  $1,4 \pm 1,0$  años. Se encontró baja estatura por debajo del percentil 3 en 14 participantes (41%). Dos casos fueron diagnosticados con deficiencia de hormona del crecimiento y ocho pacientes (23,5%) tenían hipercalcemia leve, en cinco niñas (14,7%) pubertad precoz y en cinco casos (14,7%) anomalías tiroideas. Otras alteraciones son la osteopenia, osteoporosis y diabetes (14). En el caso presentado no se reportaron alteraciones del sistema endocrino.

El compromiso renal presenta una frecuencia entre el 18% y 41% de los casos (14); para este caso no se identificaron hallazgos de nefrocalcinosis y/o hipercalcemia o hipercalcemia persistente y aunque esta última se asocia con deshidratación (15), La alteración del tracto urinario se encuentra en el 10% de los pacientes, de tal modo, que los divertículos vesicales son la manifestación más destacada (11). En los niños menores de dos años deben realizarse estudios de calcio sérico cada cuatro a seis meses, en conjunto con la función tiroidea que debe controlarse

anualmente hasta los 3 años (11,16), siendo conveniente la valoración prioritaria endocrinológica y nefrología desde sus primeros meses de vida.

Por otra parte, después de sospechar clínicamente la enfermedad es imperativo confirmar mediante técnicas moleculares la presencia de la deleción de la región cromosómica del SWB (6). Para este caso, el paciente fue diagnosticado con la sonda específica para el locus, no se realizó secuenciación para múltiples genes aunque existen avances en la secuenciación e identificación del gen en los últimos años (2). A pesar que todavía falta bastante por conocer sobre la contribución de cada uno de estos en la presencia de alteraciones específicas, así como sus mecanismos patogénicos subyacentes, se ha determinado que pueden estar afectados alrededor de 25 genes, la asociación de algunos de ellos como el gen *ELN* que codifica para la elastina y los genes *LIMK1*, *CYLN2*, *GTF2I2*, *GTF2IRD1* y *GTF2IRD2* han sido relacionados con el fenotipo neurocognitivo, los genes *BAZIB2*, *FZD92* Y *STX1A* se han involucrado con alteraciones endocrinas (14).

Algunas investigaciones muestran diferencias en la severidad de la patología donde se revela que los pacientes afectados con haploinsuficiencias en determinadas partes de la zona donde está la deleción pueden hacer que el paciente exprese de forma aislada el fenotipo, pero no el SWB debido que estas zonas codifican subunidades de proteínas concretas (2).

Por último, se ha visto preeclampsia en gestantes al tercer trimestre cuyos productos son diagnosticados con SWB; sin embargo, la evidencia es limitada para sostener esta afirmación (16). Este caso al igual que otros reportados aporta información útil para futuras investigaciones.

Dentro de las limitaciones del presente caso encontramos que realizar pruebas moleculares complementarias de mayor utilidad como Inmunofluorescencia in situ, (FISH), reacción en cadena de polimerasa cuantitativa (cPCR), estudios de secuenciación comparativa o análisis de microarreglos no es posible debido a que los recursos son limitados en los centros asistenciales de la región.

## CONCLUSIONES

El SWB debe considerarse dentro de los diagnósticos diferenciales en pacientes pediátricos con compromiso renal, cardiovascular, retraso del desarrollo psicomotor y/o dimorfismos faciales. La sospecha clínica y la remisión

temprana al especialista en genética es fundamental para el diagnóstico e inicio temprano del tratamiento, reduciendo gastos innecesarios en el sistema de salud y mejorando la calidad de vida del paciente de acuerdo a sus necesidades.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES.

Cada autor contribuyo en la revisión de la evidencia y la redacción del manuscrito, al igual que en la aprobación y responsabilidad de la versión final de este artículo.

## FINANCIAMIENTO Y CONFLICTOS DE INTERESES.

Los autores declaran no tener conflictos de interés ni financiamiento.

## REFERENCIAS

1. Wilson M, Carter IB. Williams Syndrome. [Updated 2020 Sep 29] In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK544278/>
2. Delgado LM, Gutierrez M, Augello B, et al. A 1.3-mb 7q11.23 atypical deletion identified in a cohort of patients with williams-beuren syndrome. *Mol Syndromol*. 2013;4(3):143-147. <https://doi.org/10.1159/000347167>
3. Twite MD, Stenquist S, Ing RJ. Williams syndrome. *Paediatr Anaesth*. 2019;29(5):483-490. <https://doi.org/10.1111/pan.13620>
4. Martens M. Developmental and cognitive troubles in Williams syndrome. *Pediatric Neurology Part I*. 2013;291-293.
5. Yuan SM. Congenital heart defects in Williams syndrome. *Turk J Pediatr* 2017; 59:225-232. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2017.03.001>
6. Vargas C, Saldarriaga W, Pachajoa HM, Isaza C. Síndrome de Williams-Beuren: Informe de dos casos con diagnóstico molecular. *Colomb Med*. 2011;42: 523-8.
7. Realpe-Cisneros SI, Realpe-Cisneros LG, Caicedo-Rodríguez MI, Acosta-Aragón MA. Síndrome de Williams-Beuren con estenosis pulmonar aislada: primer reporte de caso en el Cauca, Colombia. *Medicina&Laboratorio*. 2021;25(3):649-656.
8. Fernandez-Moreno C. Un caso de síndrome de Williams-Beuren o facies de gnomo o duendecillo. *Rev Col Psiquiatr*. 2005; 34(3): 435-440.
9. Liao LH, Chen C, Peng J, et al. Diagnosis of intellectual disability/global developmental delay via genetic analysis

- in a central region of China. *Chin Med J*. 2019;132(13):1533-1540. <https://doi.org/10.1097/CM9.0000000000000295>
10. Royston et al. Williams syndrome: recent advances in our understanding of cognitive, social and psychological functioning. *Curr Opin Psychiatry*. 2019;32(2):60-6. <https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000477>
  11. Morris CA. Williams Syndrome. En: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *GeneReviews*. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1249>
  12. Yuan SM. Congenital heart defects in Williams syndrome. *Turk J Pediatr* 2017; 59:225-232. <https://doi.org/10.24953/turkjped.2017.03.001>
  13. Morris CA, Braddock SR. Health care supervision for children with Williams syndrome. *Pediatrics*. 2020;145:e20193761. <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3761>
  14. Kim YM, Cho JH, Kang E, et al. Endocrine dysfunctions in children with Williams-Beuren syndrome. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2016; 21(1): 15-20. <https://doi.org/doi:10.6065/apem.2016.21.1.15>
  15. Levy-Shraga Y, Gothelf D, Pinchevski-Kadir S, Katz U, Modan-Moses D. Endocrine manifestations in children with Williams-Beuren syndrome. *Acta Paediatr*. 2018; 107(4): 678-684. <https://doi.org/10.1111/apa.14198>
  16. Collins RT, Kaplan P, Somes GW, Rome JJ. Long-term outcomes of patients with cardiovascular abnormalities and williams syndrome. *Am J Cardiol*. 2010;15;105(6):874-8. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2009.10.069>